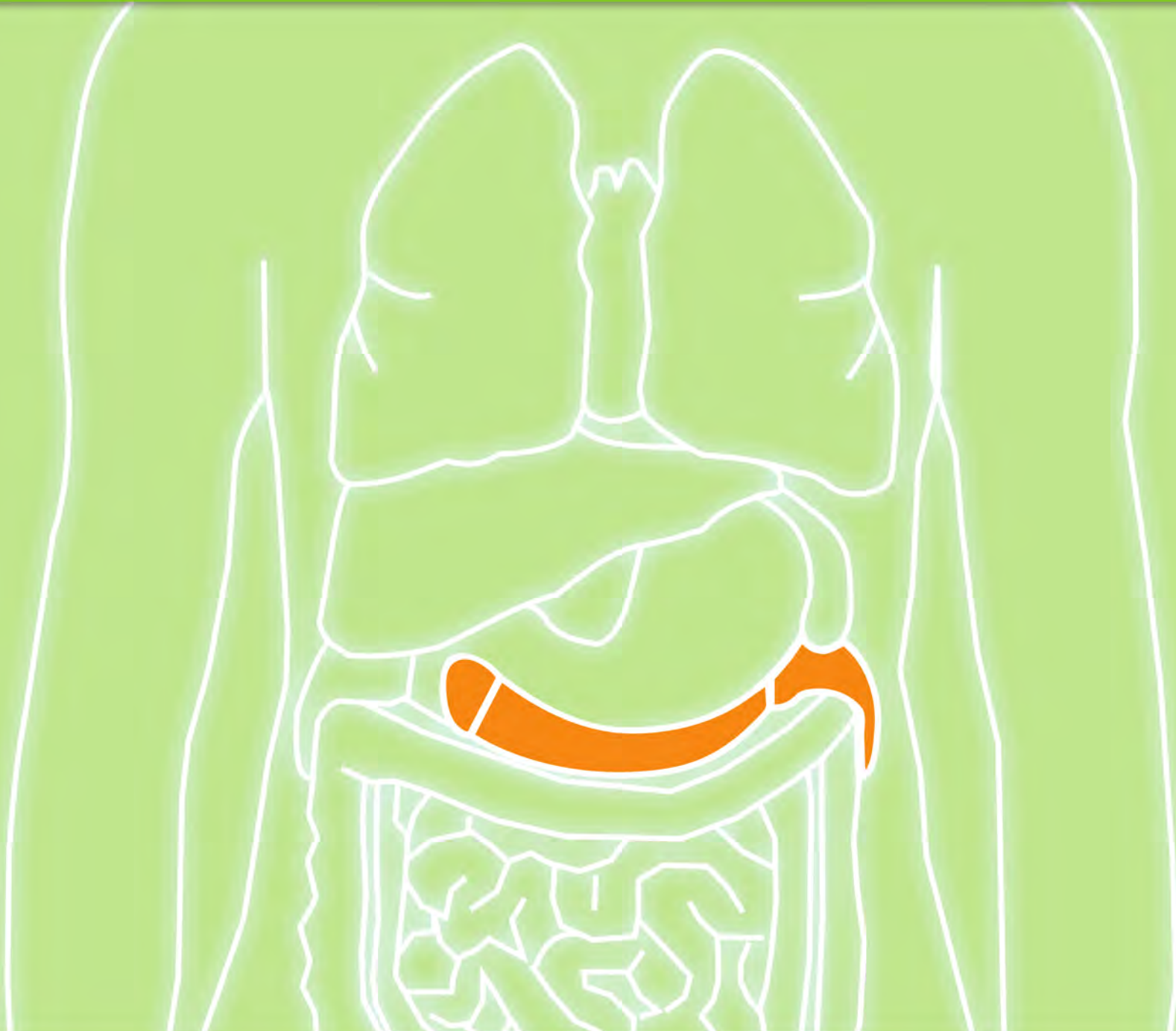


# Diabetes

Tercera edición



José Antonio Morales González

• Bautista • Chehue • Téllez • Sánchez • Madrigal • López • Olvera • Molina •  
• Gayosso • Nava • Esquivel • Busto • Gayosso • García • López • Calzada • Ocharan •



# **Diabetes**

**Tercera edición**

## **Aviso importante**

Los autores y la editorial han tenido el cuidado de comprobar que la dosis terapéutica sea la correcta y compatible con los estándares nacionales e internacionales en la fecha de publicación. Sin embargo, los conocimientos en las ciencias básicas y clínicas están en constante avance. Por lo anterior se recomienda al lector consultar cuidadosamente toda la información incluida en los insertos de los empaques de cada medicamento o agente terapéutico por utilizar; especialmente debe tenerse atención cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. Los autores no se responsabilizan por cualquier alteración, pérdida o daño que pueda ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, del uso y la aplicación de cualquier agente terapéutico contenido en este libro.

25



# Diabetes

**Tercera edición**

**Coordinador general**

Jóse Antonio Morales González

**Coordinadores**

Mirandeli Bautista Ávila	Eduardo Madrigal Santillán
Ana María Téllez López	Jaime Esquivel Soto
Alejandro Chehue Romero	José María Busto Villarreal
Maricela López Orozco	Graciela Nava Chapa
Elena Guadalupe Olvera Hernández	Cecilia Sánchez Moreno
Eva María Molina Trinidad	Evila Gayosso Islas
Juan Gayosso de Lucio	Claudia Camelia Calzada Mendoza
Pedro López Sánchez	María Esther Ocharán Hernández
	Manuel García Luna y González Rubio



Pachuca de Soto, Hidalgo  
México, 2013

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**

Humberto Augusto Veras Godoy  
*Rector*

Adolfo Pontigo Loyola  
*Secretario General*

Sócrates López Pérez  
*Coordinador de la División de Extensión de la Cultura*

José María Busto Villarreal  
*Director del Instituto de Ciencias de la Salud*

**Fondo Editorial**

Alejandro Vizuet Ballesteros  
*Director de Ediciones y Publicaciones*

Tercera edición electrónica: 2013

D.R. © UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
Abasolo 600, Col. Centro, Pachuca de Soto, Hidalgo, México, C.P. 42000  
Dirección electrónica: editor@uaeh.edu.mx

El contenido y el tratamiento de los trabajos que componen este libro son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente el punto de vista de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

**ISBN: 978-607-482-337-0**

Esta obra está autorizada bajo la licencia internacional Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada (by-nc-nd) No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas. Para ver una copia de la licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>.



Hecho en México/*Printed in México*

---

# Índice

---

<b>Prólogo a la tercera edición.....</b>	<b>11</b>
Marco Antonio RIVERA JIMÉNEZ	
Marco Antonio RIVERA GUZMÁN	

<b>Prólogo a la segunda edición.....</b>	<b>13</b>
Graciela NAVA CHAPA	

<b>Prólogo a la primera edición.....</b>	<b>15</b>
Mirandeli BAUTISTA ÁVILA	

<b>1. Introducción.....</b>	<b>17</b>
Ma. Laura RUIZ PALOALTO	

## Sección I

### Morfofisiología del páncreas

<b>2. Páncreas: anatomía e histología.....</b>	<b>21</b>
Erika DÍAZ CORTES	

<b>3. Páncreas: fisiología.....</b>	<b>29</b>
César ESQUIVEL CHIRINO	
Jaime ESQUIVEL SOTO	

---

**Sección II**

## Diabetes

<b>4. Diabetes en el tiempo.....</b>	<b>49</b>
Jesús Javier NIETO CALVA	
<b>5. Un recorrido por la dulce historia de la diabetes.....</b>	<b>65</b>
David LÓPEZ ROMERO	
<b>6. Epidemiología de la diabetes.....</b>	<b>73</b>
Graciela NAVA CHAPA	
Miriam Esther VERAS GODOY	
<b>7. Costos de la atención de la diabetes.....</b>	<b>87</b>
Alberto JONGUITUD FALCÓN	
Luis Enrique DÍAZ PÉREZ	
<b>8. Diabetes: definición, clasificación y diagnóstico.....</b>	<b>109</b>
Pablo Manuel RAZGADO SALDAÑA	
<b>9. Bases moleculares de la diabetes tipo 2.....</b>	<b>151</b>
María Luisa LAZO DE LA VEGA MONROY	
María Cristina FERNÁNDEZ MEJÍA	
<b>10. Genética de la diabetes, estrés oxidativo y efecto en el material genético.....</b>	<b>179</b>
Eduardo Osiris MADRIGAL SANTILLÁN	
José Antonio MORALES GONZÁLEZ	
María del Carmen VALADEZ VEGA	
Karla Guadalupe PÉREZ ÁVILA	



**Sección III**

## Tratamiento integral de la diabetes

<b>11. El equipo multidisciplinario de salud en el tratamiento de la diabetes.....</b>	<b>205</b>
Gloria SOLANO SOLANO	
Eduardo Osiris MADRIGAL SANTILLÁN	
Melissa GARCÍA MERÁZ	
Fernando MONTERRUBIO ROSALES	
<b>12. Atención médica intergral del paciente y la familia diabética...</b>	<b>223</b>
Alejandro Augusto MAZA GARCÍA	
<b>13. Educación al paciente diabético como parte de las actividades de la atención farmacéutica.....</b>	<b>241</b>
Maricela LÓPEZ OROZCO	
Ana María TÉLLEZ LÓPEZ	
Sandra RIVERA ROLDÁN	
Ivette REYES HERNÁNDEZ	
<b>14. Ajuste de dosis de fármacos utilizados en pacientes diabéticos...</b>	<b>265</b>
Eva María TRINIDAD MOLINA	
<b>15. Tratamiento farmacológico de la diabetes.....</b>	<b>285</b>
Judith Ascención PARRA VIZUET	
<b>16. Tratamiento nutricional de la diabetes.....</b>	<b>321</b>
Teresita HUICI	
Carlett RAMÍREZ FARÍAS	
<b>17. Factores psicosociales asociados al automanejo del paciente con diabetes tipo 2.....</b>	<b>337</b>
Arturo DEL CASTILLO ARREOLA	
Rebeca María Elena GUZMÁN SALDAÑA	
<b>18. Cuidados de enfermería al paciente con diabetes.....</b>	<b>361</b>
Cecilia SÁNCHEZ MORENO	
Evila GAYOSSO ISLAS	
Rocío Belem MAYORGA PONCE	

<b>19. Cuidados intrahospitalarios al paciente con diabetes.....</b>	<b>381</b>
Gloria SOLANO SOLANO	
Eduardo Osiris MADRIGAL SANTILLÁN	
Arturo DEL CASTILLO ARREOLA	
Rebeca GUZMÁN SALDAÑA	
<b>20. Tratamiento odontológico de la diabetes.....</b>	<b>403</b>
Mario NAVA VILLALBA	
Germán GONZÁLEZ PÉREZ	
Maribel LIÑAN FERNÁNDEZ	
Marco TORRES CARMONA	
<b>21. Beneficios del ejercicio en el tratamiento de la diabetes.....</b>	<b>421</b>
Eli Mireya SANDOVAL GALLEGOS	
<b>22. Papel de la medicina tradicional en el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas: efecto hipoglucemiante de las hojas del árbol de neem (<i>Azadirachta indica</i>) en un modelo de diabetes en ratón.....</b>	<b>431</b>
Tomas A. FREGOSO ÁGUILAR	
Jorge A. MENDOZA PÉREZ	
Javier PERALTA CRUZ	
Francisco DÍAZ CEDILLO	
Rafael HERRERA BUCIO	
<b>23. Terapia génica y diabetes.....</b>	<b>471</b>
Mirandeli BAUTISTA ÁVILA	

**Sección IV**

## Complicaciones crónicas de la diabetes

<b>24. Síndrome metabólico.....</b>	<b>485</b>
María Elena TÉLLEZ VILLAGÓMEZ	
<b>25. Complicaciones crónicas. Pie diabético.....</b>	<b>501</b>
José María BUSTO VILLARREAL	
Hector Ariel SOTO ÁVILA	
<b>26. La onicomycosis en los pacientes diabéticos.....</b>	<b>521</b>
Juan Vicente GÓMEZ GÓMEZ	
Roberto BERNARDO ESCUDERO	
Andres SALAS CASAS	
José Luis IMBERT PALAFOX	
<b>27. Retinopatía diabética.....</b>	<b>535</b>
Gloria SOLANO SOLANO	
Rebeca GUZMÁN SALDAÑA	
Jesús Javier HIGAREDA SÁNCHEZ	
<b>28. Diabetes y enfermedad coronaria.....</b>	<b>545</b>
Jorge CHÁVEZ PAGOLA	
<b>29. Neuropatía diabética.....</b>	<b>569</b>
Gloria SOLANO SOLANO	
Arturo DEL CASTILLO ARREOLA	
Angélica ROMERO PALENCIA	
Jesús Javier HIGAREDA SÁNCHEZ	
<b>30. Aspectos fisiopatológicos de la vejiga neurogénica en el paciente con diabetes.....</b>	<b>587</b>
Sotero RAMÍREZ GARCÍA	
José GUTIÉRREZ SALINAS	
Norma Rebeca NÚÑEZ RAMOS	
Pilar Hazel CARRANZA CASTRO	
Liliana GARCÍA ORTIZ	
Sergio HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ	

**Sección V**

## Tópicos selectos de la diabetes

<b>31. Disfunción sexual en hombres y mujeres con diabetes.....</b>	<b>605</b>
Arturo DEL CASTILLO ARREOLA Juan Patricio MARTÍNEZ MARTÍNEZ Gloria SOLANO SOLANO	
<b>32. Apoyo educativo de enfermería al paciente diabético y su familiar en el ámbito hospitalario, como estrategia para fortalecer su autocuidado.....</b>	<b>617</b>
Ma. Luisa SÁNCHEZ PADILLA Angelina ÁLVAREZ CHÁVEZ Sandra CRUZ JAIME Margarita LAZCANO ORTIZ	
<b>33. Paraoxonasa humana 1 (PON1h) y su papel protector en la diabetes.....</b>	<b>627</b>
Diego ESTRADA LUNA Francisco Iván CELAYA CORREA Gabriel BETANZOS CABRERA	
<b>34. La granada como una alternativa en el tratamiento de la diabetes.</b>	<b>637</b>
Perla Yuridia MONTES RUBIO Héctor Enrique FABELA ILLESCAS Gabriela SÁNCHEZ SOLARES Gabriel BETANZOS CABRERA	
<b>35. Grupos de ayuda mutua: el abordaje mexicano. Un ejemplo, el estado de Colima.....</b>	<b>651</b>
Agustin LARA ESQUEDA Martha Guadalupe DÍAZ SÁNCHEZ Milena ÁLVAREZ	
<b>36. ¿Y a futuro ...? .....</b>	<b>673</b>
Irene DURANTE MONTIEL	

---

## Prólogo a la tercera edición

---

Marco Antonio RIVERA JIMÉNEZ  
Marco Antonio RIVERA GUZMÁN

**A**NIVEL MUNDIAL los problemas de salud pública tienen un gran impacto en la economía de las naciones en vías de desarrollo. En nuestro país la hipertensión arterial, enfermedades neoplásicas y enfermedades cardio vasculares, son de las principales causas de morbimortalidad; ahora bien, debido al incremento de la expectativa de vida es evidente que nos enfrentamos a padecimientos más severos de las enfermedades crónico degenerativas incluyendo la diabetes; la cual es el motivo del presente proyecto.

Es importante contribuir a la creación de obras encaminadas al entendimiento de la *diabetes*, desde el punto de vista molecular hasta los aspectos más importantes de nuestra práctica clínica diaria, es por esta razón que insistimos que la medicina actual ha dado un giro importante alrededor del mundo y ha dejado de ser individualizada en donde ahora las enfermedades crónico degenerativas, como la diabetes, requieren de un manejo multidisciplinario, desde el personal paramédico que debe estar capacitado para entender este padecimiento hasta el manejo de alta espe-

cialidad, incluyendo el entorno social del paciente; por esta razón este proyecto tan ambicioso resulta ser importante para la transmisión de información actualizada a todas las personas interesadas en esta enfermedad.

Desde el proceso del diagnóstico y tratamiento oportuno, es de vital importancia que conozcamos hacia donde dirigimos a nuestro paciente para que de esta forma evitemos en gran medida las complicaciones que trae como consecuencia esta enfermedad, ya que, como se ha mencionado, son catastróficas y representan un alto costo económico para el paciente, la familia y el Estado.

Este trabajo se considera primordial ya que no existe la menor duda que dará pie a la creación de diversos proyectos que serán de gran utilidad y de mayor beneficio a los pacientes con *diabetes*.

El presente libro es el resultado de un proyecto académico del Instituto de Ciencias de la Salud, de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, con el propósito fundamental de dar un seguimiento adecuado, con un enfoque científico y práctico para

efectuar un diagnóstico oportuno, para instalar un tratamiento de calidad y evitar en gran número las complicaciones propias de la enfermedad y de esta forma integrar al paciente a su entorno biopsicosocial.

Cada capítulo de este libro está basado en evidencias científicas así como modernos puntos de vista, escrito para beneficiar académicamente a todo el personal médico relacionado con el cuidado de las complicaciones y el tratamiento del paciente diabético.

---

## Prólogo a la segunda edición

---

Graciela NAVA CHAPA

**L**A SEGUNDA edición del libro *Diabetes*, verá la luz en una etapa de alerta epidemiológica que ha afectado al mundo y en particular a México, ya que la era moderna no se había enfrentado a la aplicación de medidas sanitarias de tal magnitud. Esto debe representar un ejercicio de reflexión para todos, en el sentido de cómo cuidamos nuestra salud y qué tan dispuestos estamos a cambiar hábitos ancestrales no saludables, por hábitos saludables que nos permitan una vida plena y con calidad. La diabetes es el mejor ejemplo de una enfermedad global, pues afecta a una gran parte de la población mundial, la OMS reporta más de 180 millones de casos en el mundo, con la posibilidad de duplicarse en el año 2030; los países con el mayor número de diabéticos: son India, China y los Estados Unidos de Norteamérica; México ocupa el noveno lugar, pero se espera que para el año 2025, ocupe el séptimo lugar.

Esta enfermedad es conocida desde la antigüedad, sin embargo a partir del descubrimiento de la insulina en 1921 por Sir Frederick Grant Banting, se abrió una gran puerta para el estudio de la enfermedad,

identificándose la influencia de los factores individuales como la genética, los estilos de vida poco saludables como el sedentarismo, la comida rápida con su exceso de grasas y el abuso en las drogas lícitas como el alcohol y el tabaco. En realidad parece poco comprensible la conducta del ser humano, ya que contando con un exceso de información sobre factores de riesgo y los efectos de la diabetes, no sigue las recomendaciones para evitar la enfermedad y las complicaciones que deterioran la calidad de vida, como la retinopatía diabética, las amputaciones por el pie diabético y la insuficiencia renal.

Es por ello que en esta segunda edición además de los aspectos históricos, epidemiológicos, conductuales, la clínica y el tratamiento se fortalecen también aspectos sobre costos, que se relacionan no sólo con el costo individual del padecimiento sino con el costo social del problema. De la misma manera se fortalecen los aspectos de prevención y autocuidado de la salud, en los que tanto pacientes como profesionales de la salud, debemos estar preparados y buscando alternativas para lograr que la enfermedad no se

presente o lo haga tardíamente, así como evitar la presencia de complicaciones que afectan la calidad de vida del paciente. Con lo anterior, se favorece el estudio multidisciplinario del paciente así como el manejo del mismo.

Un aspecto importante a considerar es que la diabetes aparece después de la cuarta década de la vida y que gracias al tratamiento, el paciente vive más tiempo que nuestros abuelos, sin embargo también pueden sumarse otras patologías como la hipertensión, dislipidemias, infarto cerebral e infarto del miocardio, por lo que el manejo farmacológico integrado con el educativo es fundamental. En la medida que se sumen los profesionales de las ciencias de la salud, las ciencias de la conducta, las ciencias sociales y de la comunicación, trabajando en una gran cruzada contra la diabetes, tendremos la oportunidad de vislumbrar un mejor futuro en la salud de nuestra población. Considero que los seis capítulos incluidos en esta segunda edición, así como la reestructuración del libro en cuatro secciones, enriquecen sustancialmente la comprensión de este problema de salud pública.



---

## Prólogo a la primera edición

---

Mirandeli BAUTISTA ÁVILA

**¿P**OR QUÉ un libro más sobre diabetes? Desde hace más de treinta siglos, la patología que hoy conocemos como diabetes, ha estado ligada a la humanidad y la han padecido millones de personas, sin importar educación, medio o condición social; esto nos hace pensar que tendría que estar todo escrito acerca de este tema, sin embargo, sucede todo lo contrario y este libro es un testimonio de que apenas se esta asomando la punta del iceberg.

Lo anterior se constata con el hecho, de que la información de la que se dispone hasta el momento, acerca de las bases moleculares de la diabetes (receptores, señalizadores, mecanismos moleculares, etc.), aún es escasa y de hecho la mayor parte de las investigaciones a este respecto, se han realizado en las décadas recientes. Lo mismo sucede con los conocimientos acerca de las bases genéticas, ya que a pesar de que en la actualidad se cuenta con suficiente información acerca del genoma humano, día con día los estudiosos del tema, se encuentran con más genes codificantes relacionados con la enfermedad, ya sea diabetes tipo 1 o tipo

2. Aunque en este aspecto queda mucho por investigar, ahora se conoce lo íntimamente relacionado que está el estrés oxidativo y la diabetes y que los radicales libres en los pacientes diabéticos no sólo influyen en el incremento de la glucosilación no enzimática y la auto-oxidativa, si no también en el estrés metabólico.

La sociedad actual nos ha empujado al sedentarismo, a llevar una alimentación deficiente y a padecer estrés, estos factores, junto con malos hábitos como el consumo de alcohol y tabaco, han provocado lo que hoy se conoce como síndrome metabólico, el cual propicia que se presenten enfermedades como la diabetes tipo 2, que es el tipo de diabetes más común en la población en general, y también la que más gasto genera a las instituciones de salud. En la actualidad viven en el mundo 151 millones de personas con diabetes; y según estima la Organización Mundial de la Salud (OMS), se espera que para el año 2025 la población con diabetes sea de 300 millones. Los datos anteriores toman en cuenta el cambio de vida antes mencionado, y lo preocupante es el pronóstico de que cada

vez, será menor la edad en que se presente esta enfermedad.

La diabetes está considerada un padecimiento crónico no transmisible, que en nuestro país se considera no sólo como la primera causa de muerte en la población en general, sino también como se menciona en esta obra, la principal causa de ceguera y deficiencias visuales, amputación no resultante de un accidente e insuficiencia renal. Es aquí donde nos preguntamos: ¿hacia dónde estamos llevando a la sociedad actual?. La información existe, esta obra es una prueba fehaciente de los avances en todos los aspectos relacionados con esta patología; los cuales van desde el conocimiento de sus bases genéticas y moleculares, tratamientos farmacológicos y su calidad biofarmacéutica, fisiopatología de la enfermedad, terapia génica etc.; hasta las terapias alternativas, tratamientos nutricionales, manejo y educación del paciente diabético, así como los factores psicosociales asociados al automanejo de los enfermos. En lo personal, creo que de la misma forma como estamos bombardeados día con día, por cualquier medio de comunicación que conocemos, con productos que deterioran nuestra calidad de vida, como el alcohol o el tabaco, o con productos para mejorar el aspecto físico, debería de existir el mismo bombardeo de campañas en las cuales se informe a la población de cuáles son los puntos a tomar en cuenta para la prevención de esta enfermedad, de cómo y dónde hacer controles periódicos de los niveles de glucosa en sangre, ya que se conoce que hay un gran porcentaje de diabéticos que aún no saben que lo son; cuáles son las alternativas que existen dependiendo el tipo y el grado de la enfermedad. En conclusión, la información existe y todos los que trabajamos en el área de la salud, tenemos el compromiso de poner el ejemplo mejorando

nuestros hábitos, e informando a la población acerca de los beneficios de un cambio de vida más saludable que incluya: una alimentación sana, ejercicio y sobre todo en la medida que sea posible, disminuir el estrés al que estamos sometidos en la sociedad actual.

No quisiera terminar sin decir, que como integrante de esta máxima casa de estudios, me enorgullece que los autores de esta obra, se hallan dado a la tarea de reunir los conocimientos de una gran cantidad de especialistas de diferentes disciplinas e instituciones para entregarnos esta valiosa obra, que en lo personal, al venir de una familia de diabéticos por varias generaciones, me ha hecho sentir el compromiso que tengo en mis manos, para que las estadísticas de la futura incidencia de esta enfermedad, no se vean cumplidas, en la medida de mis posibilidades.

---

## Introducción

---

Ma. Laura RUIZ PALOALTO

**L**A DIABETES en la actualidad es considerada un problema de salud pública en la mayoría de los países del mundo, en México ocupa uno de los primeros lugares en mortalidad, a consecuencia de las transformaciones demográficas, así como a las profundas modificaciones del estilo de vida, fomentando factores desencadenantes de diabetes en las personas genéticamente predispuestas.

Es sabido que la mitad de los pacientes diagnosticados con diabetes, se encuentran sin tratamiento, y por tanto en un alto riesgo de desarrollar complicaciones, impactando grandemente a nuestra población, en su calidad de vida, razón por la cual es de vital importancia continuar con el trabajo de todo el equipo de salud, mediante estrategias que permitan favorecer la disminución de las complicaciones y el surgimiento de un número mayor de personas con esta problemática.

Bajo esta perspectiva el páncreas, glándula de secreción mixta que produce y segrega insulina, glucagón, polipéptido pancreático y somastatina para regular la glucosa en sangre, produce enzimas que ayudan a la digestión de

los alimentos. La resistencia a la acción de la insulina, que puede preceder la presencia de un cuadro clínico y una ausencia relativa de insulina puede ausentarse con el transcurso de los años de evolución de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes con esta patología, presenta obesidad y un aumento de grasa intra-abdominal o visceral, lo que es causa de resistencia a la insulina y con el paso del tiempo, pueden llegar a presentar problemas como complicaciones cardiovasculares, entre otras.

La diabetes tipo 2, también tiene bases genéticas que se expresan por una mayor ocurrencia familiar, las personas con un progenitor con diabetes tipo 2, tiene más riesgo de padecer diabetes.

El conocimiento de la diabetes, tiene varios siglos, surgiendo con ello diferentes modalidades para su control, las complicaciones de esta enfermedad continúan presentes y son alarmantes, de ahí la importancia de que el equipo de salud difunda con gran frecuencia los avances en el tratamiento médico, que atienden las afecciones fisiológicas y metabólicas así como psicológicas, que afectan la calidad de

vida de las personas que la presentan, al ser la depresión una de las principales alteraciones emocionales que presentan estos pacientes y que se convierten en un círculo vicioso en donde la elevación de la glucosa, hace que se originen las complicaciones y que éstas incrementan los periodos de depresión, por lo que es necesario contar con los profesionales expertos en esta problemática, como es el Psicólogo, quien debe de formar parte del equipo interdisciplinario.

Las afecciones vasculares que dan origen a diferentes complicaciones, dentro de las principales se encuentra el pie del diabético, con un 80% de incidencia en aquellos pacientes con diabetes y de 200 a 300 millones de adultos con insuficiencia renal.

Las investigaciones que se vienen realizando, permiten tener mayores alternativas para el control de esta patología así como evitar las complicaciones, mediante los cuidados alternativos que se les proporcionan a estos pacientes, medidas para poder combinar tanto el tratamiento farmacológico como el uso de algunas plantas consideradas como medicinales, es así que los avances en los conocimientos sobre el tratamiento o control de la misma deben de ir encaminados a una buena prevención.

Todos estos cambios deben de ir encaminados a un punto muy importante, que es el cambio o modificación del estilo de vida, lo que podrá resolver en gran medida la presentación de la diabetes, o bien retrasar las complicaciones.

Las manifestaciones bucales que presentan estos pacientes, cada día van en aumento, acentuándose las periodontales, movilidad dental que disminuye la calidad de vida; también ponen en riesgo la vida de estos pacientes, al no poder controlar las infecciones por las características propias de

las infecciones.

Es así que para poder proporcionar la atención a estos pacientes, se requiere de un equipo multidisciplinario de salud, uno de ellos, que realiza un acompañamiento muy cercano con estos pacientes es el profesional de enfermería que con sus conocimientos, y empatía se gana la confianza de las personas, que es un buen indicativo para realizar el cuidado del paciente, considerando siempre la educación que se le debe de continuar dando a estos pacientes, realizar un buen seguimiento de los mismos y nunca perder la esperanza de que se podrá controlar esta enfermedad para dar una mejor calidad de vida a las personas que la padecen, así como a los cuidadores de las mismas.

Un factor relevante para el control glucémico es el tratamiento dietético del paciente con diabetes, el cual debe de cubrir los requerimientos nutricionales de acuerdo a las características del paciente, de igual manera un factor importante es la actividad física, la cual al realizarse por lo menos 30 minutos diarios en moderada intensidad, traerá grandes beneficios para el paciente.

Por último es importante considerar, que para que los pacientes con diabetes y aquellos con factores de riesgo puedan tener o mantener una calidad de vida, se requiere de un trabajo multidisciplinario, en donde los profesionales de la salud trabajen con un mismo fin, que es lograr el bienestar de la población. Y que este trabajo se ve plasmado en el desarrollo de estos 36 capítulos que conforman este texto, en donde se expresa de manera clara, la experiencia de cada uno de los autores, que se unieron para dejar evidencia de que se pueden lograr cambios en las personas que sufren de esta patología.

# Sección I

---

Morfofisiología del páncreas

---



---

## Páncreas: anatomía e histología

---

Erika DÍAZ CORTES

**E**N ESTE capítulo se menciona de dónde se origina el páncreas, en qué sitio se localiza y cómo se divide anatómicamente; cuáles son las hormonas que secreta, tanto en su parte exocrina como endócrina y las principales sustancias que produce, el sitio donde actúan y su función y de dónde provienen su irrigación e innervación.

En lo que se refiere a la histología, cuáles son los tipos de células que los conforman y la distribución de las mismas, sus características citológicas y las hormonas que secretan.

### **Anatomía e histología del páncreas**

**Embriología.** El páncreas proviene principalmente del endodermo, con aportes del mesodermo para algunas estructuras. Procede del duodeno, del que se originan una yema dorsal y otra ventral más corta, de la fusión de ambas surge la cabeza; mientras que el cuerpo y la cola derivan fundamentalmente de la yema dorsal. La fusión del conducto ventral

con la porción distal del conducto dorsal da lugar al conducto pancreático definitivo (conducto de Wirsung). En ocasiones la porción proximal del conducto dorsal, persiste en forma de conducto accesorio de Santorini. Aunque la variabilidad del sistema ductal es muy grande en las dos terceras partes de los adultos, el conducto pancreático principal no vacía directamente en el duodeno, sino en el colédoco inmediatamente proximal a la ampolla de Váter, por lo que parte del trayecto del conducto biliar, se efectúa a través de la cabeza del páncreas. Así pues, en la mayor parte de las personas, el drenaje biliar y pancreático se hace por un conducto común. El esbozo ventral surge del conducto colédoco, y por tanto a la derecha, tras el giro se desplaza posteriormente arrastrando dicho conducto hasta la izquierda a un nivel inmediatamente inferior al esbozo principal o izquierdo. Después de la fusión de los parénquimas el conducto del esbozo principal se degenera, quedando como accesorio y el páncreas menor (ahora proceso unciforme) aporta su conducto como principal.

**Localización.** El páncreas está situado en el abdomen, detrás del peritoneo a nivel de la primera vértebra lumbar, cubierto por el estómago y extendido transversalmente desde el duodeno hasta el bazo; es inaccesible a la palpación, incluso en caso de quistes y tumores de gran volumen. Tiene forma cónica, en adultos su longitud oscila entre 15 cm. y 20 cm., tiene una anchura de 3.8 cm., y un grosor de 1.3 cm. a 2.5 cm., con un peso que varía de 60 gr. a 140 gr.; está formado por la cabeza, el cuerpo y la cola; sus relaciones anatómicas

consisten en la proximidad inmediata del duodeno, la ampolla de Váter, la arteria mesentérica superior, la vena porta, el bazo y sus estructuras vasculares, el estómago, el colon transverso, el lóbulo izquierdo del hígado y los recesos inferiores de la trascavidad de los epiplones. Es un órgano glandular de secreción tanto exocrina como endócrina, de color pardo rosado, lobulado debido a los delicados tabiques de colágena que subdividen el parénquima en lóbulos macroscópicos. (Figura 2-1).

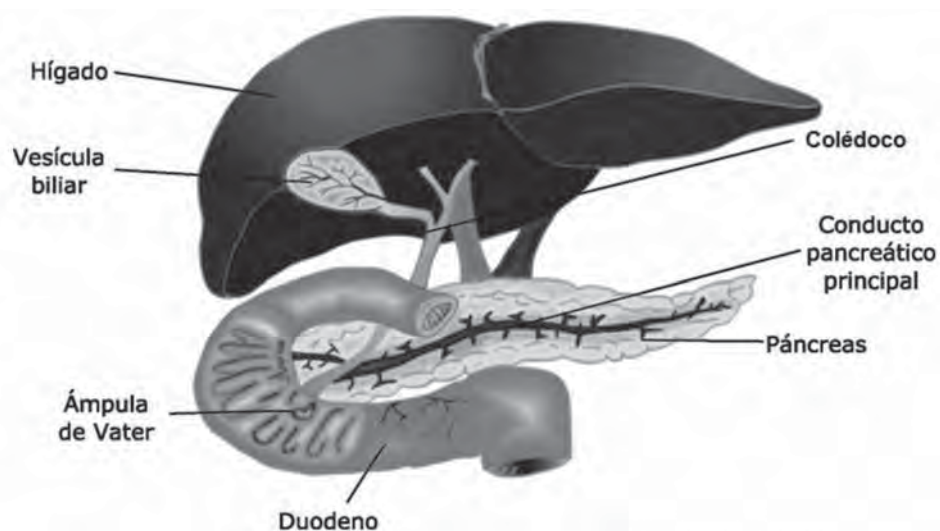


Figura 2-1. Órganos que se relaciona el páncreas. Hígado y duodeno.

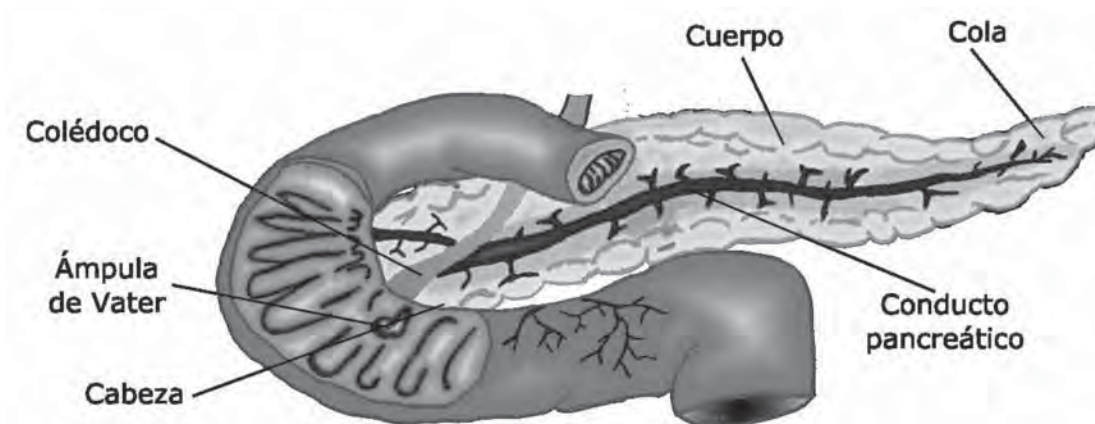


Figura 2-2. Partes del páncreas: cabeza, cuerpo y cola.



## Partes del páncreas

Podemos dividir el páncreas en (*Figura 2-2*):

**Cabeza.** Es el segmento más voluminoso, ocupa el asa duodenal. La cara anterior está excavada inferiormente por un semiconductor vertical para los vasos mesentéricos superiores. Está cubierta por el peritoneo parietal, en el cual se inserta el mesocolon trasverso, cuya línea de inserción determina dos porciones: la supramesocólica que está relacionada con la cara posterior del estómago y del píloro, y la submesocólica que está relacionada con las asas del intestino delgado. En la primera porción se nota el origen de la gastroepiploica derecha y la pancreático-duodenal inferior derecha, por debajo de la raíz del mesocolon circulan la arteria cólica superior derecha, las venas de la parte derecha del colon trasverso y las asas del intestino delgado. La cara posterior, está reforzada por la lámina de Treitz, presenta relaciones vasculares importantes, además de las ramas arteriales y venosas de los vasos pancreáticos duodenales aplicados contra el tejido pancreático, se ven en primer plano, la vena porta, terminación de la vena esplénica y de la mesentérica superior, arteria mesentérica superior, en el segundo plano la vena cava inferior, las dos arteria y las dos venas renales, sobre todo la vena renal derecha. En su parte extrema inferior la cabeza del páncreas emite una prolongación o apéndice retorcido que se llama proceso uncinatus.

**Istmo o cuello.** El istmo o cuello es muy aplanado de delante hacia atrás, presente en su cara posterior un semiconductor destinado a la vena mesentérica superior y a la vena porta que la continúa. La cara anterior corresponde a la cavidad posterior de los epiplones, el borde superior presenta una escotadura, la escotadura duodenal superior y una prominencia el tuber

omítale, está en relación con la arteria hepática y la vena porta. El borde inferior cubre los vasos mesentéricos superiores, que a su paso determinan una especie de escotadura, a la cual se le llama: la escotadura duodenal inferior.

**Cuerpo.** El cuerpo corresponde a la primera y segunda lumbares, su cara posterior está con relación, de derecha a izquierda con la aorta, la vena mesentérica inferior, la cápsula suprarrenal y el riñón izquierdo. La cara anterior es cruzada oblicuamente por el ángulo duodenoyeyunal y corresponde en todos sus puntos a la cara posterior del estómago, la cual determina en ella, una verdadera marca o impresión: la impresión gástrica. El borde superior se pone en contacto con el tronco celiaco en la línea media y lateralmente con el pilar izquierdo del diafragma, el riñón y la cápsula suprarrenal izquierdos, se acompaña de la vena y la arteria esplénica, el borde inferior más grueso corresponde a la inserción del mesocolon trasverso.

**Cola.** La cola afilada y redondeada según cada individuo, entra en contacto con el hilio del bazo o está unida al mismo por un repliegue peritoneal, en cuyo espesor se alojan los vasos esplénicos, es el epiplón pancreatocoesplénico.

**Conducto pancreático o de Wirsung.** Empieza en la cola dirigiéndose a la derecha por el cuerpo. En la cabeza cambia de dirección a inferior. En la porción inferior de la cabeza se une al conducto colédoco, dando la ampolla hepatopancreática o de Váter para verter su producto en el duodeno por la carúncula mayor de Santorini.

**Conducto pancreático accesorio.** Toma su origen en la propia cavidad del conducto principal, a este nivel del punto en que este

último cambia de dirección, desde allí atraviesa la cabeza del páncreas y va a desembocar en el duodeno, a nivel de un tubérculo cónico, la carúncula menor de Santorini. El diámetro de este conducto crece de derecha a izquierda y la circulación se realiza en el mismo sentido, es avalvular y puede ser considerado como una simple vía de derivación.

### **Irrigación**

Su irrigación es compleja proviene de la aorta abdominal. La cabeza y el proceso unciforme son irrigados por las ramas anteriores y posteriores anastomosadas de las arterias pancreaticoduodenales inferiores y superiores, la pancreaticoduodenal superior proviene de la gastroduodenal, que a su vez es rama de la arteria hepática común (rama del tronco celíaco de la aorta abdominal). La arteria pancreaticoduodenal inferior se origina de la arteria mesentérica superior, que es otra rama de la aorta abdominal.

El cuello, cabeza y cola poseen irrigación superior e inferior; la superior desde la arteria esplénica (del tronco celíaco) que en su trayecto hacia el bazo da múltiples ramas para el páncreas, se anastomosan con la irrigación inferior del cuello, cabeza y cola. La inferior se da gracias a la rama pancreática dorsal de la arteria esplénica, que al anastomosarse con parte de la pancreaticoduodenal inferior, genera la arteria pancreática trasversa inferior.

La anastomosis de las diversas ramas rodea a la glándula formando el círculo peripancreático. Las venas terminan unidas con las venas mesentérica superior y esplénica, y otras directamente en el propio tronco de la vena porta.

Los linfáticos nacen en el seno de las redes perilobulares y alcanzan la superficie exterior de la glándula para terminar en unos grupos ganglionares situados a lo largo de los vasos

esplénicos y mesentéricos superiores, junto a la segunda porción del duodeno, en el epiplón pancreaticoesplénico.

### **Inervación**

Los nervios provienen del plexo solar, acompañan a los vasos y vienen a constituir en la glándula, un plexo interlobulillar y plexos periacinosos, provistos de células ganglionares especiales.

### **Función**

El páncreas es una glándula de secreción mixta produce y segrega insulina, glucagón, polipéptido pancreático (jugo pancreático) y somatostatina para regular la cantidad de glucosa en sangre. También produce enzimas que ayudan a la digestión de alimentos. Por todo el páncreas se hallan acúmulos celulares denominados islotes de Langerhans de células especializadas: las células  $\alpha$  producen glucagón que eleva el nivel de glucosa en la sangre, las células  $\beta$  producen insulina que disminuye los niveles de glucosa sanguínea, las células  $\delta$  producen somatostatina y también hay células PP (polipéptido pancreático) y D1.

### **Histología**

El páncreas tiene una parte exocrina y una parte endócrina:

**Páncreas exocrino:** La porción de la glándula exocrina constituye del 80% al 85% de la glándula, está formada por numerosas glándulas pequeñas (acinos) compuestas por células epiteliales cilíndricas o piramidales orientadas en sentido radial alrededor de las circunferencias de la glándula. (*Figura 2-3*). Las células acinares son fuertemente basófilas debido a la abundancia del retículo endoplásmico existente en la porción basal de sus citoplasmas que además poseen un aparato de Golgi

supranuclear bien desarrollado, el cual forma parte de un complejo secretor orientado en sentido apical, que fabrica abundantes gránulos de zimógeno, unidos a la membrana y muy ricos en enzimas digestivas. (Figura 2-4). Cuando las células acinares reciben el estímulo adecuado, estas vesículas con zimógeno emigran hacia la membrana plasmática apical y se rompen en el punto de unión, liberando su contenido hacia la luz del acino. Los canales extraordinariamente finos que drenan cada uno de los acinos secretores, se van anastomosando unos a otros para dar lugar al sistema ductal pancreático. En los tramos iniciales el epitelio de revestimiento es cúbico; poco a poco se va haciendo más alto y se convierte en un epitelio cilíndrico, que en los conductos principales secreta electrolitos y moco. Alrededor de los conductos de mayor calibre existen numerosas glándulas mucosas accesorias.

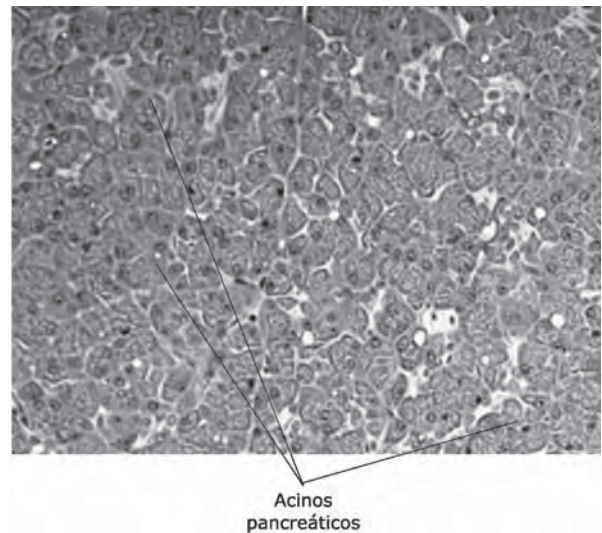
El páncreas secreta de 2 a 2.5 litros diarios de un líquido rico en bicarbonato, que contiene enzimas y proenzimas digestivas. La regulación de esta secreción depende tanto de la estimulación nerviosa, a través del vago como de los factores humorales, de los que los más importantes son las hormonas secretina y colecistocinina, producidas en el duodeno. La secretina estimula la secreción de agua y bicarbonato en las células de los conductos, mientras que la colecistocinina favorece la descarga de enzimas digestivas por las células acinares.

El estímulo más importante para la producción de secretina en el duodeno, es la carga de grasa que llega al mismo, con el contenido gástrico y los ácidos grasos existentes en la luz. La mucosa duodenal secreta colecistocinina como respuesta, sobre todo a los ácidos grasos y a los productos de las enzimas digestivas: péptidos y aminoácidos.

Las enzimas digestivas son: tripsina, quimiotripsina, aminopeptidasas, elastasa, amilasas, lipasa, fosfolipasas y nucleasas. De ellas la más importante es la tripsina, pues cataliza la activación de las demás. Existen varios mecanismos que evitan la autodestrucción del páncreas:

Las enzimas se sintetizan en forma de proenzimas inactivas (salvo la amilasa y la lipasa).

En el interior de las células, las enzimas están confinadas en los gránulos de zimógeno rodeados de membrana.



**Figura 2-3.** Microfotografía obtenida a 100 aumentos teñida con hematoxilina y eosina se identifica acinos pancreáticos.



**Figura 2-4.** Microfotografía obtenida a 100 aumentos teñida con ácido peryodico de Schiff en donde se identifica un conducto pancreático y los acinos con gránulos de zimógeno.

Para que las proenzimas se conviertan en enzimas activas, es necesario que una enteropeptidasa duodenal (enterocinasa) transforme el tripsinogeno inactivo en tripsina activa.

Tanto en las secreciones acinares como en las ductales existen inhibidores de la tripsina.

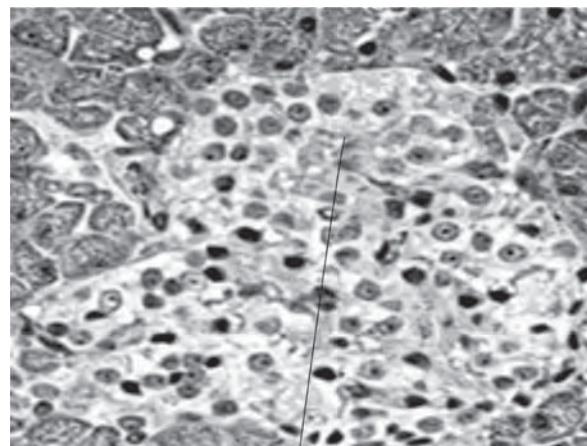
La liberación intrapancreática de la tripsina activa una o varias enzimas, que degradan a las demás enzimas digestivas, convirtiéndolas en productos inertes.

Cuando se altera o se bloquea la secreción acinar normal, las hidrolasas lisosomales pueden degradar los gránulos de zimógeno.

Las células acinares son muy resistentes a la acción de la tripsina, la quimiotripsina y la fosfolipasa A2.

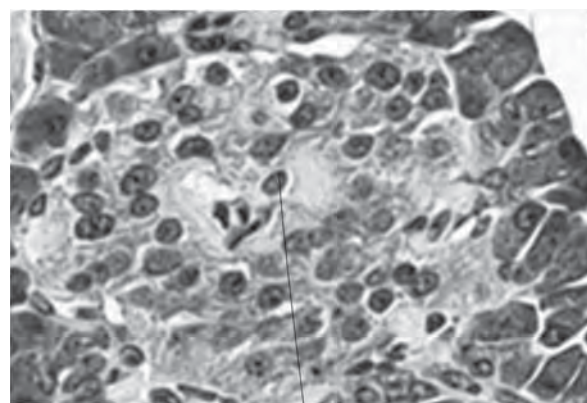
**Páncreas endócrino:** El páncreas endócrino consta de alrededor de 1 millón de grupos microscópicos de células: los islotes de Langerhans. (Figura 2-5 y Figura 2-6). En el adulto, el peso del conjunto de los islotes es sólo de 1 gr. a 1.5 g; embriológicamente, las células de los islotes son de origen endodérmico y se forman en muchos puntos a lo largo del sistema tubuloductal pancreático. El primer signo de formación de islotes en el feto humano se observa hacia las semanas 9 a 11 de gestación.

La mayoría de los islotes del adulto miden de 100 a 200  $\mu$ micras de diámetro y están formados por cuatro tipos principales de células y otros dos tipos menos importantes. Las cuatro principales son  $\beta$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$  y PP; que representan alrededor del 68%, 20%, 10% y 2%, respectivamente, de la población celular total del islote. Es posible diferenciarlos morfológicamente por sus propiedades tintoriales, por las características ultraestructurales de sus gránulos y por su contenido hormonal.



Islote  
de  
Langerhans

**Figura 2-5.** Microfotografía obtenida a 400 aumentos teñida con hematoxilina y eosina donde se identifica un islote de Langerhans.



Islote  
de  
Langerhans

**Figura 2-6.** Microfotografía obtenida a 400 aumentos teñida con ácido peryodico de Schiff donde se identifica un islote de Langerhans.

### Células $\alpha$

Las células  $\alpha$  secretan glucagón, sustancia que provoca hiperglucemia debido a su actividad glucogenolítica en el hígado. Los gránulos de las células  $\alpha$  son redondeados, con membranas íntimamente adosadas y un centro denso. Representan entre el 10% y el 20% del volumen del islote y se distribuyen de forma periférica.



### Células $\beta$

Las células  $\beta$  producen y liberan insulina, hormona que regula el nivel de glucosa en la sangre (facilitando el uso de glucosa por parte de las células y retirando el exceso de glucosa, que se almacena en el hígado en forma de glucógeno). Los gránulos intracelulares que contienen esta hormona, poseen una matriz cristalina con perfiles rectangulares, rodeados por un halo. En los diabéticos tipo 1, las células  $\beta$  han sido dañadas y no son capaces de producir la hormona.

### Células $\delta$

Las células  $\delta$  contienen somatostatina, sustancia que inhibe la liberación tanto de insulina como de glucagón, sus gránulos son grandes, pálidos y se encuentran íntimamente adosados a la membrana.

### Células PP

Las células PP tienen un polipéptido pancreático peculiar, que ejerce diversos efectos en el aparato digestivo, como son la estimulación de la secreción de gastrina y de enzimas intestinales y la inhibición de la motilidad intestinal. Estas células poseen gránulos pequeños y oscuros, y se encuentran dispersas por el componente exócrino de este órgano, además de formar parte de los islotes.

### Células D1 y células enterocromafines

Los otros dos tipos celulares menos frecuentes son las células D1 y las células enterocromafines. Las primeras elaboran el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), hormona que induce glucogenólisis e hiperglucemia, además de estimular la secreción de líquido gastrointestinal y provocar diarrea secretora. Las células enterocromafines sintetizan serotonina y son el origen de los tumores

pancreáticos, que producen el síndrome carcinoide.

## Bibliografía

- Guyton, H. *Manual de Fisiología Humana*, 10a ed.; Mc. Graw-Hill Interamericana: Madrid, España, 2007; p. 320-380.
- Hansen, J.T.; Lambert D.R. *Netter Anatomía Clínica*. 10a ed. Español, Masson S. A.; Barcelona, España, 2006; p. 65-69.
- Klopper, G.; Int'Veld, P.A.; Stamm, B.; Heitz, P.U. "The endocrine pancreas". In *Functional Endocrine Pathology*, Kovacs K, Asa SL (eds.); Blackwell Scientific Publications: Oxford, Inglaterra, 1991; Vol. 1, p. 396-457.
- Pérez, T.R.; López, C.E. *Principios de Patología*. 4ª ed. Médica Panamericana: México, México, 2007; p. 220-229.
- Ramzi, S.C.; Kumar, V.; Collins, T. *Patología Estructural y Funcional*, 6ª ed. Mc. Graw-Hill Interamericana, S. A. U.; Madrid, España, 1999; p. 941-948.



---

## Páncreas: fisiología

---

César ESQUIVEL CHIRINO  
Jaime ESQUIVEL SOTO

**E**L PÁNCREAS representa un órgano muy importante con funciones exócrinas como endócrinas, en su región exocrina el páncreas genera un líquido rico en  $\text{HCO}_3^-$  en el que se encuentran enzimas, que desempeñan un papel importante en la digestión de carbohidratos, lípidos y proteínas. Las células acinares son responsables del contenido enzimático del jugo pancreático y los conductos intralobulillares, secretan gran parte del contenido de agua y de los electrolitos presentes en el jugo pancreático. Es importante señalar que la digestión completa de las moléculas de los alimentos en el intestino delgado, requiere tanto la acción de las enzimas pancreáticas, como de las enzimas del borde en cepillo. La secreción exocrina se encuentra regulada a nivel hormonal, la cual es mediada por la secretina y colecistocinina además por una regulación nerviosa ejercida por las fibras parasimpáticas de la glándula y por la estimulación del nervio vago. Otra función importante del páncreas se encuentra en la región endócrina, el páncreas va a presentar islotes de Langerhans, que

contienen diferentes tipos de células que se van a encargar de la secreción de insulina y glucagón y de otras hormonas. La insulina es una hormona que estructuralmente, está formada por dos cadenas polipeptídicas unidas mediante puentes disulfuro; la secreción de insulina es estimulada por la glucosa, esta secreción se aumenta en sus valores, por la ingesta de glucosa oral, así como por la acción colinérgica y  $\alpha$ -adrenérgica, sin embargo la secreción de la insulina puede ser inhibida por los estímulos  $\alpha$ -adrenérgicos y por eventos que requieren la movilización de sustratos energéticos como es el caso del ayuno o durante el ejercicio. Dentro de sus funciones se encuentra, que favorece el almacenamiento de los sustratos energéticos, estimula la captación de la glucosa y el almacenamiento de ésta en forma de glucógeno, estimula la lipogénesis e inhibe la lipólisis en el tejido adiposo, evita que se formen los cuerpos cetónicos, inhibe la glucogenólisis, gluconeogénesis, así como también inhibe la liberación de glucosa en el hígado. Los mecanismos de acción de la insulina se llevan a cabo, una vez que la

insulina se unió con su receptor de membrana que presenta actividad de tirosina cinasa y mediante fosforilaciones, permite activar una vía de señalización, que tiene funciones en la regulación de las actividades de las enzimas involucradas en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos.

La deficiencia de la secreción de insulina produce hiperglucemia, pérdida de la masa corporal y del tejido adiposo lo que conlleva a un cuadro de cetoacidosis metabólica. Cuando se presenta una síntesis deficiente de insulina se presenta la patología de la diabetes.

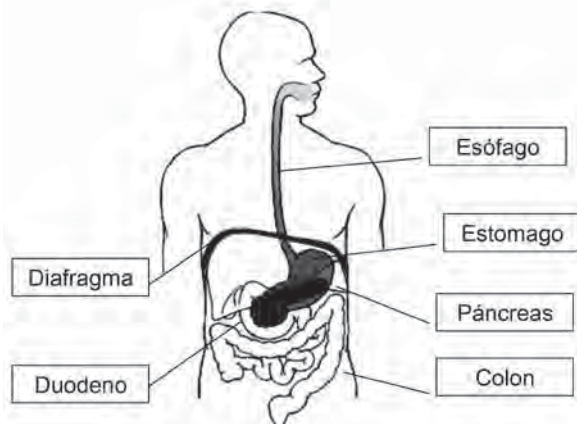
Otra hormona que es secretada por las células  $\alpha$  del páncreas es el glucagón, estructuralmente es un péptido de una sola cadena que se secreta en respuesta a niveles bajos de glucosa (hipoglucemia) y de los aminoácidos. La mayoría de las acciones del glucagón, son opuestas a las de la insulina, favorece la movilización de los sustratos energéticos más que el almacenamiento. Puede considerarse como la principal hormona reguladora de la producción hepática de la glucosa. Ejerce un efecto glucogenolítico por medio de la activación de la glucógeno fosforilasa hepática, simultáneamente inhibe la formación de glucógeno, por la inhibición de la glucógeno sintasa. El glucagón en el hígado estimula la gluconeogénesis por diversos mecanismos, regula la cetogénesis. En la diabetes donde se presenta una deficiencia grave de insulina, la sobreproducción de cetonas puede provocar cetoacidosis, debido a los valores elevados de glucagón en plasma.

Las acciones del glucagón sobre el tejido adiposo o el músculo son casi insignificantes, excepto en ausencia prácticamente de insulina. Los valores de insulina y glucagón regulan las velocidades de la glucólisis y de la gluconeogénesis al modificar las concentraciones en el hígado de la fructosa

2,6-difosfato. Tanto la insulina como el glucagón, tienen efectos antagónicos en numerosos pasos del metabolismo hepático de la glucosa y de los ácidos grasos libres. Los islotes pancreáticos también van a secretar otras hormonas como la somatostatina y el polipéptido pancreático.

### Aspectos generales

El páncreas toma su nombre del griego *pankreas*, que significa “todo carne”, esta denominación se debe a que en un principio se consideraba que el páncreas estaba compuesto sólo por parénquima, debido a que después se descubrió el sistema de conductos excretores. Embriológicamente el páncreas procede de la fusión de las bolsas dorsal y ventral del intestino anterior. Anatómicamente este órgano se ubica en el retroperitoneo, sobre la pared posterior del abdomen, a nivel de la segunda y tercera vértebras lumbares (*Figura 3-1*). Aunque el páncreas no presenta subdivisiones anatómicas bien definidas, la vasculatura adyacente se puede utilizar, para separarlo en tres partes: cabeza, cuerpo y cola. El páncreas de un adulto mide entre 15 y 20 cm de longitud, tiene aproximadamente 3.8 cm de ancho y tiene un grosor de 1.3 a 2.5 cm, pesa en promedio alrededor de 100 gramos.



**Figura 3-1.** Esquema de la localización del páncreas en el cuerpo humano.



Se caracteriza por ser una glándula de secreción mixta, tanto de manera exocrina como endócrina. La parte exocrina representa del 80 al 85% de la glándula y contiene células acinosas que van a secretar diariamente alrededor de 1.5 L de jugo pancreático, el cual se vacía en el duodeno a través del sistema de conductos excretores. La parte endócrina se compone de células de los islotes de Langerhans, que producen las hormonas insulina y glucagón que desempeñan un papel fundamental en el metabolismo de los carbohidratos y estas hormonas son liberadas al torrente sanguíneo. Los islotes de Langerhans también producen somatostatina y el polipéptido pancreático.

### **Páncreas exocrino**

El páncreas en su región exocrina, secreta alrededor de 2 a 2.5 L, de jugo pancreático a través del conducto pancreático hacia el duodeno. En el interior de los lobulillos pancreáticos, se encuentran las unidades secretoras exócrinas denominadas acinos y por las células centroacinosas, que presentan una forma redonda u ovalada y constan de una única capa de células epiteliales de forma piramidal, que rodean la luz en la cual se vierten los componentes del jugo pancreático.

### **Jugo pancreático**

Está compuesto por agua y por iones de bicarbonato, que van a desempeñar una función central en la neutralización del quimo gástrico ácido, además de una variedad de enzimas y proenzimas digestivas secretadas por las células acinosas, capaces de degradar los componentes del alimento. Estas enzimas son: 1) amilasa, que va a hidrolizar el almidón, glucógeno y la mayor parte de los carbohidratos, excepto a la celulosa, 2) lipasa pancreática, que hidroliza a los

triacilglicéridos en glicerol y ácidos grasos libres, 3) ribonucleasa y desoxiribonucleasa, que escinden las nucleoproteínas, 4) tripsina, quimotripsina y carboxipeptidasas, van a degradar a los aminoácidos, las proteínas que no son digeridas o digeridas en partes y 5) colesterolesasa, que escinde los ésteres de colesterol. (En la *Tabla 3-1* se resumen las enzimas pancreáticas). Es importante señalar que la digestión completa de las moléculas de los alimentos en el intestino delgado, requiere tanto la acción de las enzimas pancreáticas como de las enzimas del borde en cepillo.

### **Activación de las proenzimas**

La forma inactiva de la tripsina, denominada tripsinógeno, el quimotripsinogéno y las carboxipeptidasas, respectivamente se activan en el interior del intestino delgado por la acción catalítica de una enzima denominada enteroquinasa, en el borde de cepillo del duodeno. Esta enzima convierte el tripsinógeno en tripsina activa. La tripsina, a su vez, activa de modo similar al quimotripsinogéno y a las carboxipeptidasas y al tripsinógeno. Por tanto, la activación de la tripsina es el hecho desencadenante de la acción de otras proenzimas pancreáticas. El páncreas produce pequeñas cantidades de tripsina en su forma activa, esta enzima contiene un sitio crítico de escisión de autoreconocimiento que permite que se inactive, el jugo pancreático también produce una pequeña proteína denominada inhibidor de la tripsina pancreática, como el inhibidor de la serin proteasa Kazal tipo I SPINK1 o PSTI que se une a la tripsina e inhibe su actividad en el interior del páncreas.

La importancia de la secreción de proenzimas inactivas es que no permiten la autodigestión en el interior del páncreas. Sin embargo en la patología de pancreatitis aguda, tiene lugar la activación de las enzimas

**Tabla 3-1. Principales enzimas que se encuentran en el jugo pancreático**

Enzima	Función
Tripsina, quimotripsina, elastasa	Digestión de péptidos y proteínas
Carboxipeptidasa	Digestión del último aminoácido del extremo carboxiloterminale de un polipéptido
Fosfolipasa	Digestión de aminoácidos de los fosfolípidos como la lecitina
Lipasa	Digestión de triacilglicéridos
Amilasa	Digiere el almidón, la maltosa y cadenas cortas de moléculas de glucosa
Colesterol enterasa	Libera al colesterol de sus enlaces con otras moléculas
Ribonucleasa	Escinde RNA para formar cadenas cortas
Desoxirribonucleasa	Escinde DNA para formar cadenas cortas

(Cuadro modificado de Fox 2003).

inactivas dentro de las células glandulares o en los conductos excretores, por lo que el tejido pancreático es degradado.

### Regulación de la secreción exocrina del páncreas

Esta porción del páncreas se encuentra principalmente regulada a nivel hormonal, pero también presenta una regulación nerviosa. La regulación hormonal es mediada por la secretina y colecistocinina.

#### Secretina

La secretina es liberada al torrente sanguíneo por las células productoras de secretina, que se encuentran en la porción del intestino delgado, en respuesta ante la presencia de la carga ácida procedente del estómago y por la presencia de ácidos grasos en la luz intestinal.

La secretina estimula la síntesis, por las células productoras del sistema de conductos excretores, de gran cantidad de jugo pancreático con elevado contenido de bicarbonato y agua,

pero escaso en enzimas. La secretina también refuerza el efecto de la colecistocinina.

#### Colecistocinina (CCK)

La colecistocinina es secretada por las células productoras de colecistocinina de la parte superior del intestino delgado, también se secreta por los productos de la digestión, ácidos y grasas. La colecistocinina estimula la secreción por las células acinosas, de gran cantidad de enzimas digestivas, mientras que no se aumenta la cantidad del jugo pancreático. La colecistocinina también tiene efectos tróficos sobre el páncreas y efectos estimulantes sobre la secreción de enterocinasa y refuerza el efecto de la secretina. Por último, desencadena la contracción y el vaciamiento de la vesícula biliar.

#### Regulación nerviosa

Esta regulación es ejercida por las fibras parasimpáticas de la glándula y por la estimulación del nervio vago (acetilcolina)

o de la administración de fármacos colinérgicos, que tienen efecto similar al de la colecistocinina, es decir estimula las células acinosas, al aumentar la liberación de enzimas, sin que se incremente la cantidad de secreción.

### Páncreas endócrino

La función del páncreas endócrino es la de facilitar el almacenamiento de nutrientes mediante la liberación de insulina, seguido de la ingesta de algún alimento y proporciona un mecanismo para su movilización, mediante la liberación de glucagón durante los periodos de ayuno.

### Estructura de los islotes de Langerhans

Los islotes pancreáticos o islotes de Langerhans, son agrupaciones de células ovoides de  $76 \times 175 \mu\text{m}$  de diámetro, que se encuentran distribuidas entre el tejido acinar y pueden estar compuestos por pocas células, pero la mayor parte contienen varios cientos de ellas. Con-

stituyen alrededor del 1 al 2% del volumen glandular, la porción exocrina ocupa el 80%, los conductos y los vasos sanguíneos representan el resto. En los humanos se encuentran de 1 a 2 millones de islotes de Langerhans. Gracias a estudios inmunohistoquímicos empleando anticuerpos específicos, y a la microscopía electrónica, hasta el momento existen identificados 4 tipos de células de los islotes de Langerhans humanos, de acuerdo con sus propiedades de tinción y morfología se designan con las letras griegas  $\alpha$  (alfa),  $\beta$  (beta),  $\delta$  (delta). Estos tipos celulares secretan 4 tipos de hormonas. La insulina, glucagón a la sangre, y desempeñan funciones importantes en la regulación del metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos.

Secretan también la somatostatina que participa en la regulación de la secreción de las células de los islotes y el polipéptido pancreático, que tiene alguna participación en el funcionamiento gastrointestinal. (Tabla 3-2).

**Tabla 3-2. Productos de los islotes pancreáticos**

Tipo celular	Productos secretados	Porcentaje (%) que representan de las células de los islotes de Langerhans
$\alpha$	Glucagón	Representan alrededor del 20%, y se encuentran en la periferia
$\beta$	Insulina, proinsulina, péptido C, amilina	Representan entre el 60-75%, son las más frecuentes, casi siempre se localizan en el centro de cada islote, rodeadas por células $\alpha$
$\delta$	Somatostatina	Representa entre el 5-10%
F	Polipéptido pancreático	Representan alrededor del 2%

## Irrigación de los islotes

Cada islote tiene una irrigación abundante, este flujo sanguíneo va del centro a la periferia del islote. La sangre que sale de las venas pancreáticas de los islotes, drenan a la vena porta que sale del tubo digestivo y la sangre que llega al hígado es rica en hormonas pancreáticas, donde la insulina y el glucagón desempeñan funciones metabólicamente importantes.

## Inervación de los islotes

La inervación de los islotes se lleva a cabo por el sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático.

## Hormonas secretadas por las células de los islotes:

### Insulina. Estructura

La insulina (lat. *insula*, isla) es una hormona polipeptídica que representa funciones muy importantes en el metabolismo y que es esencial para la vida, si un animal nace sin insulina, muere a las pocas horas por la aparición de diabetes y cetoacidosis. Tiene un peso molecular aproximadamente de 6 000 Da. Se encuentra formada por dos cadenas lineales de aminoácidos, la cadena A es de 21 aminoácidos y posee la mayor parte de los lugares específicos de la especie, y la cadena B de 30 aminoácidos contiene el centro de actividad biológica y se encuentran unidas mediante 2 puentes disulfuro, cuando se separan estas cadenas desaparece la actividad biológica de la insulina.

Existen mínimas diferencias en la composición de aminoácidos de la molécula de insulina entre una especie y otra, sin embargo estas diferencias no son suficientes para afectar la actividad biológica de la insulina, particularmente en especies heterólogas,

pero estas diferencias sí son suficientes, para determinar que la insulina sea antigénica. La insulina humana y sus variantes moleculares producidas en bacterias mediante técnicas de ADN recombinante, prácticamente han sustituido a las insulinas animales en el tratamiento de la diabetes, para evitar la formación de anticuerpos.

## Biosíntesis

La síntesis de la insulina se lleva a cabo en el retículo endoplásmico rugoso de las células  $\beta$ , se sintetiza como parte de una prohormona más grande, que es la preproinsulina de la cual se fragmenta el péptido señal de 24 aminoácidos, cuando ingresa al retículo endoplásmico, el resto de la molécula se pliega y se forman puentes disulfuro que permiten que se forme la proinsulina. El segmento peptídico que conecta a las cadenas A y B es el péptido conector denominado péptido C que facilita el plegamiento y luego se desprende en los gránulos antes de la secreción. Estos gránulos contienen también zinc, que va a actuar reuniendo seis moléculas de insulina en hexámeros.

La insulina se secreta mediante exocitosis de sus gránulos, que se disponen en paralelo, respecto a los microtúbulos del citoplasma de las células  $\beta$ . Los microtúbulos están asociados a una red de microfilamentos que contienen miosina y actina cerca de la membrana plasmática. Al aplicar un estímulo, la contracción de los microfilamentos arrastra los gránulos hacia la membrana plasmática, con la que se fusionan y se rompen permitiendo la liberación de cantidades equimolares de insulina y del péptido C. Los hexámeros de insulina se disocian en monómeros, para poder ser transportados en el plasma y su vida media es de 6 a 8 minutos; la degradación se lleva a cabo en el riñón y en el hígado, sin embargo

la insulina también se puede degradar al tiempo que ejerce sus acciones en las células blanco. El gen para la insulina se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 en humanos y presenta dos intrones y dos exones.

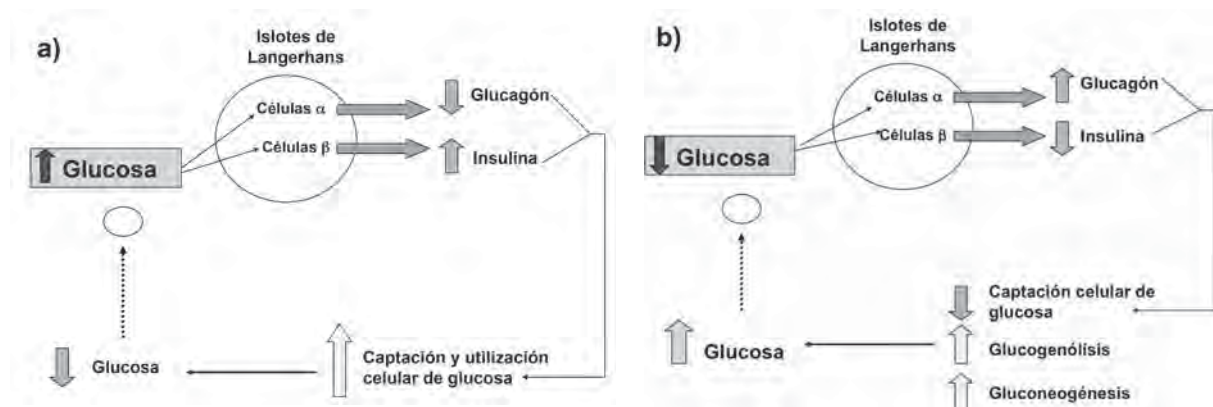
### Regulación de la secreción de insulina

La secreción basal de los valores de insulina depende de la concentración de glucosa en la sangre, la glucemia elevada favorece la liberación de insulina, mientras que la glucemia normal o sus valores debajo de lo normal, disminuyen la secreción de insulina. Este mecanismo se encuentra regulado por un sistema de retroalimentación, con el aporte de nutrientes exógenos, cuando el aporte de nutrientes es abundante, se secreta insulina como respuesta a su llegada; la hormona estimula la utilización de estos nutrientes, al tiempo que inhibe la movilización de sustratos endógenos. Si este aporte de nutrientes es lento o nulo, la secreción de insulina se amortigua y se estimula la movilización de combustibles endógenos (*Figura 3-2*).

### Secreción estimulada por glucosa

La molécula reguladora de la secreción de insulina es la glucosa, cuando existen valores plasmáticos menores de 50 mg/dL, se secretan bajas cantidades de insulina, mientras que la máxima respuesta se presenta con valores superiores a 250 mg/dL y esta secreción dura entre 5 y 10 minutos. Una breve exposición de las células  $\beta$  a la glucosa provoca una liberación de insulina rápida pero transitoria. Si la exposición es continua, esta respuesta inicial decae y permite el paso con el tiempo, a una segunda fase más prolongada.

Después de la digestión de carbohidratos de una comida, se absorbe glucosa desde el tubo digestivo. Esto permite que se libere más insulina de la que correspondería, al grado de elevar el contenido plasmático de glucosa. La respuesta de insulina plasmática a una carga oral de glucosa es mucho mayor, que la producida por la misma elevación de la glucemia mediante una infusión variable de glucosa intravenosa.



**Figura 3-2. Regulación de la secreción de insulina y glucagón.** La secreción de las células  $\beta$  y  $\alpha$  se encuentra regulada por la concentración plasmática de glucosa. a) Cuando se eleva la concentración plasmática de glucosa, estimula la secreción de insulina e inhibe el glucagón. b) Cuando existe una concentración plasmática baja de glucosa se estimula la secreción de glucagón y se inhibe la insulina.

Este efecto de incretina supone más de la mitad de la insulina secretada, en respuesta a la glucosa oral y a más de la mitad de la carga de glucosa que se asimila en los tejidos bajo la influencia de la insulina, el efecto se debe a la secreción del péptido parecido al glucagón 1 (GLP-1) liberado por las células K de la mucosa de la parte superior del intestino delgado, y del péptido inhibidor gástrico (GIP) así como por las neuronas entéricas en respuesta a la llegada de glucosa a la porción proximal y distal del intestino delgado. El GLP-1 y el GIP contribuyen al aumento del efecto de incretina, pero no estimulan la liberación en ausencia de glucosa. La digestión de las proteínas de la comida produce aminoácidos. Algunos de ellos estimulan las células  $\beta$  de forma sinérgica junto a la glucosa. Los lípidos y sus productos apenas contribuyen directamente a la respuesta de las células  $\beta$  ante una comida. Una vez que se completa la digestión y la absorción de los nutrientes, las concentraciones plasmáticas de glucosa y aminoácidos, regresan a sus niveles basales y la secreción de insulina desciende a una tasa que se mantiene constante entre las comidas y durante el período de ayuno nocturno. La secreción basal se caracteriza por una oscilación cíclica intrínseca cada 14 minutos. Si el ayuno se prolonga durante días, la secreción de insulina desciende por debajo de la tasa basal y después se reajusta a un nivel inferior, en este estado, la secreción se mantiene a concentraciones más bajas, pero estimula la glucosa plasmática, con la contribución de los valores muy elevados de cetoácidos y ácidos grasos libres.

### **Mecanismos de acción de la glucosa en la célula $\beta$ , para la secreción de insulina**

Este mecanismo se lleva a cabo la siguiente manera:

- 1) El transportador de glucosa GLUT2 favorece su rápida difusión al interior de la célula  $\beta$  y se mantiene una concentración intracelular de glucosa similar a la del líquido intersticial.
- 2) La glucocinasa con una  $K_m$  para la glucosa de 5 mM (mayor que la concentración promedio en ayuno), actúa como sensor de la glucosa.
- 3) El ATP, el dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (NADP) y la forma reducida del NADP (NADPH) aumentan y se cierra un canal de  $K^+$  sensible al ATP a medida que aumenta la proporción entre ATP y ADP.  
El canal de  $K^+$  consta de cuatro pequeñas subunidades interiores denominadas Kir6.2, a las que se une el ATP y otras cuatro de mayor tamaño, a las que se unen los fármacos de la clase de las sulfonilureas que liberan insulina.
- 4) La unión a cada subunidad despolariza la célula, lo que provoca la apertura de canales de  $Ca^{2+}$  dependientes de voltaje. La elevación del  $Ca^{2+}$  intracelular incrementa y desencadena la exocitosis.
- 5) Las proteínas G unidas a la adenilato ciclasa y a la fosfolipasa C inducen las acciones estimuladoras e inhibitoras de



otros moduladores de la liberación de insulina, a través de modificaciones de la cantidad de AMPc, productos del fosfatidilinositol como el inositol 1,4,5-trifosfato IP3 y diacilglicerol (DAG). La glucosa favorece la liberación de insulina y estimula la síntesis de la hormona, al acelerar la tasa de transcripción de su gen y de traducción de su RNA mensajero maduro.

### **Inhibición de la secreción**

La secreción de la insulina se inhibe por la acción de la somatostatina y por la estimulación de las fibras simpáticas por unión de la noradrenalina liberada por las terminales nerviosas a los receptores  $\alpha_2$  de las células  $\beta$ , esto produce variaciones fisiológicas de la concentración plasmática periférica de insulina y de las tasas equivalentes promedio, de liberación de la hormona a la circulación periférica. Cuando se presenta una síntesis deficiente de la secreción de insulina se produce la diabetes.

### **Mecanismos de acción del receptor de insulina**

La insulina viaja por la sangre hasta sus tejidos blanco, donde se une a la membrana celular, por interacción con el receptor de insulina, lo que permite que se active una tirosina cinasa relacionada con el receptor, lo que produce autofosforilación de la tirosina en el dominio citoplasmático del receptor, lo que favorece la incorporación de varias moléculas transportadoras de glucosa a la membrana celular que provienen de un depósito intracelular, por lo que aumenta la difusión facilitada de la glucosa hacia el interior de la célula. Este tipo de transportadores de glucosa son distintos del transportador de

glucosa dependiente de sodio en las células absortivas del intestino delgado. La insulina actúa sobre las células hepáticas de otro modo. Los hepatocitos son siempre muy permeables a la glucosa en ambos sentidos. Cuando la insulina favorece la captación de glucosa por los hepatocitos, con elevada glucemia, se debe a que la hormona estimula la actividad de la enzima hexocinasa, que actúa sobre la fosforilación de la glucosa como paso inicial en la síntesis de glucógeno. De este modo disminuye la concentración intracelular de glucosa libre, por lo que se facilita la difusión de glucosa hacia el interior de la célula hepática. Cuando disminuye la concentración de glucosa sanguínea, el hígado libera glucosa a la sangre por degradación de glucógeno. En las células musculares también tiene lugar la acumulación de la glucosa en exceso.

### **Funciones de la insulina**

La insulina estimula los procesos metabólicos de los músculos, el hígado y el tejido adiposo, debido a que favorece la síntesis de glucógeno, proteínas y ácidos grasos.

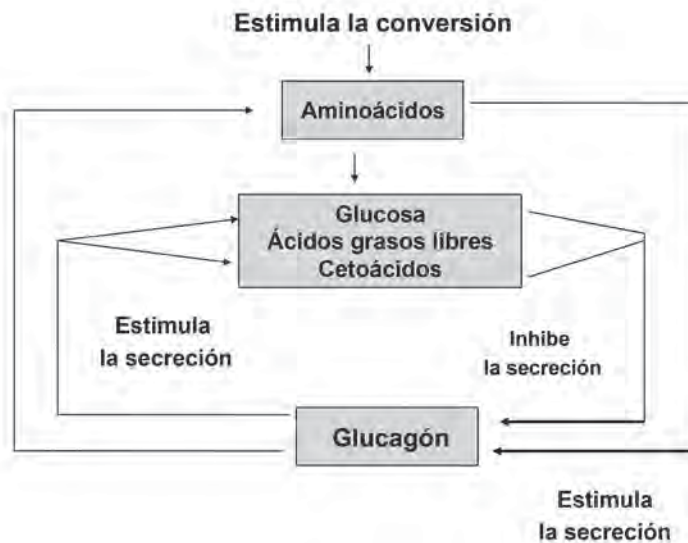
El efecto directo más importante de la insulina, es que tiene la capacidad de estimular el transporte de glucosa a través de la membrana de determinadas células. La glucosa entra a las células por difusión facilitada (*Tabla 3-3*).

### **Glucagón, estructura**

Esta hormona es un polipéptido pequeño de cadena lineal de 29 aminoácidos con un peso molecular de 3 500 Da que se produce en las células A de los islotes pancreáticos y en la parte proximal del tubo digestivo. El glucagón de todos los mamíferos parece tener la misma estructura, los residuos 1 a 6 del extremo amino terminal, son esenciales para su actividad biológica.

**Tabla 3-3. Funciones de la insulina**

Funciones
La insulina es una hormona intensamente anabólica
La insulina estimula la captación de glucosa por las células y su almacenamiento como glucógeno
Estimula el almacenamiento de lípidos
Estimula el almacenamiento de proteínas
Tiene efectos sobre el metabolismo y almacenamiento corporal total



**Figura 3-3. Sistema de retroalimentación entre el glucagón y los nutrientes.** El glucagón estimula la producción y la liberación de la glucosa, ácidos grasos libres y cetoácidos, que a su vez suprimen la secreción del glucagón. Los aminoácidos estimulan la secreción de glucagón, y a su vez estimula la conversión de aminoácidos en glucosa.

### Biosíntesis

El gen del glucagón se encuentra localizado en el cromosoma 2 y dirige la síntesis de un proglucagón que es el producto de un solo ARNm pero se procesa de manera diferente en todos los tejidos, se encuentra formado por 180 aminoácidos para dar origen a una prohormona, que después da lugar al glucagón en las células  $\alpha$  de los islotes pancreáticos, también

es procesado en las células L de la parte distal del tubo digestivo y en el hipotálamo, donde da lugar a la formación de péptidos parecidos al glucagón denominados GLP-1 y GLP-2, a la glicentina y oxintomodulina. El GLP-1 es un estimulante de la secreción de la insulina, GLP-2 al parecer es el mediador de una vía que va desde el núcleo del fascículo solitario, a los núcleos dorso mediales del hipotálamo,



y la inyección de GLP-2 que inhibe la ingesta de alimento, la glicentina presenta funciones parecidas al glucagón, la oxintomodulina inhibe la secreción del ácido gástrico, aunque todavía no se conoce su función fisiológica.

### Regulación de la secreción

De manera similar que para la insulina, la secreción de glucagón es regulada por la concentración de glucosa en la sangre, cuando se presenta hipoglucemia se estimula la secreción de glucagón, provocando un aumento de dos a cuatro veces en la concentración plasmática de glucagón, a partir de sus cifras basales 110pg/mL ( $3 \times 10^{-11}M$ ), mientras que cuando se presenta hiperglucemia, los ácidos grasos libres AGL y cetonas permiten que se inhiba la secreción del glucagón en más del 50%, este efecto puede ayudar a mantener las reservas de glucosa, cuando están presentes estos sustratos metabólicos alternativos, mientras que un descenso brusco de los valores plasmáticos de glucagón, estimularía la secreción del glucagón. La ingesta de alimentos proteicos, grasas, aminoácidos glucogénicos como: alanina, glicina, serina, cisteína y aminoácidos no glucogénicos, los cuales son sustratos para la producción de glucosa en el hígado y tienen efectos en el incremento de la secreción del glucagón, que previene el desarrollo de la hipoglucemia.

La secreción del glucagón dependerá de los nutrientes de acuerdo al tipo de dieta que se ingiera, debido a todas las variaciones que se presentan (*Figura 3-3*). Durante los periodos de ayuno aumenta la secreción de glucagón, alcanzando una concentración máxima a partir del tercer día de ayuno, durante la gluconeogénesis, después de ese momento la concentración plasmática de glucagón disminuye, debido a que los ácidos grasos libres y las cetonas se vuelven la principal

fuerza energética. La secreción del glucagón también es estimulada por fibras simpáticas y parasimpáticas del nervio vago que llegan al páncreas y que se encuentran mediadas, por receptores  $\beta$  adrenérgicos que predominan en las células secretoras de glucagón y por el cAMP. En el caso del ejercicio y en situaciones de estrés hipoglucémico como intervenciones importantes o infecciones graves, que incrementan la secreción de glucagón (*Tabla 3-4*).

En estas circunstancias, la colecistocinina, la gastrina y el péptido gastrointestinal aumentan la secreción del glucagón, mientras que la secretina la inhibe. Debido a que la colecistocinina y la gastrina se intensifican después de una comida con proteína, cualquiera de estas hormonas podría ser el mediador gastrointestinal de la respuesta del glucagón.

Otro mecanismo que puede participar en la regulación de la secreción del glucagón es el de tipo paracrino, la somatostatina, la insulina y el GABA, inhiben la secreción de glucagón, en el caso del GABA las células B de los islotes contienen ácido  $\beta$  aminobutírico (GABA), y se tiene evidencia de que el aumento en la secreción de glucagón mediante la activación de receptores GABA, los cuales actúan sobre las células A de los islotes inhibiendo la secreción del glucagón, mediante un mecanismo de activación de los receptores GABA<sub>A</sub>, estos receptores son canales para el Cl<sup>-</sup> y la entrada resultante de Cl<sup>-</sup> hiperpolariza a las células  $\alpha$ .

### Metabolismo

La vida media del glucagón en la circulación sanguínea es de 5 a 10 minutos, se degrada en muchos tejidos, pero principalmente en el riñón y en el hígado. Debido a que el glucagón se secreta hacia la vena porta y pasa por el hígado antes de llegar a la circulación periférica, las concentraciones en sangre periférica son relativamente bajas.

**Tabla 3-4. Factores que afectan la secreción de glucagón**

Estimuladores	Inhibidores
Aminoácidos (alanina, serina, glicina, cisterna, treonina)	Glucosa
Colecistocinina	Somatostatina
Gastrina	Secretina
Cortisol	Ácidos grasos libres
Ejercicio	Cetonas
Infecciones	Insulina
Estrés	Fenitoina
Estimuladores $\beta$ -adrenérgicos	Estimuladores $\alpha$ adrenérgicos
Acetilcolina	GABA

El incremento de las concentraciones de glucagón en sangre periférica, inducido por los estímulos excitatorios es excesivo en pacientes con cirrosis, tal vez por el descenso en la degradación hepática de la hormona.

### Mecanismo de acción

El mecanismo molecular de la acción del glucagón, comienza una vez que el glucagón se une a su receptor de membrana plasmática hepática, que permite que se forme un complejo receptor-glucagón mediante 2 sistemas de señalización:

1) El principal mecanismo de acción del glucagón es por medio de la activación de una proteína Gs membranal que activa la vía de la adenilato ciclasa y aumenta el AMP cíclico intracelular. Esto va seguido de una cascada enzimática específica, que aumenta la actividad de la protein cinasa A (PKA), que conduce a la activación de la fosforilasa inactiva en activa y, por tanto, al aumento en la degradación de glucógeno y aumento en la glucemia. Otras enzimas del metabolismo de la glucosa, cuyo estado funcional depende de la adición o

eliminación de fosfato mediante uniones covalentes, son reguladas de este modo por el glucagón.

2) El glucagón también actúa sobre diferentes receptores localizados en las células hepáticas para activar a la fosfolipasa C (GPLC), esto tiene efecto en el aumento de la liberación del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular lo que permite que se active la vía de PKC vía DAG y calcio, esto también provoca que se estimule la glucogenólisis.

### Funciones

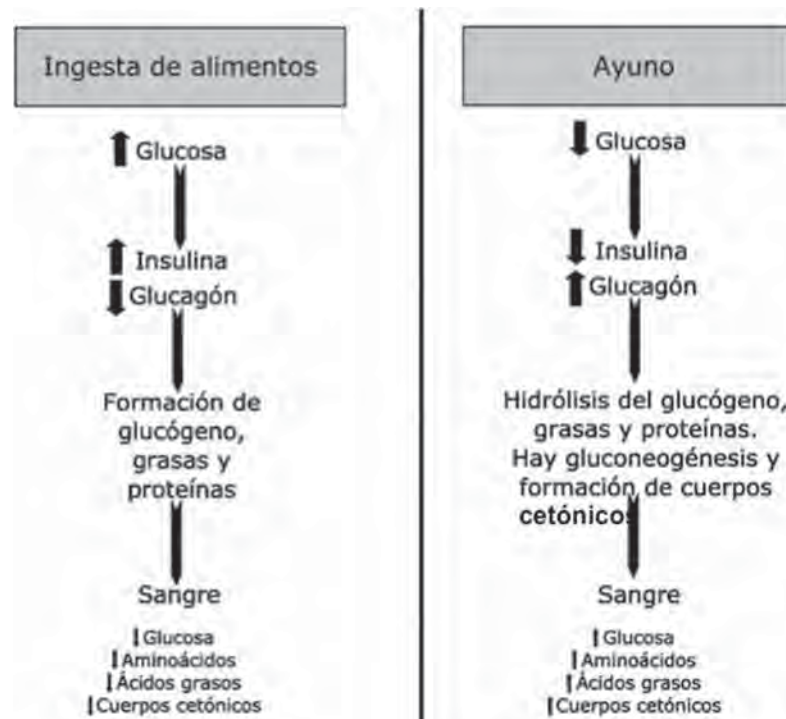
La mayoría de las acciones del glucagón, son opuestas a las de la insulina, favorece la movilización de los sustratos energéticos, más que su almacenamiento, como en el caso de la glucosa. El glucagón puede considerarse como la principal hormona reguladora de la producción hepática de la glucosa. El glucagón ejerce un efecto glucogenolítico por medio de la activación de la glucógeno fosforilasa hepática. Simultáneamente inhibe la formación de glucógeno, por la inhibición de la glucógeno sintasa.

El glucagón en el hígado estimula la gluconeogénesis por diversos mecanismos.

Aumenta las actividades de las enzimas clave de la gluconeogénesis como la piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxilasa y fructosa 1-6-difosfatasa, mientras que disminuye las enzimas fosfofructocinasa y piruvato cinasa. Otra función importante del glucagón es que participa regulando la cetogénesis, dirigiendo hacia la  $\beta$ -oxidación los ácidos grasos libres que llegan, apartándolos de la síntesis de triacilglicéridos. En este mecanismo participa malonil-CoA, que inhibe la transferencia de ácidos grasos libres hacia las mitocondrias, el glucagón, inhibe a malonil-CoA lo que permite una mayor entrada de ácidos grasos libres en las mitocondrias y se lleva a cabo la formación de cuerpos cetónicos. Durante periodos prolongados de ayuno se activa la vía cetogénica y las cetonas funcionan como combustible para tejidos

periféricos y el cerebro. En la diabetes donde se presenta una deficiencia grave de insulina, la sobreproducción de cetonas puede provocar cetoacidosis, debido a los valores elevados de glucagón en plasma.

Las acciones del glucagón sobre el tejido adiposo o el músculo son casi insignificantes, excepto en ausencia prácticamente de insulina. El glucagón puede activar a la lipasa del tejido adiposo sensible a hormonas, aumentando la lipólisis, también produce una elevación de ácidos grasos y glicerol en el plasma. El glucagón puede estimular la secreción de insulina y somatostatina. Se ha observado que dosis elevadas de glucagón exógeno ejercen un efecto inotrópico positivo en el corazón, sin ocasionar aumento en la excitabilidad miocárdica, tal vez porque aumenta el cAMP. (Figura 3-4).



**Figura 3-4. Efectos de la toma de alimentos y ayuno sobre las acciones de la insulina y glucagón.** Después de la ingesta de alimento, el equilibrio metabólico se inclina el anabolismo mientras que el ayuno lo hace hacia el catabolismo. Estos efectos se deben a la relación inversa entre la secreción de insulina y glucagón. La secreción de insulina aumenta y la de glucagón disminuye durante la ingesta de alimentos, mientras que durante el ayuno disminuye.

En el páncreas también se secretan otras hormonas como es la somatostatina, igualmente se secreta el polipéptido pancreático.

### **Somatostatina**

La somatostatina es una hormona que se encuentra en diferentes partes del cerebro, hipotálamo, páncreas y en el tubo digestivo, teniendo efectos inhibitorios.

Las diferentes formas de somatostatina se procesan a partir de la preprosomatostatina, este polipéptido se convierte en prosomatostatina, hasta obtener dos polipéptidos: la somatostatina 14(SS) y la somatostatina 28(SS); formadas por 14 y 28 aminoácidos del extremo C-terminal de la prosomatostatina, estas formas se encuentran juntas en los tejidos.

### **Mecanismos de acción**

Las formas de la somatostatina pueden actuar de forma local sobre las células D, de los islotes de Langerhans, por un mecanismo paracrino, inhibiendo la secreción de insulina, glucagón y el polipéptido pancreático. Ambas formas de somatostatina tienen actividad biológica, pero la forma 28(SS) tiene una mayor actividad inhibitoria de la secreción de insulina que la forma 14(SS). Ya se ha identificado una familia de cinco receptores diferentes para la somatostatina (SSTR1 a SSTR5), todos estos receptores se unen con proteínas G, y ejercen efectos en algunos sistemas de vías de señalización. Particularmente una vez que la somatostatina se une al receptor (SSTR5) con una mayor afinidad, induce la inhibición de la secreción de la insulina y puede favorecer la disminución de la producción de cAMP.

### **Regulación de la secreción (estimulación e inhibición)**

La estimulación de la secreción de somatostatina es producida por los mismos factores

que estimulan la secreción de insulina, como la glucosa y los aminoácidos, en particular la arginina y leucina, también existe aumento con la CCK. Los ácidos grasos y la galanina, pueden inhibir la secreción de somatostatina. El páncreas y el tubo digestivo liberan somatostatina a la sangre periférica.

### **Somatostatinomas**

Los pacientes con tumores pancreáticos secretores de somatostatina (somatostatinomas) presentan hiperglicemia y otras manifestaciones de diabetes, que desaparecen cuando se extirpa el tumor. También desarrollan dispepsia por el vaciamiento gástrico lento y disminución en la secreción de ácido gástrico, además de cálculos biliares que se forman por la disminución de la concentración vesicular secundaria a la inhibición de la secreción de CCK.

### **Polipéptido pancreático**

Es un péptido pequeño secretado por las células F de los islotes, es sintetizado a partir del prepolipéptido pancreático y se forma el polipéptido pancreático y por último se forma el polipéptido pancreático, que se encuentra formado por 36 residuos de aminoácidos.

Está muy relacionado con otros dos polipéptidos de 36 aminoácidos: el polipéptido YY (PYY), que se encuentra en el intestino y puede ser una hormona gastrointestinal, y el neuropéptido Y, que se encuentra en el cerebro y en el sistema nervioso autónomo. El polipéptido pancreático puede medirse en sangre mediante radioinmunoensayo.

### **Funciones del polipéptido pancreático**

Dentro de las funciones del polipéptido pancreático se encuentran: la inhibición de la secreción de la somatostatina y la insulina, así como de la secreción de jugo pancreático

y la secreción ácido gástrica. El polipéptido pancreático puede disminuir la velocidad de absorción del alimento en los humanos y es probable que suavice los aumentos y descensos de la absorción.

### **Regulación de la secreción**

La secreción del polipéptido se encuentra regulada a nivel nervioso por el nervio vago por medio de la acetilcolina, también participan en su regulación la arginina y la hipoglucemia aguda, el ayuno y el ejercicio. La somatostatina, glucosa y atropina pueden favorecer la inhibición de la secreción de la somatostatina.

### **Conclusiones**

El páncreas desempeña funciones de vital importancia en el cuerpo humano, debido a que es una glándula mixta con una secreción exocrina por las células acinosas, que secretan diariamente el jugo pancreático, el cual se vacía en el duodeno por el sistema de conductos excretores, debido a la secreción enzimática de amilasa, lipasa, ribonucleasa, desoxirribonucleasa, tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasas y colesterolesas; enzimas que tienen una función importante en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos. El jugo pancreático produce inhibidores de la tripsina, que se unen a la tripsina e inhiben su actividad en el interior del páncreas, de no producirse estos inhibidores el organismo se encuentra en un estado autodigestión enzimática denominado pancreatitis, esta región exocrina es regulada a nivel hormonal por la secretina y colecistocinina y por una regulación nerviosa. La parte endócrina representa funciones importantes en el metabolismo de los carbohidratos mediante

la secreción de insulina y glucagón por parte de los islotes de Langerhans, estos islotes producen otras hormonas como la somatostatina, que regula la secreción de las células de los islotes y el polipéptido pancreático que tiene alguna participación en el funcionamiento gastrointestinal. Dentro de las principales funciones de la insulina, es que estimula procesos metabólicos de los músculos, el hígado y el tejido adiposo, porque favorece la síntesis de glucógeno, proteínas y ácidos grasos libres, pero el efecto más importante que presenta, es que tiene la capacidad de estimular el transporte de glucosa a través de la membrana de determinadas células. Sin embargo para el caso del glucagón, las acciones son contrarias a las de la insulina, debido a que favorece la movilización de sustratos energéticos y puede considerarse como la principal hormona reguladora de la producción hepática de la glucosa, también estimula la gluconeogénesis en el hígado aumentando las actividades de las enzimas clave como la piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxilasa y fructosa 1-6-difosfatasa, mientras que disminuye las enzimas fosfofructocinasa y piruvato cinasa, y regula la cetogénesis. Sin embargo la relación de estas dos hormonas en distintos eventos que se llevan a cabo en el metabolismo, desarrollan un sistema de retroalimentación de acuerdo con los niveles de las concentraciones de estas hormonas, para llevar a cabo una homeostasis; pero cuando se presenta un descontrol o inhibición de la secreción, como en el caso de la diabetes donde existe una deficiencia grave de insulina, la sobreproducción de cetonas puede provocar cetoacidosis, debido a los valores elevados de glucagón en plasma, lo que compromete la salud del paciente, a eso se debe el papel fundamental del páncreas en la regulación del metabolismo.



**Bibliografía**

- Adkins, A.; Basu, R.; Persson, M.; Dicke, B.; Shah, P.; Vella, A.; Schwenk, W.F.; Rizza, R. Higher insulin concentrations are required to suppress gluconeogenesis than glycogenolysis in nondiabetic humans. *Diabetes* 2003, 52, 2213-2220.
- Boulling, A.; Le Maréchal, C.; Trouvé, P.; Raguénès, O.; Chen J-M.; Férec C. Functional analysis of pancreatitis-associated missense mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) gene. *Eur J Hum Genet* 2007, 15, 936-42.
- Chey, W.Y.; Chang, T. Neural hormonal regulation of exocrine pancreatic secretion. *Pancreatology* 2001,1, 320-35.
- Cotran, R.S.; Robbins, S.L.; Kumar, V.; Collins T. *Patología Estructural y Funcional*, 6ª ed.; Editorial McGraw-Hill Interamericana: Madrid, España, 2001; pp.943-956
- Druker, C.R. *Fisiología Médica*, 1 ed.; Manual Moderno: México, México, 2005; pp.630-642
- Flakol, P.J.; Jensen, M.D.; Cherrington, A.D. Physiologic action of insulin. In *Diabetes mellitus a fundamental and clinical text*, 3rd ed.; LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, USA, 2000; pp. 165-182.
- Florio, T. Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors. *Frontiers in Bioscience* 2008, 13, 806-821.
- Frossard, J.L.; Steer, M.L.; Pastor, C.M. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2008, 371(9607), 143-152.
- Ganong, W. F. *Fisiología Humana*, 19a Ed., Editorial El Manual Moderno: México, México, 2004; pp.365-387
- Geneser, F. *Histología*. 3ª Ed, Editorial Panamericana: Buenos Aires, Argentina, 2005; pp 510-517
- Geng, X.; Li, L.; Watkins S.; Robbins, P.D.; Drain, P. The insulin secretory granule is the major site of KATP channels of the endocrine pancreas, *Diabetes* 2003, 52, 767-776.
- Guyton, H. *Manual de Fisiología Humana*, 10a ed.; Mc. Graw-Hill Interamericana: Madrid, España, 2007; p. 893-605
- Hirota, M.; Ohmuraya, M.; Baba, H. The role of trypsin, trypsin inhibitor, and trypsin receptor in the onset and aggravation of pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2006, 41, 832-836.
- Lehninger, A.L.; Nelson D.L.; Cox, M.M. *Principios de Bioquímica*, 4ª ed.; Editorial Omega: Barcelona, España, 2005; pp. 873-88
- Levy, M.N.; Keoppen, B.M.; Stanton B.A. *Berne Y Levy Fisiología*, 4ta Ed.; Editorial Elsevier Mosby: Madrid, España 2006. pp 461-462, 617-629
- Mathews C.K.; *Bioquímica*, 3a ed. Editorial Maddison: Winsconsin, USA, 2003; pp. 931-941
- McKee, T.; McKee, Jr. *Bioquímica La base molecular de la vida* 3ª ed.; McGraw Hill Interamericana : Madrid, España, 2003; pp 377-387
- Montgomery, R.; Spector, A.A.; Ginsberg, B.A.; Conway T.W. *Bioquímica Casos y Texto*, 5ª ed.; Mosby Wolfe Pub: St. Louis, USA, 1992; pp. 429-438
- Murray, R.K.; Planas, G.H.R.; Harper: *Bioquímica ilustrada*, 15ª ed.; Editorial el Manual Moderno: México, México. 2005; pp 635-671.
- Niswender, K.D.; Morrison, C.D.; Clegg, D.J.; Olson, R.; Baskin, D.G.; Myers,

- M.G.Jr.; Seeley, R.J.; Schwartz, M.W.  
Insulin activation of phosphatidylinositol  
3-kinase in the hypothalamic arcuate  
nucleus: a key mediator of insulin  
induced anorexia. *Diabetes* 2003, 52,  
227-231.
- O'Brien, R.M.; Granner, D.K. Part II Insulin  
action: gene regulation. In *Diabetes  
mellitus a fundamental and clinical  
text*, LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM,  
eds.; Lippincott Williams & Wilkins:  
Philadelphia, USA, 2000; pp. 383-413
- Pirola, L.; Johnston, A.M.; Van Obberghen,  
E. Modulation of insulin action,  
*Diabetología* 2004, 47, 170-184.
- Reshef, L.; Olswang, Y.; Cassuto H.;  
Blum, B.; Croniger C.M.; Kalhan  
S.C.; Tilghman S.M.; Hanson R.W.  
Glyceroneogenesis and the Triglyceride  
Fatty Acid Cycle *J. Biol. Chem.* 2003,  
278, 30413-30416.
- Stuart Ira Fox. Capítulo 18. In *Fisiología  
Humana*. 7ª ed. Editorial McGraw Hill-  
Interamericana: Madrid, España, 2003;  
pp 604-606,636-640.
- Stuart Ira Fox. *MP: Human Physiology with  
OLC bind-in card*. 8th ed.; McGraw Hill:  
Ohio, USA, 2004.





# Sección II

---

---

Diabetes

---



---

## Diabetes en el tiempo

---

Jesús Javier NIETO CALVA

**H**OY SABEMOS que las Ciencias Sociales tienen aportes importantes en las Ciencias de la Salud, la explicación de muchos padecimientos, el control de enfermedades y algunas medidas pertinentes en salud pública son la suma del trabajo multidisciplinario. Hoy en los hospitales y en algunos consultorios se puede tener acceso a instrumentos muy precisos que respaldan el diagnóstico y tener al alcance, medicamentos que permiten el control de los pacientes con mucha efectividad, debido al avance de la investigación y la tecnología en todas las áreas. A pesar de este logro las enfermedades crónicas no transmisibles, forman parte de las principales causas de muerte, no basta con el entendimiento de las causas que provocan la enfermedad, es necesario contar con propuestas que partan del trabajo multidisciplinario. Disciplinas como la Historia, la Sociología, la Antropología, el punto de vista de los mismos pacientes y sus familias debe ser considerado, para llegar a soluciones reales que impacten en el sujeto y detengan los procesos de enfermedad, en los que el comportamiento es factor importante. Ojalá este capítulo

contribuya al mayor entendimiento de la diabetes y ayude a entender al paciente que la presenta.

### Introducción

Las sociedades actuales están presentando un incremento en la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles, hoy que el hombre se encuentra rodeado de más tecnología, mejores medios de transporte y medicamentos más avanzados, surgen padecimientos que provocan a los países, un gran costo económico y social, el desarrollo de la ciencia y la tecnología también han traído nuevas problemáticas por resolver.

Hoy gozamos de beneficios incontables, pero algunos de ellos han venido acompañados de gran deterioro ambiental, rezagos en los sistemas de educación, grandes problemas de tránsito, violencia por innumerables motivos y un alto nivel de estrés, el ciudadano de hoy debido a las posibilidades que ofrece el confort actual, realiza menos esfuerzo físico, es más sedentario y está sujeto a mayor número de

horarios, favoreciendo la obesidad que es el inicio de una cascada de enfermedades.

En este mundo de contrastes todavía existen grandes colectivos con hambre, y simultáneamente sectores en donde la práctica de la sobrealimentación es cotidiana debido al poder adquisitivo, a la mejora en los sistemas de abasto de las ciudades y también a la falta de educación en salud.

Hay un gran abismo entre países pobres y ricos, en donde el nivel de vida es diferente, esta desigualdad provoca grandes migraciones, tráfico de saberes y costumbres que convierten hábitos de vida saludables en prácticas ajenas y dañinas.

Los intercambios transoceánicos, lentos en un principio, ahora se producen en un abrir y cerrar de ojos.

En este capítulo se presenta, una pequeña reseña acerca del conocimiento de la diabetes, algunos hechos remotos que dieron pie a los alcances de hoy, se tratan algunas condiciones sociales que favorecen la incidencia de esta enfermedad, algunas controversias y finalmente unas cuantas sugerencias que pueden tener impacto a futuro.

### **Breve historia de la diabetes**

La Antropología Médica considera los aspectos socioculturales de las enfermedades desde la definición biomédica, de la experiencia de quien sufre la enfermedad. También lo que se denomina estado del arte que se define como; lo que se sabe, lo que se conoce, lo que se cree, en torno a un objeto de estudio. Es interesante conocer cómo somos, qué pensamos, cómo solucionamos nuestros problemas y cómo lentamente adoptamos formas de ser. También es materia de estudio pensar cómo percibimos los hechos de forma tan especial y cómo afrontamos la enfermedad.

Diálogo imaginario acerca de este problema:

- *¿Por qué te azucaraste?*
- *¿Qué?*
- *¿Que por qué te dio la diabetes?*
- *Pues mira, el azúcar te empieza a dar por muchas cosas, si haces corajes, malo. Otros la traen de herencia. Las alegrías también te amuelan, las preocupaciones, la depresión, la gordura, el alcohol, las sorpresas, las parrandas y el comer mucho. Parece que todo es malo.*

Actualmente la diabetes es uno de los principales problemas de salud que tiene nuestro país. Es lamentable que en este tiempo, en que se cuenta con más elementos para entender el proceso por el que se contrae esta enfermedad, se deba trabajar más por combatirla.

Lo anterior nos da una fuerte lección, “No basta con una mejor comprensión por parte de algunos sectores de la sociedad, para que otros tomen las consideraciones necesarias para evitar contraer una enfermedad”, dicho de otra manera la salud es tan importante, que no se debe dejar sólo en las manos del equipo de salud, se debe de conocer la visión del paciente, las causas sociales que participan en la construcción de la enfermedad, el aporte de las ciencias biológicas, la antropología y todas las fuentes de datos, para evitar soluciones incompletas o explicaciones reduccionistas.

El doctor Ruy Pérez Tamayo define a la salud como: “La posibilidad de superar la norma, que define lo momentáneamente normal.” “La salud es un conjunto de seguridades en el presente y aseguramientos para el futuro” en lo biológico y en lo psicológico, para regular las posibilidades de reacción del individuo. Señala que el hombre sano mide su salud por

su capacidad para superar las crisis orgánicas e instaurar un nuevo orden: “El hombre sólo se siente en buen estado de salud, cuando es más que normal, es decir se encuentra adaptado al medio ambiente y a sus exigencias, se siente apto para seguir nuevas normas de vida”. “La salud es una manera de abordar la existencia sintiéndose no sólo poseedor sujeto y su mundo”

En estos momentos la humanidad tiene logros en salud sin precedentes; la disminución de infecciones y enfermedades que causaban gran mortandad infantil, el aumento de la esperanza de vida, en innumerables países que hacen uso de fármacos efectivos que controlan enfermedades y evitan la presencia de síntomas terribles. Pese a todos estos alcances las enfermedades crónicas no transmisibles son las que presentan un mayor incremento y forman parte de las principales causas de muerte del país.

Posiblemente la diabetes es una enfermedad en la que la explicación, por parte del modelo biomédico no impacta en el dominio cultural. Las causas que la provocan son con frecuencia, presentadas por todos los medios de divulgación, recomendadas en la consulta y son afines a diferentes profesiones. La obesidad, el sedentarismo, los hábitos incorrectos en la alimentación son causales de dominio público, pero hasta ahora es difícil convencer a alguien para que tome las consideraciones necesarias para ejercer la prevención.

El dominio público dificulta el entendimiento adecuado sobre las pautas que rigen la prevención, el diagnóstico, tratamiento y por supuesto el control por parte del paciente. Existe por alguna causa, un distanciamiento entre el equipo de salud y el paciente que evita prevenir la aparición de la enfermedad y en el caso de individuos que ya tienen diabetes, la falta de este entendimiento evita retardar

con éxito la aparición de las complicaciones. Es posible que la causa de esta negación obedezca a que toda enfermedad y sobretodo la diabetes genera una culpa, un estigma y un daño moral ¿Si hubiera hecho ejercicio? ¿Si hubiera cuidado mi peso? ¿Si me hubiera cuidado? ¿Si hubiera dejado de tomar? ¿Si no hubiera trabajado tanto? El paciente enfrenta una sensación de haber omitido actos que ahora hacen una diferencia y lo marcan con la carga de un diagnóstico de enfermedad.

En gran cantidad de enfermedades pero sobretodo en las enfermedades crónicas, el paciente resiste ajustarse a los cuidados indicados para la enfermedad recién adquirida, algunos han observado que en etapas en donde se sienten bien y no se presentan complicaciones, existe resistencia a realizar cambios significativos y se presenta una negación a ser clasificados como enfermos.

La sociedad percibe de nosotros, diferentes marcas como pueden ser: la posición familiar, la clase social, la adherencia a una religión o grupo político, existen datos como la edad, la estabilidad económica y por supuesto el estado de salud, que proporcionan de nosotros, avisos para ser aceptados o mantenernos a la distancia. Nos exhibimos públicamente y aunado a nosotros, una serie de atributos entre los que figura el estado de salud. Ninguno de nosotros encontraría agradable, ser excluido de su grupo social o ser marcado como un individuo que está en desventaja con personas similares, la sociedad nos requiere útiles, de otra manera nos espera la exclusión, debido a una comparación desventajosa que divide a las personas entre sanos y enfermos, en el caso de la diabetes se suma el adjetivo de incurable.

Hoy en día, el cuerpo se ha convertido en blanco de múltiples atenciones y con bastante razón, ya que el inicio de muchas enfermedades tiene un impacto inmediato

sobre la forma del cuerpo, también la morfología del cuerpo favorece la incidencia de múltiples enfermedades, como sucede con la diabetes en la que el aumento de volumen en la morfología del cuerpo, es uno de los principales factores predisponentes.

La presentación y representación de nuestra fisonomía, ha ganado una especial relevancia en relación con los nuevos estilos de vida y el retorno del mito de una eterna juventud, a este hecho John Morley le llama inmortalidad. Este evento no tendría nada de malo, sin embargo existen autores que hablan de la existencia de una comercialización de la salud, que provoca en las sociedades menos favorecidas económica y culturalmente un favorecimiento de la enfermedad, en una relación clara entre la presencia de servicios, nivel socioeconómico y estado de salud. En este momento hay prácticas que tienen beneficios probados en el estado de salud, pero desgraciadamente la accesibilidad a éstos, es restringida por los costos. Por ejemplo una problemática de salud importante en adultos mayores es la polifarmacia, es común que las personas se automediquen, es una práctica incorrecta que es de dominio público y sustituye la actividad de ir al médico, pero no se debe dejar de mencionar, que existe todo un aparato económico y publicitario, dirigido a la proliferación de medicamentos y no desconocemos que los laboratorios promueven incesantemente, la prescripción de sus medicamentos. Aunque existe un problema de automedicación, gran parte del quehacer médico, es prescribir medicamentos, Foucault mencionaba que el paradigma médico sufrió un cambio, en la antigüedad era un naturalista, le intrigaba el origen de la vida, filosofaba y estaba cerca del paciente, hoy el médico institucionalizado prescribe medicamentos y existe un aparato económico social que incentiva estos consumos, gran

parte de la problemática de la polifarmacia, es la falta de una medicina integradora que tenga la intención de solucionar patologías con el menor número de medicamentos.

Los avances en la medicina actual permiten tener claves acerca de nuestro futuro, claves que favorecen la prolongación de la vida, que hasta ahora tienen un alto costo, la prolongación de la vida, ha sido una preocupación perenne, que aunada al conocimiento actual genera nuevos dilemas éticos, los avances científicos nos acarrearán nuevas posibilidades y nuevas cegueras, que se irán aclarando en una dinámica sin fin. La ciencia actual puede prolongar la inmortalidad, pero no todos accedemos a esa posibilidad.

Con la aparición de las complicaciones, el paciente inicia ajustes forzados, benéficos para una enfermedad inicial, pero insuficientes para una patología ya avanzada, por tanto el rezago en el inicio de los cuidados, no evita la presencia del deterioro.

Con la finalidad de aumentar la comprensión en torno a la diabetes se presenta una reseña breve. No sin antes reconocer que un gran problema, cuando se refieren datos históricos es que éstos carecen de historicidad, se presentan de manera descontextualizada. Además estas reseñas se presentan como si a medida que pasara el tiempo, el hombre se acercara cada vez más a la verdad, aparentemente el presente posee una mayor cantidad de conocimientos, como si hubiera más cantidad de verdad en el hoy. Consideremos que las primeras observaciones acerca de cualquier cosa a veces parten de supuestos incluso equivocados, pero van siendo la base de pensamientos más complejos.

La humanidad a lo largo del tiempo ha experimentado ganancia y pérdida de conocimientos, como sucede con la ciencia en general. Recordemos la medicina greco-

romana con respecto a la medicina medieval o el conocimiento del cosmos alcanzado en Grecia y las ideas medievales que cuestionaban la redondez de la tierra. Por tanto creernos poseedores de un conocimiento único y terminal es erróneo.

El estado de salud también está circunscrito a un contexto social, aunque en general va asociado a vivir sin dolor, ser fecundo y a la idea de conservar en el individuo la funcionalidad, dentro de una sociedad al demostrar la capacidad para trabajar y competir con seres y roles impuestos a seres de edad y estado similar al de él, por tanto la diabetes también tendría el rango de invalidante.

Las primeras descripciones acerca de la patología que hoy llamamos diabetes, se remontan al siglo XIV a. C. Las condiciones ambientales y el sistema social de entonces eran totalmente diferentes al actual, un mundo menos poblado, en donde las aptitudes físicas estaban relacionadas directamente con la capacidad para realizar trabajo.

Fue el egiptólogo alemán George Ebers en 1873, quién encuentra un papiro de 20 metros de largo y 25 cm. de ancho que se remonta a esta época, en donde se relaciona gran cantidad de lo que se conocía acerca de medicina, en ese momento. Incluye la descripción de un conjunto de síntomas. Seres atormentados por una incesante sed, hambre y una orina excesiva de olor dulce. No se puede evaluar la cantidad de casos ni la frecuencia del padecimiento. Tampoco las causas que promovían la aparición de la enfermedad.

“Si se considera a la enfermedad como la disminución de la probabilidad de supervivencia de un individuo, equivale a relacionar a la enfermedad con una determinada situación histórica. La probabilidad de supervivencia de un individuo varía, según la relación que exista entre los hombres”. Posiblemente las

ciudades de Pitom y Rameses estaban en construcción y ya había presencia semita en estas tierras, imperaba un sistema esclavista. Algunos sitúan el episodio del éxodo, entre los siglos XV y XIII a. C., por tanto las primeras observaciones son anteriores a este hecho.

Súsruta probablemente 600 años a. C., es considerado el padre de la medicina hindú, refiere por primera vez, algunos pacientes con una orina pegajosa y dulce. La medicina hindú ya distinguía entre dos formas de diabetes la primera, se presentaba en jóvenes delgados, quienes generalmente morían rápidamente y otra en adultos que presentaban obesidad, aunque existe la especulación de qué tan frecuente pudo haber sido la obesidad. En China hacia la misma época, ya se mencionaba que había personas que tenían una orina dulce y las hormigas se posaban en ella. Para controlar este padecimiento, recomendaban no consumir vino y cereales, este aporte es particularmente valioso porque en la actualidad, el papel de la alimentación es parte integral del tratamiento.

Después de un período largo, el padre de la medicina moderna Hipócrates, siglo IV a. C., aconsejaba ya, “Deja que la medicina sea tu comida y tu comida sea la medicina” a él se le atribuye el Juramento Hipocrático. No existe una biografía puntual de la vida de Hipócrates, su vida se ha recopilado por las narraciones de sus discípulos. Para él la dieta y la higiene son dos principios básicos para conservar la salud. Según él, el cuerpo funcionaba gracias a la asociación de cuatro humores que él mencionaba: flema (agua), bilis amarilla (fuego), bilis negra (tierra) y sangre (aire). El estado de enfermedad se presentaba, cuando dejaba de existir equilibrio en este sistema. Hipócrates refiere que cuando alguien se deja embargar por el consumo de alimentos, después de esto lo invade un sueño agradable. Si el hombre se deja dominar por esta costumbre,

surge un desequilibrio. Los términos enfermedad crónica y su relación con la dieta y ejercicio son frecuentemente referidos.

En el siglo II de la era cristiana Areteo de Capadocia, llama diabéticos a algunas personas que orinaban demasiado, refiere: “toman más agua de lo normal, además carecen de la capacidad de retener los líquidos”. El agua entra y sale rápidamente como lo hace un sifón. Realiza una descripción completa para su época de la enfermedad, detallando la totalidad de los síntomas que concurren en una enfermedad.

En el siglo del ascetismo, el mismo Claudio Galeno médico griego, filósofo nacido en nuestra era (131 a 201), también hace referencia a personas con síntomas similares.

La edad media en términos generales, se puede dividir en tres periodos: del siglo V al IX se puede denominar “Temprana edad media”, del siglo IX a XI “Alta edad media” y del siglo XI a XV “Baja edad media”. Concluyendo este periodo con la caída del Imperio Romano. En gran parte de este periodo la explicación, tenía que ver sobretodo con el bien y el mal. El estado de salud era una decisión exclusivamente predestinada. Se maldecía el albinismo, se bendecían las lesiones cutáneas en las manos y piernas. Se maldecía la esterilidad y se bendecía la impotencia. Además que se vislumbraba como un problema de salud femenino y no masculino.

Es hasta el siglo XI cuando Avicena 980-1037 filósofo y médico, célebre por sus cuestionamientos al pensamiento Aristotélico, en su obra “Canon de la Medicina” describe las complicaciones que presenta alguien que parece tener diabetes.

La respuesta social ante el enfermo es controversial, existían sociedades antiguas en las que algunas enfermedades tenían un carácter sagrado. En el otro extremo se

encontraba el sectarismo, que sufrían algunas personas cuando se les identificaba con alguna enfermedad, es posible que las sociedades actuales tengan similares respuestas, ante quienes presentan alguna situación anómala en el estado de salud.

Es en este contexto cuando Paracelso 1491-1541, sostenía que la orina de algunas personas contenía olores y colores muy especiales, aseguraba que al evaporarse esta quedaba un polvo blanco, él pensaba que este polvo era sal y el exceso de ésta deterioraba el riñón.

En 1679, se reconoce que este conjunto de síntomas, es específico de una patología denominada diabetes, conocida así por el sabor dulce de la orina. Thomas Willis es quien argumenta la descripción de este conjunto de síntomas. Surge por primera vez en la medicina occidental, un evento que se conocía en la medicina de oriente 1 000 años antes. Se refuerza la relación existente entre la ingestión de alimentos y la incidencia de este padecimiento, “la vida más fácil y la adicción al vino” permitía una mayor frecuencia de estos casos.

En 1775 se identifica por primera ocasión, la presencia de glucosa en la orina, gracias a los estudios de Mathew Dobson quien realiza estudios en la orina y la sangre de un gran número de pacientes, sin embargo él llega a la conclusión, de que la glucosa se generaba en la sangre debido a un desorden digestivo y el riñón se afectaba por una saturación en su filtrado.

El doctor John Rollo reporta dos casos de pacientes que presentan los mismos síntomas, el primero se refiere a la presencia de un aliento parecido a manzanas podridas, este hombre de ciencia, comienza a encontrar fuerte relación entre el padecimiento y la forma de alimentarse. En este momento se empiezan a realizar los primeros regímenes



ricos en grasas y proteínas.

La primera observación registrada en el cadáver de un diabético, se debe a Cawley y se publica en el “London Medical Journal”, en un tiempo muy cercano a los hallazgos de John Rollo.

El contacto entre diferentes culturas también da lugar a presencia de enfermedades. Antiguamente había anomalías en el estado de salud, que provocaban una respuesta drástica e inmediata, se organizaban danzas rituales, canciones que describían la enfermedad, cantos y alabanzas a Dios, sacrificios y algunas prácticas de mortificación del cuerpo. La enfermedad permitía que quedara manifiesto el sistema de valores de esa cultura.

En el caso particular de América, con la llegada de Hernán Cortés, a este nuevo continente inicia el periodo de la conquista, se desarrolla una batalla que termina con el abatimiento de la cosmovisión de los naturales y mediante un sincretismo rápido, surge la ideología novohispana.

Personas que vivieron en Tenochtitlán y gozaban de un lugar social determinado, en un periodo relativamente corto, pasan a tener un trato esclavista y sucede una guerra de castas. En este nuevo estado la ausencia de posesiones materiales, las fuertes modificaciones al sistema de creencias y las actividades espirituales, sitúan en difícil situación al conquistado, para colmo la viruela arrasa a la población indígena. En 1531 el sarampión hace su aparición, en seguida el tabardillo o Tifo. En 1545 unas fiebres y hemorragias intensas denominadas cocoliztle, se presentan con intensidad. En 1576 el tabardillo, después viruela, sarampión y al final del siglo XVI una epidemia combinada de sarampión, parotiditis y tifo. También hubo presencia de fiebre amarilla, paludismo, enfermedades respiratorias e intestinales.

Entre nuestras tradiciones perdura hasta la fecha, en algunas regiones un gran conocimiento botánico. La herbolaria médica viene construyéndose, desde mucho tiempo atrás. Existen tres momentos culminantes que nos pueden dar idea de la importancia de esta disciplina. “El Códice de la Cruz Badiano” en 1552, fue el primer texto de farmacología de México, está escrito en Náhuatl por el médico indígena Martín de la Cruz.

El segundo se debe a Francisco Hernández, quién también realiza aportaciones importantes y el tercero lleva por título: “el Florilegio de Medicina” de Juan de Steyneffer en 1712, cabe mencionar que todavía es utilizado como un texto valioso.

En 1858 Oscar Minkowuski realiza una pancreatectomía, buscando entender la acción digestiva de algunas enzimas, observa que los perros operados manifiestan una sed intensa y orina excesiva. En 1921 fue descubierta la insulina, por Sir Frederick Grant Banting que observa en páncreas de perros, las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans y entiende el proceso de la generación de insulina.

En los últimos años, estamos amenazados por una serie de enfermedades que ya no son debidas a contagios, como sucedió en Europa y en nuestra historia, con grandes epidemias posterior al contacto.

Hoy nuestras problemáticas de salud, se deben a un conjunto de factores de riesgo gestados en las sociedades modernas, tienen la característica de ser silenciosos y construirse en la cotidianidad de nuestros hábitos. Los efectos empiezan a sentirse en nuestra sociedad. Generan enfermedades, gastos considerables a los organismos de salud y muerte. Además de obesidad, tabaquismo, alcoholismo, vida sedentaria y diabetes.

## **La construcción social del riesgo**

Es muy probable que los hábitos y la forma de vivir de nuestra sociedad actual, tengan influencia de alguna parte muy distante, probablemente consumimos alimentos y bebidas que no emanan de costumbres locales, como el consumo de refrescos y aguas saborizadas en lugar de agua simple o de fruta. O la ingesta indiscriminada de alimentos con una altísima concentración de azúcar, también es una costumbre adquirida, nosotros procedemos de una cultura que degustaba de un dulzor muy matizado, recordemos que la caña y muchos consumos que no nos son a fines, se deben a esos intercambios que se intensificaron con los grandes navegantes. No se debe dejar de comentar que también se han tenido intercambios benéficos y aportes al mundo.

Nuestra sociedad también enfrenta un tipo de conquista, ya no es debida a invasiones de ejércitos, ahora son procesos comerciales, modas, adelantos, estilos de vida e insumos que son de alcance transoceánico y en ocasiones infestan intempestivamente cualquier sociedad.

En ocasiones es indignante la intensidad que alcanzan algunas campañas comerciales, sus métodos y formas de promoción, se encuentran en los límites de la ética y el respeto. Tenemos consumos y formas de vida, que de no haber sido publicitados con una gran agresividad, podríamos prescindir de ellos. El hoy es un tiempo lleno de necesidades creadas.

En algunos trabajos sociológicos, se ha destacado que las personas compran por obtener bienestar material, psicológico y exhibicionismo. En las dos primeras categorías, lo que se busca es un bienestar personal, pero la tercera categoría es muy compleja, se dice que contiene “demandas sociales”, algunos sostienen que en esta categoría se encuentra

comprometido el impulso a trabajar y la adquisición de alimentos, vestidos, muestras de hospitalidad hogareña y demás medios por los que el hombre socializa.

Son millones y millones de personas que adquieren cosas, sin considerar las transformaciones a las que seremos sujetos. Es posible que exista gran consumo de alimentos dietéticos, sin que éstos puedan asegurar que alguien tenga una morfología adecuada, se deben realizar ajustes en la actividad física y en los hábitos, de otra forma sólo somos participantes de un acto de consumo. Por tanto existe la posibilidad de encontrar al mismo usuario, de alimentos restringidos en grasa o azúcares consumiendo alimentos y bebestibles altamente calóricos.

En las sociedades modernas existen objetos, alimentos, modas que tienen una “dinámica propia”, alientan el consumo de otros productos, su utilidad se concibe asociada a otra por ejemplo, la relación existente entre el consumo de botanas y refrescos. Algo parecido puede suceder con el consumo de alcohol, refrescos y cigarros.

Ya existe una industria con productos y sugerencias de actividad física e incluso recetas para tener vida saludable, desgraciadamente compiten con un sinnúmero de productos, que tienen relevancia comercial e influyen significativamente, para que no alcancemos un estado saludable.

Cada individuo es libre, es responsable del consumo propio y el de su hogar, de la distribución de su tiempo y de lo que considere hospitalidad, estas mismas áreas en donde tiene su principal blanco, la sociedad de consumo. Sin embargo, cada quien tiene que manifestar su capacidad de elección, ya que las mercancías son neutras.

La diabetes en el dominio público, es controlada desde muchos puntos de vista y los

saberes son dominio de muchos especialistas, como los estilistas, los médicos, los publicistas y los esteticistas, que han contribuido a crear o definir y legitimar los nuevos saberes en torno a la diabetes. La aparición de las medicinas alternativas como la naturista, la aromaterapia, entre otras, llevan a una nueva relación con el tratamiento de la diabetes. La mercadotecnia y la sociedad de consumo, también han influenciado las preferencias y provocan las grandes tendencias en lo que está de moda, los programas de televisión y las tiendas departamentales dictan las preferencias, pero a pesar de esto la preocupación de cada individuo queda manifiesta.

La vida para el que posee enfermedades es más difícil, como sucede en el paciente con diabetes. Entre los cuidados que debe seguir, están la administración de medicamentos hipoglucemiantes o insulina según el caso, el uso de jeringas o inhaladores, visitas al oftalmólogo, monitorear la suficiencia que se tiene al orinar, el estado de los pies, de lo contrario aparecen complicaciones terribles e irreversibles que se atienden en un alto nivel de atención y de antemano no se alcanza una total recuperación.

En la actualidad hay gran demanda de servicios de salud, la problemática es que cuando se acude a ellos, la visita no se realiza de manera oportuna y ordenada, generalmente la visita al médico, no es para prevenir o monitorear al paciente, la mayoría de las personas llega al médico debido a la manifestación de un síntoma o una vez que se le declaró una enfermedad, un ejemplo claro es la consulta odontológica a la que se llega sobretodo, después de un episodio de dolor. Hoy se pueden encontrar diferentes formas de medicina para tratar los problemas de salud. En zonas rurales se puede observar la presencia de curanderos, sobadores, como ya se mencionó,

tenemos una tradición en herbolaria y botánica médica. Existen dos bandos, ambos buscan la salud de sus pacientes, pero sus construcciones ideológicas son distintas y en algunos casos, llegan a oponerse totalmente.

Unos consideran que lo más importante, es desarrollar a los países no industrializados sin comprometer el ambiente, el argumento moral de estas tendencias es que la medicina moderna y las tecnologías de la alimentación y el transporte redujeron la presencia de enfermedades e hicieron descender tasas de mortalidad. Por otro lado se encuentran los defensores de la naturaleza, que sostienen que la tecnología industrial provoca las enfermedades que la medicina moderna quiere curar.

A la presencia de estas medicinas alternativas, se le llama “holismo” y tiene un papel preponderante en toda cultura. Un gran dilema es deslindar cuáles prácticas son realmente efectivas y poseen un fundamento de cura y cuáles hacen las veces de distractores.

No debemos perder de vista que la carga cultural y emocional, también es acarreadora de males y síntomas adversos, así como de beneficios y salud, teniendo como centro las creencias de las personas. La cobertura y los servicios que ofrece la medicina alternativa también han aumentado, existen también alternativas que pertenecen a otras culturas, ahora llegan a nosotros masajes, acupuntura, medicina magnética.

Todas las medicinas alternativas que se derivan de alguna filosofía, están construidas dentro del *folklore*, puede ser que tengamos afinidad natural hacia ellas. La globalización como ya lo mencionamos, cuando se citaba el consumismo, ha provocado que algunas formas de cura distantes, hayan llegado a nosotros.

Es importante destacar que en estas sociedades que viven de prisa, con grandes

sistemas de comunicación, en donde las relaciones sociales son cada vez menos rituales, exista un regreso a estas medicinas, con una gran carga ritual y sean más utilizadas. La discusión de qué tan ajenos sean los nexos con algunas prácticas alternativas es álgida, ya que también hay quienes sostienen, que si algunas formas de curación funcionan en un lugar, necesariamente tienen que funcionar en otro. Toda la medicina alternativa corresponde a prácticas preindustriales, en donde el conocimiento era otro y el contexto distinto, pero que goza de sobrevivencia cultural. Se debe tener cuidado de la charlatanería, siempre afianzada a un sistema comercial, en donde la finalidad es también comercial y se debe tener un respeto, por las medicinas alternativas que son un patrimonio del saber humano y siguen cumpliendo una función para mejorar la salud.

Por otra parte el equipo de salud, se ha especializado a tal grado, que el cuerpo ha quedado parcelado en zonas que competen a una gran cantidad de especialistas, lo anterior no es una crítica destructiva, lo que pasa es que se ha alcanzado tal conocimiento de cada sistema, que se necesita un especialista para poder entender y manejar, todo lo que existe referente a su área de estudio, el especialista sobretodo relaciona los problemas de salud, desde el sesgo de su formación.

En el caso del paciente con diabetes, algunas prácticas incorrectas pueden retardar el control oportuno de la enfermedad y también puede existir la posibilidad, de que algunos ofrezcan curas milagrosas que cifren expectativa altas en los pacientes, sin que esto necesariamente sea cierto.

Las sociedades actuales son catalogadas por algunos, como fábricas de infartos, diferentes formas de cáncer y males respiratorios. Curiosamente se cuenta con una mayor cantidad de medicamentos para controlarlos y quirófanos

para operarlos. Es importante reflexionar, cómo alguien que trabaja toda su vida, debido a la competencia que exige la modernidad, gastará gran parte de su pensión en cuidados y medicamentos requeridos por esta misma modernidad.

En la parte avanzada del siglo XIX Claude Bouchardat, señala la importancia que tiene el sedentarismo, como causa de obesidad y a ésta como la principal causa desencadenante de diabetes. Recomienda la restricción de los glúcidos y alimentarse de forma muy ligera.

En estas sociedades altamente pobladas, con problemas de servicios y contaminación las recomendaciones más adecuadas serían respirar aire puro, ante los casos de ansiedad, sería ideal evitar los congestionamientos de tráfico y la consideración de los jefes en el trabajo, en un momento en que la competencia laboral es bien vista. Laura Conti propone un ejemplo interesante: un boxeador es derribado en la parte alta de una pelea, se levanta a medio conteo y llega a su esquina tambaleante. Una vez en ella, se le proporciona aire haciendo girar una toalla, se le refresca, se detiene la hemorragia, se le da masaje en la espalda y sonando nuevamente una campana, se le envía a seguir peleando. Aunque el proceso en la equina del boxeador haya sido eficaz, la insistencia en el boxeo produce el daño.

El equipo de salud por tanto no sólo debe ser eficaz, debe entrar en procesos de construcción social, que modifiquen algunas adversidades que lo superan y están en función, de pertenecer a una sociedad con ciertas características.

Seguramente uno de los propósitos principales de este libro, es abarcar por todos los enfoques del conocimiento pertinente, esta problemática en salud. La dimensión cultural entonces también tiene un lugar, la diabetes en sí, parece superar el alcance de un equipo

médico tradicional. El nuevo equipo de salud deberá ser multidisciplinario, la teoría cultural deberá ser considerada, tanto para entender las conductas del paciente como para plantear soluciones amplias, considerando el papel de la sociedad como “creadora de riesgo”, ya que así se da una “construcción social del riesgo”.

El hombre contemporáneo en la cotidianidad, ejerce menos la supervivencia, anteriormente muchas de las decisiones tenían directa relación, con permanecer o no con vida, se realizaron grandes modificaciones cuando el hombre cambia de las sociedades nómadas y cazadoras y se establece como hombre sedentario y recolector. El confort actual ha propiciado que el mundo funcione con un menor esfuerzo físico. En las zonas urbanas el abastecimiento inmediato, no está en el éxito de una expedición de caza, gracias a la forma de abasto actual, con el debido ahorro en la energía y una considerable disminución en el esfuerzo físico. La capacidad óptica entre un hombre primitivo y el contemporáneo es casi la misma, sin embargo el hombre actual puede ver exageradamente más cosas, ya que cuenta con un radar, el microscopio y el telescopio, se puede pensar que se ha multiplicado el poder de lo visible mediante instrumentos, no precisamente que el hombre vea más.

Hoy abundan las actividades inmovilizadoras, aquellas que no están sujetas a gasto físico, desde la infancia el humano moderno, debido a limitaciones espaciales gatea y camina por espacios más reducidos. En algunos sectores de la sociedad se tiene más conciencia de la importancia de la promoción del ejercicio, pese a esto el confort de la vida moderna, está dirigido a realizar las actividades cotidianas con menos esfuerzo.

Acudir al trabajo o a la escuela se convierte en una actividad, que se puede realizar inmóvil por horas, dentro de un automóvil o incluso

en transporte público. En los programas escolares nadie duda, que sea más importante destinar tiempo a asignaturas formales y se desdeña la importancia de destinar tiempo a la actividad física. Además la práctica de la actividad física, se deportiviza rápidamente y no se promueve el movimiento por un carácter lúdico, propiciando que los más participativos sean los más aptos.

Se puede decir que la problemática de la sedentarización da lugar a la obesidad, en las ciudades permanecemos mucho tiempo en expectación y es difícil el inicio de la actividad física. Los parques y sitios de recreación no pueden ser usados intensivamente debido a problemas de seguridad.

La alimentación también está directamente relacionada con la obesidad y la diabetes, se ha pasado de la hambruna, a la práctica del banquete y hoy podemos ver una práctica del picoteo, el abandono de consumos locales y gran consumo de alimentos de una alta densidad energética.

La dieta humana no es sólo la alimentación cotidiana, sino es la suma de referencias y repudios alimentarios, consumimos lo que preferimos y discriminamos lo que está dentro de la gama de nuestra elección. Cuando el humano se alimenta, no lo hace exclusivamente por hambre, sino como una indicación social que nos predispone a consumir alimentos, además de que el acto alimentario obedece a significados como son status, orden social, ceremonial, ejercicio del poder, manifestación de sentimientos. Exceptuando desde luego los momentos de hambre extrema o contingencias que provocan inseguridad alimentaria. En los que incluso quedan de manifiesto actos de rapiña.



## **Diabetes, “El día de mañana”**

Si intentáramos visualizar el futuro, nos surgirían infinidad de interrogantes: ¿Cómo será el mundo de nuestros hijos?, ¿Qué cosas verán los hombres y mujeres del mañana?, ¿Cuáles serán las problemáticas que enfrentarán nuestros nietos o los hijos de ellos?, ¿Cómo serán las sociedades del futuro, sus gobiernos, sus costumbres?, ¿Qué impacto alcanzarán las alteraciones al ambiente?, ¿Cuál será el estado de salud de esas futuras comunidades? Son preguntas que todos en un momento dado hemos tenido.

Lo único seguro es que las sociedades futuras se están gestando hoy. Adoptar medidas para cuidar el ambiente, es una decisión que impactará en el mañana, pero se debe empezar inmediatamente, de la misma manera en el estado de salud nacional se tienen algunos imperativos, que no se pueden aplazar.

### **1) Erradicación de la pobreza extrema.**

Las personas más desposeídas son las que presentan mayor frecuencia de enfermedad, la relación que existe entre servicios e higiene. Problemas como adquirir alimentos, medicinas. Incluso la obesidad mórbida se presenta en estos grupos.

**2) Mejorar en la educación.** Esta problemática se debe abordar en tres sentidos. El primero es referente a la impartición de la educación, que inicia en los centros de cualquier nivel en donde haya impartición de conocimientos. La salud física y la distribución y preparación de alimentos, dentro de los planteles y el tiempo de estancia escolar. El segundo es tener presente en los programas académicos los beneficios de la salud integral y el combate al sedentarismo. El tercer punto, es extender esa información a los padres a manera de refuerzo, existen discusiones si

la familia es la productora del hábito, sin embargo hacer la información extensiva a casa es necesario.

**3) Mejorar en la planeación del desarrollo urbano y del medio rural, un Servicio Nacional de Salud.** El reconocimiento de que la salud es un derecho humano, los integrantes del equipo de salud deben ser respetuosos de la forma de ser y de pensar de los pacientes, la prepotencia y el cuantioso capital simbólico de superioridad por parte del que sabe, ha podido ser la causa de ruptura entre la salud y la sociedad. Alentar la existencia de instituciones en donde se imparta el servicio, la docencia y la investigación. Generar procedimientos que protejan contra las adicciones, la obesidad, la hipertensión y la diabetes. Construcción de un humanismo en salud basado en la confianza, la comunicación con el paciente considerando la carga cultural de éste. El control del crecimiento poblacional. El aumento en la esperanza de vida, abatiendo el deterioro. Aceptar distintas formas de la atención médica individual y colectiva, que cuenten con fundamento y formen parte de los saberes de la humanidad.

La UNESCO (Organización de las Naciones Unidas para la Educación la Ciencia y la Cultura) promueve que las sociedades actuales debemos adquirir dos nociones como parte fundamental de nuestra vida, estas son: durabilidad y cuidado. Este organismo mundial, nos recomienda estos dos atributos como prioridades de suma importancia en nuestra manera de vivir, de gobernar y de participar en una comunidad. Evitar prácticas que nos dañen. El equipo de salud debe orientar su trabajo, para indicarnos qué tenemos que cambiar, qué debemos cuidar, pero también qué nos conviene conservar, como sucede

con algunos saberes y formas de ser locales, cambios en nuestra forma de vivir, de pensar, de convivir que tengan un impacto favorable y pasen a formar parte de nuestra forma de ser y se conviertan en un hábito.

En apariencia no existe una relación clara entre el tema que nos ocupa y la recomendación anterior, pero se pueden construir puentes interesantes. La obesidad, la diabetes, el alcoholismo, el sedentarismo, el estrés intenso, se dan en el seno de la sociedad, son problemas humanos y en este momento, se encuentran en acelerado proceso de aumento.

Modificar las tendencias que se tienen en salud, no corresponde únicamente a un área médica en específico, sino a la intervención de un equipo multidisciplinario que abarque todas las diferentes áreas del individuo y en la que por supuesto, se considere la esfera social, dicho de otra manera, las sociedades actuales favorecen la construcción de situaciones y hábitos que permiten la presencia de estas enfermedades crónicas no transmisibles.

Debemos analizar el presente para hacer un pronóstico sobre algunas modificaciones específicas que se deben realizar. De otra manera las muertes por diabetes y obesidad no tendrán como modificarse, pues se cultivan día a día. En lo cotidiano; “salud para todos” o “educación para todos” en el año 2000, fueron propósitos posibles pero infinitamente improbables, bajo la dinámica social que impera en el sistema del mundo actual. En algunos lugares se tiene un desarrollo sin precedente y otros se caracterizan por su desigualdad, presencia de colectivos hambrientos y porcentajes de analfabetismo e ignorancia muy altos. Por otra parte, se puede observar mayor conciencia y actitud de cambio en algunos sectores de la población, en donde se han incentivado prácticas de ejercicio y cambio de hábitos, pero este desarrollo se

observa en grupos específicos, no en el grueso de la población.

El día de hoy las nuevas generaciones, tienen mayor adaptación psicológica a las novedades tecnológicas, por eso pueden usar mejor los inventos, comparados con quienes somos más alejados de ellos y a quienes nos causan mayor impacto cultural, en el caso particular de la salud, jamás se había tenido una comprensión tal, de la diabetes como patología y contrastando este estado de conocimiento, los problemas de obesidad, alcoholismo, diabetes, sedentarismo, nunca habían sido tan elevados. La neurosis actual, los suicidios, homicidios, drogadicción, delincuencia juvenil, bien pueden reafirmarse por la aparición brutal e inesperada de un elemento en la vida de un individuo, que modifica de manera importante su existencia.

Existen tres componentes de las sociedades futuras: “la aceleración”, las sociedades actuales son muy rápidas en su movimiento, llenas de hombres solitarios, aplastados por muchedumbres de gente que no se conoce y no se comunica. “Novedad”, la gente pierde capacidad de asombro y es frecuente que se encuentre ante situaciones excepcionales, que nunca hubiera esperado. “Diversidad”, actualmente enfrentamos una gran cantidad de datos que pueden ser de utilidad o sin sentido, pero nuestra mente los atesora, existe gran diversidad de alimentos, noticias, objetos, utensilios y útiles.

Nuestras Instituciones de Salud para funcionar adecuadamente en el siglo XXI, deberán abandonar modelos estructurados en el siglo XIX, el reto es trabajar ahora, para una sociedad que aún no existe pero es seguro, que si no se ajusta hoy, será una sociedad enferma.

## Conclusiones

- Es necesario considerar en el tratamiento de la diabetes el estado de conocimiento de las personas acerca de la misma enfermedad, tomar en cuenta lo que se sabe de ella, lo que se cree en torno a ella y lo que se piensa acerca de ella, algunas recomendaciones del equipo de salud palidecen con lo que aconseja un vecino o un pariente
- “La salud es un conjunto de seguridades en el presente y un aseguramiento para el futuro” las recomendaciones deben ir acompañadas de seguridad social, de canales de ayuda familiar, de que el paciente después de su diagnóstico no genere una culpa, de programas sociales, no sólo de atención en salud.
- La educación en salud es una parte nodal, si el paciente no tiene molestias no tiene por qué estar sensibilizado a un problema de salud, el paciente teme al diagnóstico ya que la sociedad nos quiere sanos, perdemos estatus para competir con nuestros iguales, si se nos considera en situación de enfermedad.
- La sociedad actual está orientada al sedentarismo, la actividad física y el deporte recreativo son una opción, pero no todos los estratos sociales lo tienen al alcance.
- El equipo de salud debe regresar al paciente, debe tener más tacto, al dar indicaciones a los pacientes y apoyarse de áreas como la psicología, el trabajo social, los educadores y no ser sólo un sujeto generador de diagnósticos y dador de medicinas sin humanizar apriori este proceso.
- La diabetes es un gran problema de salud, que contrae problemas éticos, económicos, choques de ideas en su tratamiento, a pesar

de esto el trabajo multidisciplinario, es la esperanza para el control de esta entidad, recordemos que el espíritu humano es inquebrantable y ha salido a flote en los momentos más oscuros.

## Bibliografía

- Ander-Egg, E. “El futuro que preocupa e inquieta”, en: *Educación y prospectiva*, 2ª ed.; Magisterio del río de la Plata; Argentina. pp. 15-18.
- Conti, L. *Estructura social y medicina*. Fontanella: Barcelona, España, 1972; pp. 287-309.
- Contreras, J. *Alimentación y cultura. Necesidades gustos y costumbres*. Universitat de Barcelona: Barcelona, España, 1995; pp. 9-23.
- Crosby, A. *El intercambio transoceánico consecuencias biológicas y culturales a partir de 1492*, UNAM: México, México, 1991; pp. 164-209.
- Douglas, M. “La elección entre lo somático y lo espiritual: algunas preferencias médicas” *Estilos de Pensar*, Editorial Gedisa: México, México, 1996; pp. 38-64.
- Douglas, M. “Perspectivas del ascetismo: Estilos de Pensar”, Gedisa: México, México, 1996; pp. 166-194.
- Douglas, M. *El mundo de los bienes. Hacia una antropología del consumo*, Grijalva y CONACULTA: México, México, 1990; pp. 17-26.
- Espinosa De Los Monteros, A.; Parra-Covarrubias, A. Y.; Caraveo-Enríquez, V. Diabetes Mellitus Y Nutrición. En: *Nutriología Médica*. Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB Y Arroyo P. Editores: Panamericana Y



- FUNSAUD, México, 1995; pp. 292-307.
- Fajardo, O.G. “Diabetes mellitus: su historia en tiempo y espacio” en: *Diabetes mellitus*. Mc. Graw-Hill Interamericana. 1993; pp. 8-14.
- Fonseca, M. Los dulces Cristalizados en Santa Cruz Acapulco, Xochimilco: un análisis nutricional antropológico. Licenciatura, Escuela De Dietética Y Nutrición-Licenciatura En Dietética Y Nutrición México. 1997 pp. 3-14, 22-62.
- Gariné, I. “*Perspectivas psicobiológicas sobre las preferencias y aversiones alimentarias*” en: *Alimentación y cultura. Necesidades gustos y costumbres*. Universitat de Barcelona: Barcelona, España, 1995.
- Gaytán Hernández, A.I.; Alba García, J.E.G. “El significado de la Diabetes Mellitus Tipo 2 desde la perspectiva del paciente”. *Rev. Med. IMSS*. **2006**, 44, 113-120.
- Martínez, B.A. La construcción social del cuerpo en las sociedades contemporáneas. *Papers* **2004**, 73, 127-152.
- Morley, E.J. The Top 10 Hot Topics in Aging Journal of Gerontology: *Medical Sciences* **2004**, 59A, 24-33.
- Morrín, E. “*Los siete saberes necesarios para la educación del futuro*” Colección *Educación y Cultura*, Nuevo milenio, 2000; pp. 19-32.
- Narro, R.J. “De las distintas formas de la atención Médica individual y colectiva”. *Rev Fac Med UNAM*. **2006**, 49, 23-26.
- Vega-Franco, L. “Ideas, creencias y percepciones acerca de la salud. Reseña histórica. *Salud Publica Mex* **2002**, 44, 258-265.



---

## Un recorrido por la dulce historia de la diabetes

---

David LÓPEZ ROMERO

**L**OS CONCEPTOS de salud y enfermedad se han visto modificados a lo largo de la historia y a través de los velos culturales que los manejen. Han sido construidos a partir de la historia misma de la humanidad. La medicina que estudia la salud y la enfermedad tiene también su historia. Una historia que de ninguna manera se genera como una crónica, como un discurso sobre anécdotas o como colección de datos e informes, es claro que deben mencionarse sus aciertos y fracasos, periodos de despunte o de estancamiento, todo en el marco de la vida cultural de los grupos sociales.

El conocimiento de la antigüedad de ciertas enfermedades, además de su frecuencia y persistencia en determinada región, época o población contribuye, en el presente, a plantear nuevos mecanismos de prevención y ayuda a las poblaciones susceptibles de sufrir esos problemas de salud.

A partir del siglo XVIII, los descubrimientos acerca de la comprensión de la enfermedad, así como de su tratamiento se manifestaron en incremento.

En el siglo XIX los estudios celulares, per-

mitieron adentrarse en el proceso fisiológico de la enfermedad, lo que facilitó la conclusión, de que ante la ausencia del funcionamiento del páncreas, la orina presenta contenidos altos de glucosa, que produce un curso grave que termina con la muerte. En el primer tercio del siglo XX Hedon, Gley, Laguesse y Saboley analizaron la complejidad de este proceso. En tanto Frederick G. Bantín y su ayudante Charles H. Best presentaron en 1921, los resultados de aislar la insulina y demostrar su efecto hipoglucemiante.

### **Introducción**

El proceso biocultural salud – enfermedad – atención, tiene diversas facetas, algunas de ellas radican en verlo como poseedor de un carácter histórico, en cuyo contexto se ubicaría la naturaleza social de la enfermedad. La cual se verifica en el modo de enfermar y morir de los individuos, ya que, las enfermedades no se distribuyen de manera uniforme ni aleatoriamente, por que están relacionadas con las distintas clases sociales que presentan

diversas formas de enfermar y de morir, es decir, la salud y la enfermedad se relacionan a través de las desigualdades sociales. Es por eso que el carácter social del proceso salud - enfermedad - atención, se manifiesta empíricamente más claro en la colectividad, que en el individuo; a través de indicadores, tales como expectativa de vida, nutrición, etcétera. Los conceptos de salud y enfermedad son percibidos a través de un sistema cultural que modela las nociones de “sano” y “enfermo”. Por lo que los conceptos donde se enmarca salud y enfermedad no existen en sí en la *naturaleza*, sino que son *construcciones con características sociales*. El proceso salud - enfermedad - atención tiene un doble carácter: biológico y social. Donde los factores sociales predisponen a la presencia de las enfermedades y a su vez, las enfermedades pueden afectar a los factores sociales. El proceso salud - enfermedad -atención adquiere historicidad por estar determinado socialmente.

Los conceptos de salud y enfermedad se han visto modificados a lo largo de la historia y a través de los velos culturales que los manejen. Han sido contruidos, a partir de la historia misma de la humanidad. La medicina que estudia la salud y la enfermedad, tiene también su historia. Una historia que de ninguna manera, se genera como una crónica, como un discurso sobre anécdotas o como colección de datos e informes, es claro que deben mencionarse sus aciertos y fracasos, periodos de despunte o de estancamiento, todo en el marco de la vida cultural de los grupos sociales.

El conocimiento de la antigüedad de ciertas enfermedades, además de su frecuencia y persistencia en determinada región, época o población contribuye, en el presente, a plantear nuevos mecanismos de prevención y ayuda a las poblaciones susceptibles de sufrir

esos problemas de salud. De esta manera, la paleoepidemiología y el retrodiagnóstico, colaboran al conocimiento de estos problemas. Se sabe que el origen y mantenimiento de las enfermedades y en general de los desordenes fisiológicos, es un proceso de alta complejidad y no reside exclusivamente en factores biológicos, sino que está asociada causalmente a factores del ambiente físico, a la estructura social, y a la conducta humana, por tanto, es factible considerar a la paleoepidemiología como un puente para la integración de lo biológico y lo social, que además puede analizar la formación socioeconómica y las relaciones sociales de producción entre los individuos, identificar la enfermedad y la noción de normalidad según la clase social (González Cortés, 1980).

Al reconstruir la dinámica de la vida y la muerte de los individuos de las sociedades desaparecidas, es posible valorar la respuesta biológica ante las agresiones externas. Las condiciones de vida y la capacidad de adaptación de los sujetos, se infieren por el análisis de la interacción del ambiente y la cultura sobre la respuesta biológica. La reconstrucción de las condiciones en que vivieron y se desarrollaron las poblaciones de épocas antiguas se basa, no sólo en el conocimiento de algunas características físicas, sino también en la reconstrucción de sus formas de vida, esto es, qué y cómo comían, en qué trabajaban, cómo se trasladaban, qué tamaño tenían sus comunidades, cuál era su estructura social y en qué les afectaban las diferencias sociales, qué tipo de enfermedades sufrían y qué tratamiento daban a sus muertos, todo ello inmerso en un marco geográfico, temporal y cultural.

El estudio de la manera y concepción de cómo las enfermedades, afectan a los grupos humanos y de la forma en que dichos grupos

reaccionan ante la enfermedad, suministra un campo fundamental para la aplicación del conocimiento y de las técnicas de investigación en salud<sup>1</sup>. Como los humanos se han transformado en seres eminentemente sociales, dependerá de la suma de fenómenos de su vida y de la organización social donde se desarrolle. Hablando en términos generales, es indudable que no sólo se encuentran los factores físicos y biológicos del ambiente, también existen cuestiones del orden sociocultural, económicas y políticas que influyen e incluso determinan el derrotero de la salud y la enfermedad de las personas. Es importante considerar que lo anterior, depende de la medida en que las necesidades básicas se vean cubiertas, incluyendo por supuesto la capacidad de adaptación<sup>2</sup> a los factores del ambiente, por lo cual cada grupo humano, establece sus propios patrones conductuales adaptativos. Cuando se analizan las múltiples causas que establecen la salud y la enfermedad, siempre se encuentran implicaciones, que se derivan de las limitaciones de la organización social, por ejemplo, la pobreza que se relaciona directamente con la causa de algunas de las enfermedades. Es indiscutible una relación causal entre pobreza y enfermedad. El mecanismo de este proceso se expresa desde la gestación, cuando es frecuente la mala nutrición y la inadecuada atención perinatal. En este tenor, la presencia de la salud y la enfermedad pasa a depender, directa

1 En este sentido, es importante mencionar que los conceptos de enfermedad han variado, de acuerdo al grupo social y época que se pretenda estudiar. Para conocer de manera más detallada, se recomienda consultar las obras de Pérez Tamayo (1988) y León y Lara., (2000).

2 *Adaptación* se refiere a un fenómeno que implica procesos, características, rasgos, cualidades y dinámicas de sobrevivencia; intervienen en ella tanto características del entorno, como capacidades y recursos del organismo, grupo o especie (Lizárraga, 2003: 53).

o indirectamente de situaciones sociales.

En el desarrollo de la historia de la medicina, siempre ha existido un conflicto basado en formas diversas de percepción de un problema. Uno de estos prevalece, aunque no siempre el otro o los otros dejan de estar latentes. Un ejemplo es la confrontación de dos formas divergentes de ver y aplicar la medicina, a través del racionalismo<sup>3</sup> y el empirismo<sup>4</sup>.

Para el presente trabajo tenemos la consigna de revisar algunos elementos que han conformado la historia, de uno de los problemas de salud que se ha presentado, desarrollado y persiste e incide de manera exponencial entre la población mundial: la diabetes.

Comencemos, entonces por referir que la diabetes es una enfermedad crónica del metabolismo, causada de manera general por la falta total o parcial de la hormona llamada insulina, secretada por el páncreas. Tiene una clasificación actual de tipo 1 y 2, sin embargo tendremos que retroceder para entender la situación contemporánea de la enfermedad.

Se tiene referencia que en el antiguo Egipto, el arqueólogo Ebers encontró una inscripción de aproximadamente 1,700 años que refería a la orina con olor y/o sabor dulce. Posteriormente ya en la época greco latina, se le atribuye a Areteo de Capadocia como

3 El *racionalismo* fue aplicado por grandes pensadores como Spinoza, Leibniz y Wolf. En cuanto a la aplicación de la medicina, Descartes afirmaba que la visión de la realidad, no puede apartarse de una explicación ajena a la razón y que todo conocimiento debía ser sometido al filtro de la razón, utilizando como herramienta a la duda, pero una duda activa no paralizante. (nota DLR).

4 El *empirismo* tuvo como precursores a figuras como Bacon y Locke, Condillac, Diderot y Buffon quienes afirmaban, que el conocimiento se forma, a partir de un acercamiento a la naturaleza y valorando la observación empírica e interpretativa de los hechos biosociales (nota DLR).

a Demetrio de Apamea la denominación del trastorno llamado diabetes, sin poder establecer lo anterior, es importante señalar los principios de la medicina de ese momento histórico.

La medicina hipocrática galénica que era la hegemónica, en gran medida postulaba un continuo entre salud y enfermedad y situaba a cada individuo, en algún punto de su referencia teórica. Para esta teoría, la salud era un bien inalcanzable y casi todos estaban suspendidos entre la salud y la enfermedad. El exceso del humor o la escasez de otro, podían causar corrupción o putrefacción de alguno de los humores en el organismo. Cualquier alteración de la naturaleza de un humor presagiaba peligro para el individuo. Había que equilibrar esas interrupciones de la normalidad. Las terapias y las medidas preventivas habituales, confiaban en reajustar el desequilibrio, transvasando un humor en exceso o que se había corrompido mediante sangrías, purgas, vomitivos o manteniendo abiertas aberturas o fontículos (lesiones).

El mejor medio para conservar la salud, era practicar la moderación en todo y de forma especial, en el uso de las seis cosas no naturales: aire, sueño y vigilia, comida y bebida, descanso y ejercicio, excreción y retención, pasiones o emociones. Un régimen sano se basaba, en observar estas normas y evitar el agotamiento, acaloramiento, el exceso de comida fría o caliente y los deseos inmoderados. Estas ideas estaban muy difundidas entre los especialistas de la salud.

Las ideas relacionadas con el equilibrio o desequilibrio como parte de la salud y la enfermedad y el carácter individual de cada enfermedad, de cada persona, no eran los únicos parámetros que determinaban realmente la posibilidad de que una persona estuviera o no enferma. También eran importantes las

concepciones de un organismo contaminado, las acciones inmorales y los vicios eran parte importante para el diagnóstico. De hecho muchos de los diagnósticos se complementaban con nociones religiosas.

En el sistema galénico, había tres órganos importantes denominados miembros principales: corazón, hígado y cerebro. Cada uno de ellos, regía un sistema corporal específico. El corazón era el principal de los órganos del pecho y las arterias, llamados *órganos espirituales*, porque distribuían una mezcla de sangre y espíritu (aire) por todo el organismo. El cerebro era el órgano principal de una serie, que también incluían la medula espinal y los nervios. Este sistema controlaba el movimiento, el pensamiento y las sensaciones: las *virtudes animales*. Mientras el hígado se encargaba de las *virtudes naturales* que incluían nutrición, crecimiento y reproducción. En éste se incluía el estomago y las venas que eran las encargadas de hacer fluir la sangre, para que ésta transportara los alimentos. El alimento ingerido se transformaba en el estomago en *quilo*<sup>5</sup> y era dirigido al hígado por la vena cava.

Los cuatro elementos de la naturaleza y sus respectivas cualidades, se proyectaban en el cuerpo humano, mediante cuatro humores formando de este modo los cuatro rumbos o puntos cardinales. El primero se encontraba en la sangre, cuyo origen se ubicaba en el corazón, sus cualidades eran la calidez y la humedad del aire; la flema en el cerebro, ésta era fría y húmeda como el agua; la bilis amarilla que se encontraba en el hígado, era caliente y seca como el fuego, y por último la bilis negra que se localizaba en el bazo y era seca y fría como la tierra. Estos cuatro humores se manifestaban

5 Según Friedrich Hoffman el quilo, era el líquido original de la vida. Se vertía en la sangre donde se dividía, parte en sangre y parte en jugo nutritivo; parte en suero y parte en linfa (Lindemann, 2001:73).

a su vez en cuatro temperamentos: sanguíneo, flemático, melancólico y colérico. Por sus mismas cualidades, dos de esos humores eran opuestos; el colérico era opuesto al flemático, y el melancólico al sanguíneo (figura 12); como tal cada par, entablaba una lucha en donde la salud, era el resultado de la *eukrasia* o equilibrio, mientras que el desequilibrio o *dyscrasia* ocasionaba la enfermedad y en ocasiones desencadenaba la muerte, si no se corregía al humor desenfrenado.

Los conceptos galénicos resultaron persistentes y en general, se comenzó a relacionar el olor dulzón de la orina con elementos húmedos, es decir con la naturaleza flemática. Aunque el conocimiento médico se iba reformando desde el Renacimiento, el derrumbe de la teoría galénica no fue de manera súbita, en realidad las rupturas fueron paulatinas y en momentos casi imperceptibles, por lo que tardaron siglos en poder establecer los nuevos conocimientos, como la iatroquímica y la iatromecánica<sup>6</sup>.

En el campo de la salud el cuerpo humano poseía sus propios mecanismos, pero nunca se le concebía aislado, sino en plena relación con la naturaleza. Para realizar la auscultación, el médico podía observar la orina de los

6 La iatroquímica resaltaba la importancia de los procesos de efervescencia, fermentación y putrefacción como base de la fisiología, sostenía que procesos como la digestión y la respiración eran de naturaleza esencialmente química y que un fermento especial los producía. Mientras que la iatromecánica planteaba que los procesos corporales, seguían las mismas leyes físicas de todo el universo, incluidos los cuerpos celestes. El cuerpo humano seguía un orden matemático preciso como número, peso y medida. Por ejemplo, los iatroquímicos explicaban la digestión, como un proceso de fermentación, mientras que los iatromecánicos la situarían como resultado de una acción trituradora y mezcladora del estómago. Sin embargo, no todos estaban de acuerdo con la *simplicidad* de la iatroquímica, ni de la iatromecánica. Los *animistas* y *vitalistas* sostenían, que ni la química, ni la física por sí solas, podían explicar el origen de la vida y las funciones fisiológicas del cuerpo humano (Nota DLR).

enfermos, la saliva o las heces, examinarle la lengua y revisaba el pulso<sup>7</sup>, además de hacer un inventario de otras cualidades físicas como: talla, complexión, forma de ojos, nariz, boca y cabello. La descripción que hacia el paciente de enfermedad, era la parte más importante del reconocimiento. El médico se basaba en los detalles descritos por el paciente, para construir un diagnóstico y emitir un pronóstico (Lindemann, 2001: 258).

En la segunda mitad del siglo XVIII se desarrolló en mayor o menor dimensión la idea del médico, como hombre universal versado en cinco dimensiones: fisiología, patología, semiología, higiene y terapéutica. El termino patología se refería, al estudio de las enfermedades y del mecanismo por el que se producían, lo que en la actualidad es la patogénesis. Sin embargo, sus formulaciones eran totalmente especulativas. En tanto, la anatomía patológica<sup>8</sup> contribuía a definir enfermedades y a esclarecer sus mecanismos.

La medicina del siglo XVIII sufrió transformaciones muy importantes, el nacimiento de la clínica terapéutica y con ella el surgimiento de los modelos experimentales reproducibles, se volvieron esenciales en el desarrollo de la fisiología. Los estudiosos de la medicina, pusieron en práctica la experimentación utilizando como argumento principal, el que para conocer al cuerpo humano y sus fenómenos había que observar, localizar e identificar el comportamiento del enfermo y las alteraciones sufridas en su

7 El pulso podía ser evaluado de forma cualitativa como rápido, débil, fuerte, pleno u oscilante (Nota DLR)

8 En el desarrollo de la anatomía patológica se encuentra *De Sedibus et Causis Morborum* de Morgagni que sería uno de los textos que vendrían a reformular el plan de estudios de la medicina en México en 1833 y que ayudaría a poner fin, a la manera de la enseñanza que perduró durante la época virreinal (Rodríguez, 2008).



organismo, para que basado en una plataforma racional y experimental, se propusieran las medidas necesarias para el restablecimiento del equilibrio fisiológico propio de una persona sana y que fuera interrumpida por la enfermedad (Schifter, 2002: 8).

También fue durante el siglo XVIII cuando se comenzó a practicar de manera no sistemática, la aplicación sintáctica en la clínica, es decir, los médicos sustituían de manera abstracta el cuerpo del enfermo, por una correlación de signos y síntomas que como elementos universales, al ser combinados y sometidos a la nosografía, ofrecerían como resultado, la solución de las cuestiones que se presentan en la investigación de las propiedades de los enfermos. Sin tener a la vista o en la imaginación la figura sensible de los enfermos, dada la limitación que para el desarrollo del conocimiento clínico, al enfermo que como individuo imponía (León, *et. al.* 2000: 210).

Fue precisamente durante el siglo XVIII, que se termina la vigencia de la antigua farmacopea galénica. El Siglo de las Luces revolucionó los principios médicos del periodo barroco, con la activación de los conocimientos botánicos generados en toda la América Española y las Filipinas, retomando los principios hipocráticos y el naturalismo. Otro sistema terapéutico importante durante el Siglo de las Luces, fue el desarrollado por John Brown en Escocia y que fue llamado *Brownismo*, el cual estaba formulado a partir de la identificación de la enfermedad, como de un desequilibrio entre la excitación del organismo y la intensidad o frecuencia de los estímulos, además recomendaba como principio terapéutico, una abundante administración de medicamentos. Estos principios trajeron por consecuencia, una racionalización a la aplicación de sustancias

medicamentosas, a partir de formulaciones magistrales que realzaran la potencia de los fármacos, facilitarían su ingesta y disminuirían los efectos colaterales. De igual manera a la aplicación de un naturalismo terapéutico, se incrementó la idea de utilizar agua como elemento limpiador y curador, en este sentido, surgieron principalmente en Europa, balnearios y fuentes con fines medicinales. En este marco, es que el diagnóstico para la diabetes tiene un novedoso avance, ya que desde 1679 con la descripción sintomatológica realizada por Thomas Willis, quien le volvió a atribuir el término *Mellitus* (sabor a Miel).

Los ingleses, Frank en 1752 diferenció los tipos de diabetes: *mellitus* e insípida, tanto que Mathew Dobson en 1775 desarrolló técnicas propias para la medición de los contenidos de azúcar en la orina, mientras que Rollo refería las recomendaciones de una ingesta rica en vegetales y baja en frutas e hidratos y productos como el pan. Resalta un hecho particular, la autopsia realizada en 1778 por Thomas Cawley, a un diabético cuya resultado identificó las características de un páncreas atrófico y con numerosos cálculos.

Ya en el siglo XIX, con numerosos experimentos se presentó un gran avance en la comprensión y tratamiento de la diabetes. Por ejemplo, en 1867 Langerhans, descubre formaciones celulares en forma de islote en el páncreas. Mientras que en 1889 von Mering y Minkowsky, experimentaron en animales con los resultados de la extirpación del páncreas y los síntomas que se presentaban ante esto, llegando a la conclusión que ante la ausencia del funcionamiento del páncreas la orina contiene contenidos altos de glucosa que produce un curso grave que termina con la muerte. A partir de este punto, las investigaciones se centran en la sustancia que se produce en los islotes celulares llamados



de Langerhans, y que recibió el nombre de insulina por la traducción de la lengua inglesa. Se retomaron las recomendaciones acerca de la dieta y se estableció la relación entre el sobrepeso y la diabetes (Nieto, 2008: 45).

En el primer tercio del siglo XX se presentó uno de los capítulos más significativos en el desarrollo de la conocimiento del curso de la diabetes: se trabajaba en la relación de la insulina y sus niveles de presencia en la sangre y mientras un grupo compuesto por Hedon, Gley, Laguesse y Saboley experimentaban y llegaban a las conclusiones de este proceso, Frederick G. Bantín y su ayudante Charles H. Best presentaron a la par en 1921, los resultados de aislar la insulina y demostrar su efecto hipoglucemiante (Nieto, op. cit: 46).

En el México actual es posible identificar, con la sinonimia popular de la enfermedad a la diabetes como la *azucarada*, *miados dulces* y encontrar en la tradición de la medicina alternativa un sinnúmero de posibilidades para tratarla.

## Consideraciones finales

Entender los estadios historiográficos de la enfermedad o problema de salud, así como la forma en que se construye socialmente el proceso biocultural salud – enfermedad – atención, permite al estudioso establecer puentes de conocimiento, para generar conocimiento al diagnóstico y tratamiento, tanto que dilucidar la existencia de una correlación entre las deficiencias orgánicas o alimenticias y la posibilidad de presentar alguna enfermedad como es la diabetes. En este sentido, la *transición epidemiológica* refiere al cambio de la presencia desarrollo y prevalencia de las enfermedades infecciosas, a las enfermedades crónicas no infecciosas o

enfermedades degenerativas (Mascie-Taylor *et. al.*, 2004: 15). El incremento de estas enfermedades crónicas, está relacionado con el incremento de la longevidad y cambio en el estilo de vida. Los avances culturales y tecnológicos promueven con diversos aspectos, la premisa que Grmek define como *patocenosis*. La patocenosis hace referencia al conjunto de estados patológicos, presentes en el seno de determinada población en un momento dado, se trata de un sistema, con propiedades estructurales particulares y cuyos parámetros nosológicos deben ser estudiados simultáneamente en forma cuantitativa y cualitativa.

A partir del lenguaje que versa sobre la salud y la enfermedad, se tiene como base la relación de la persona con otras personas y con la sociedad. Las representaciones sociales<sup>9</sup> se construyen, desde las percepciones de las personas en tanto estén sanas o enfermas. Es muy común que estas representaciones sociales, estén relacionadas con los valores que cada sociedad le otorga al estado de salud o enfermedad.

En este sentido, la diabetes no sólo se explica como un desequilibrio. El cual, en la historia sobre la salud y la enfermedad, puede escribirse de muchas formas. Puede optarse por sólo relatar la parte del progreso, los descubrimientos, enfocarse en las prácticas que resultan ajenas y extrañas; y relacionar de forma paralela la historia de la medicina y el contexto histórico general.

Esta idea surge de la premisa que los ubica, como nuestros antecesores en el proceso social e histórico y que pretende alejarse de esa dicotomía de los otros y nosotros, es decir

<sup>9</sup> El término *representación social* fue acuñado por Moscovici y fue refinado por Jodelet. Este término hace referencia, a la noción que cada persona le da a algo y que se nutre de un conocimiento individual y colectivo (Nota DLR).

evitar esas diferencias. No se trata de señalar un estado de atraso científico y etiquetarlos de atrasados, equivocados, ignorantes o miserables y que a cambio nosotros estemos del lado de la razón omnipotente. La dinámica social e histórica, afecta tanto a los que nos antecedieron, como a nosotros mismos. Pero no podemos considerarlos ni a ellos ni a nosotros como las víctimas de procesos funestos y que no podemos controlar, en todo caso, los procesos que sufrieron y que afectaron a las personas que vivieron durante el periodo de estudio, son el tema de la historia que nos sirve, para acercarnos a la comprensión de sus estrategias para enfrentar a la enfermedad.

La cultura que producimos los humanos, conlleva a elaborar categorías referenciales como lo es salud y enfermedad. Lejos de definir las como un constructo único e inmovible, los grupos humanos a partir de sus categorías culturales, elaboran las definiciones y las formas de actuar ante las dos situaciones. Los especialistas de la salud en cada cultura, manifiestan a través de su experiencia, las técnicas de sanar y las reproduce, las alimenta de conocimientos propios y de préstamos a fin de enriquecerlas.

## Bibliografía

- Dubos, R. *Salud y enfermedad*, Colección científica del Times Life, México, 1981.
- González Cortés, A. *Lecciones de epidemiología: teoría general de salud*, Editorial Méndez Cervantes, México, 1980.
- León, S.; Lara, E. *Historia y filosofía de la medicina*, Instituto Politécnico Nacional: México, México, 2000.
- Lindemann, M. *Medicina y sociedad en la Europa moderna, 1500- 1800*, Siglo veintiuno de España editores S. A: Madrid, España, 2001.
- Lizarraga, X. De la inquietud a la disciplina: la antropología física. En *Antropología física, Disciplina plural*, Mansilla, J. Lizarraga, X. (Coord); INAH, México, 2003, 65-66.
- Mascie-Taylor, N.; Peters, J.; McGarvey, S.T. *The changing face of disease: implication s for society*, CRC Press: Londres, Inglaterra. 2004
- Nieto, J.J. Diabetes en el tiempo. En *Diabetes*, 2ª ed.; Morales, J. A., García, B. Madrigal, E. O. Ramírez, C. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo: Hidalgo, México, 2008
- Pérez T.R. *El concepto de enfermedad. Su evolución a través de la historia*, Tomo II. Facultad de Medicina, UNAM; Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología; Fondo de Cultura Económica. México, 1988.
- Rodríguez, M.E. *La Escuela Nacional de Medicina, 1833- 1910*. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México 2008.
- Ruiz C.A.; Amor, R.; Batrens, M.; Granillo, R Monjaraz, J. *Sinonimias populares de las enfermedades*, Revista del Bloque Nacional de Médicos, México, 1954.
- Schifter, L. *Medicina, minería e inquisición en la Nueva España*. Universidad Autónoma Metropolitana, México, 2002.

---

## Epidemiología de la diabetes

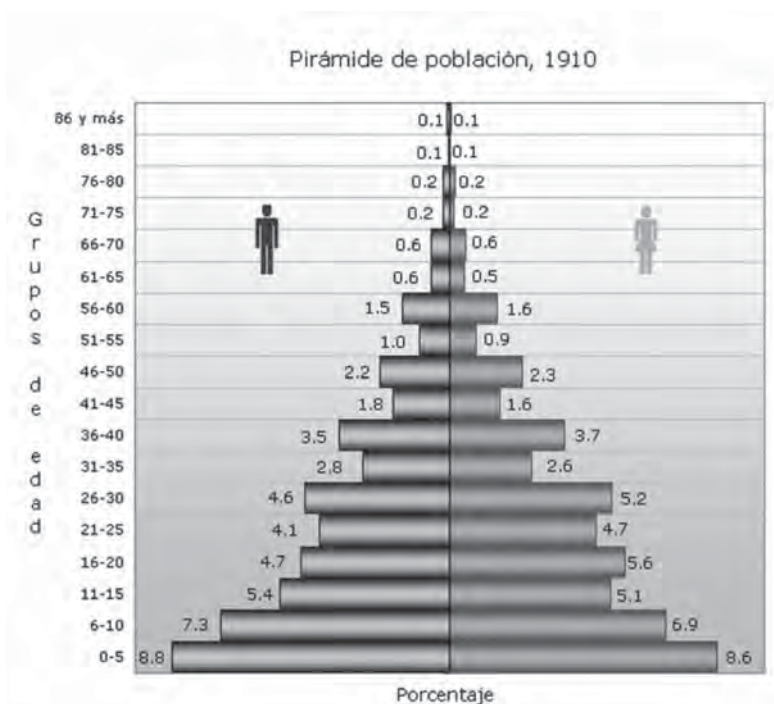
---

Graciela NAVA CHAPA  
Miriam Esther VERAS GODOY

**L**A DIABETES, es una enfermedad no transmisible (ETN) considerado como un problema de salud pública, que se está convirtiendo en una epidemia mundial influida por el rápido aumento del sobrepeso, la obesidad y la inactividad física. Es una de las principales causas de muerte, incapacidad y de empobrecimiento de la calidad de vida. La estimación de casos de diabetes para el 2011 realizadas por la Federación Internacional de Diabetes (FID) para población de 20 a 79 años es de 366 millones, ligeramente mayor que las realizadas por la OMS, que estima que hay más de 346 millones de personas con diabetes en población de 25 y más años y con posibilidades de duplicarse en el año 2030, año en el que se proyecta se convierta en la séptima causa mundial de muerte. Las muertes por esta enfermedad aumentarán más de un 50% en los próximos 10 años. El 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios, en los países desarrollados la mayoría de los diabéticos han superado la edad de jubilación, mientras que en los países en desarrollo el

grupo más afectado es el de 35 a 64 años.

La Encuesta Nacional de Salud (ENSA) del año 2000, aporta información valiosa sobre su comportamiento en México, de acuerdo con sus resultados, 7.5% de la población la padecen, con predominio urbano, afecta principalmente a los mayores de 60 años con predominio en el sexo femenino, su inicio es antes de los 45 años, el 22.7% de la población no sabe que está enferma, lo que representa 1.5 millones de diabéticos sin diagnosticar, además el 55% de los casos no tiene un control adecuado de la enfermedad. Según la ENSANUT 2006. La prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo, en los adultos a nivel nacional fue de 7%, y fue mayor en las mujeres (7.3%) que en los hombres (6.5%). En el grupo de 50 a 59 años, dicha proporción llegó a 13.5%, 14.2% en mujeres y 12.7% en hombres. En el grupo de 60 a 69 años, la prevalencia fue de 19.2%, 21.3% en mujeres y 16.8% en hombres, aún no se publica la prevalencia con base en los resultados de laboratorio, por lo que estos datos no son comparables con los referidos de la ENSA 2000.



**Figura 6-1. Pirámide de población, México. 2000 – 2010.** Fuente: INEGI, con base en los censos 1910 y 2010 en URL: <http://www.inegi.org.mx/Sistemas/temasV2/contenido/DemyPob/epobla16.asp?s=est&c=17504>

**Tabla 6-1. Países con mayor población diabética de 20 a 79 años de edad. Estimaciones 2011-2030**

País	2011		2030		Diferencia	
	lugar	casos (millones)	lugar	casos (millones)	No.	%
China	1	90.0	1	129.7	39.7	44.1
India	2	61.3	2	101.2	39.9	65.1
Estados Unidos de América	3	23.7	3	29.6	5.9	24.9
Federación de Rusia	4	12.6	7	14.1	1.5	11.9
Brasil	5	12.4	4	19.6	7.2	58.1
Japón	6	10.7	sd	sd	sd	sd
México	7	10.3	6	16.4	6.1	59.2
Bangladesh	8	8.4	5	16.8	8.4	100.0
Egipto	9	7.3	8	12.4	5.1	69.9
Indonesia	10	7.3	9	11.8	4.5	61.6
Pakistán	sd	6.3	10	11.4	5.1	81.0

Fuente: Elaboración personal con los datos de FDI, Atlas de Diabetes 5ª. Edición. 2011. p.12 y apéndice de tabla resumen por países.

Con base en los de casos nuevos notificados en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, la incidencia de diabetes tipo 2 para 2010 en México, fue de 387 casos por cada 100 mil habitantes, mientras que la mortalidad fue de 76.

Entre los factores de riesgo no modificables, se encuentra la genética y la edad, sin embargo éstas deben asociarse a otros factores individuales y ambientales modificables, como falta de estilos de vida saludables, entre los cuales se encuentran: una alimentación inadecuada, obesidad y falta de ejercicio; además de la edad. La meta para los programas de control, es retrasar la aparición de la enfermedad, lograr el control metabólico del paciente y evitar o retrasar la aparición de complicaciones y con ello mejorar su calidad de vida, además las personas con diabetes mal controlada, tienen más probabilidad de faltar al trabajo y consumen más recursos del sistema de salud, lo que puede generar un círculo vicioso de pérdida en la productividad, disminución en el ingreso y mayor necesidad de gasto en salud.

## Introducción

La diabetes es sin duda un problema creciente de salud pública, por ser una de las principales causas de muerte y discapacidad en adultos, así como por generar altos costos para su cuidado, tanto en los enfermos y sus familias como para el sistema de salud. Su prevalencia continúa ascendiendo en todo el mundo. Es un problema asociado al desarrollo que afecta a todos los países, descuidado fundamentalmente en los países de ingresos medios y bajos. Existen soluciones económicamente eficientes para revertir la epidemia mundial de diabetes, sin olvidar que la diabetes no es sólo un problema

sanitario, sus causas son multisectoriales y exigen de una respuesta multisectorial.

También es un problema de salud asociado al envejecimiento de la población, uno de los retos de nuestro país, es que pasamos en 100 años de una etapa pretransicional a una de traslape, con inicio de la postransición (*Figura 6-1*).

## Panorama internacional

La FID estima que en el mundo hay más de 366 millones de diabéticos y que existe alta probabilidad de que esta cifra se incremente a más del doble en 2030. En la Tabla 6-1 se presenta a los países con mayor población diabética en 2011 y su proyección para 2030, los más afectados son China, India y Estados Unidos de América, destacando que México en 2011, se encuentra en séptimo lugar y ascenderá al sexto para el 2030, con un incremento de casi el 60% de casos. Además Japón saldrá de los primeros 10 lugares, incorporándose Pakistán. El incremento de casos de diabetes, se atribuye a una mayor esperanza de vida, la intensificación en la detección de casos y los cambios en los estilos de vida de la población de los países en vías de desarrollo.

La diabetes se ha descrito tradicionalmente, como una enfermedad de los países de ingresos altos, sin embargo, el FID señala que en 2011, sólo el 20.5% de los casos son en países de ingresos altos, lo que significa que 8 de cada 10 casos viven en países de ingresos medios y bajos. Como se observa en la Figura 6-2 el ascenso esperado es mayor en estos últimos.

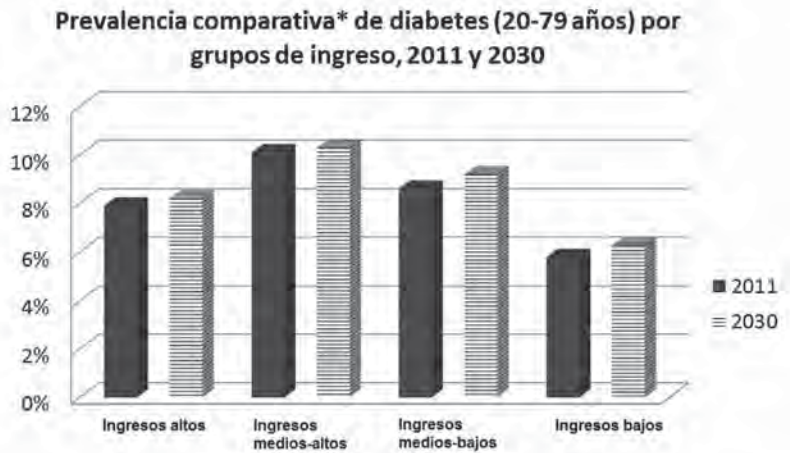
La prevalencia de los tipos de diabetes está cambiando, la diabetes tipo 2 representa alrededor del 85 al 95% del total de casos de diabetes, en países de ingresos altos y podría ser responsable de un porcentaje aún mayor, en países de ingresos medios y bajos y cada vez se presenta en población más joven. La diabetes

gestacional (DG) es frecuente y también va en aumento y el riesgo de desarrollar diabetes es muy alto en mujeres que han tenido DG.

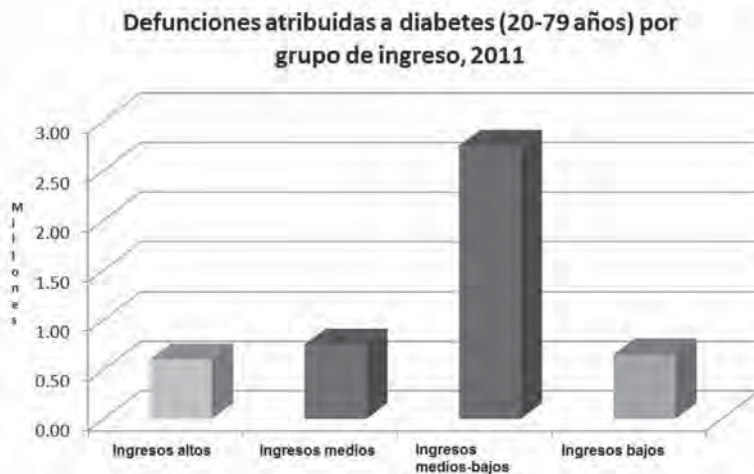
Algunos aspectos que resalta la FID son:

- El mayor número de personas con diabetes está dentro del grupo de edad de 40 a 59 años (179 millones), de los cuales más de tres cuartas partes viven en países de ingresos medios y bajos.

- Hay poca diferencia por género, en la cifra mundial de personas con diabetes, tanto en 2011 como en 2030. Hay aproximadamente cuatro millones más de hombres, que de mujeres con diabetes (185 millones de hombres frente a 181 millones de mujeres) en 2011. Sin embargo, se espera que esta diferencia descienda a dos millones (277 millones de hombres frente a 275 millones de mujeres) para 2030.



**Figura 6-2. Prevalencia comparativa\* de diabetes (20-79 años) por grupos de ingreso, 2011 y 2030.** \* Prevalencia comparativa es ajustada considerando la distribución por edad de la población mundial. Fuente: FDI. Atlas de Diabetes 5ª. Edición. Bruselas. 2011. p 66.



**Figura 6-3. Defunciones atribuidas a diabetes (20-79 años) por grupos de ingreso, 2011.** Fuente: FDI. Atlas de Diabetes 5ª. Edición. Bruselas. 2011. p 66



- Hay más personas con diabetes que viven en las zonas urbanas que en las rurales.
- El 50% de personas con diabetes no se saben que padecen esta enfermedad.

Con relación a defunciones, se estima que para el 2011 murieron por diabetes en el mundo 4.6 millones de personas entre 20 a 79 años, representando el 8.2% del total de muertes de ese grupo de edad. Además, el 88% de éstas se registraron en países con ingresos medios y bajos a pesar de que éstos en conjunto, son los que tienen la menor prevalencia y una población adulta más pequeña. (*Figura 6-3*). Cerca de la mitad de las muertes ocurren en pacientes menores de 60 años (48%), contrario a la morbilidad, en la que las diferencias son mínimas por sexo, la mortalidad es mayor en las mujeres.

### **Panorama nacional**

En 1993 se realizó la primera Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC), en la que se reportó una prevalencia de 4%, el segundo levantamiento fue en la Encuesta Nacional de Salud en el año 2000, en donde la prevalencia se incrementó a 7.5% y en el 2006 se realizó la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en la que se encontró una prevalencia referida de 7%. Con estos datos podemos observar que en tan sólo 13 años la prevalencia de diabetes tipo 2 aumentó 75%, aunque hay que recordar que aún no se cuenta con la prevalencia con base en glucemia.

### **Morbilidad**

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) realizada en el año 2000, el 7.5% de la población mexicana con edad de 20 años y más, padece diabetes, pero el 22.7% ignora que la tiene, considerando que según el XIII Censo Nacional de Población 2010, en México

hay 67'784,630 habitantes de esa edad, ésto significa que existen más de 5.1 millones de personas enfermas, de las cuales alrededor de 1.1 millones no han sido diagnosticados, lo cual impide que se inicie tratamiento oportuno y por tanto su pronóstico es incierto.

La distribución de la población urbano-rural también determina los patrones de salud-enfermedad, en este caso la ENSA reporta una prevalencia de 8.1% en población urbana y 6.5% en población rural. Con relación a los aspectos sociales, fue más frecuente en población con menor escolaridad (9.9%), menor ingreso (8.1%). La co-morbilidad identificada y asociada con la diabetes fue la hipertensión arterial (13.7%), hipercolesterolemia (23.3%), microalbuminuria (15.5%) y enfermedad renal (12.3%).

En la Tabla 6-2, se observa la prevalencia encontrada por grupo de edad, identificándose la prevalencia con diagnóstico previo y el hallazgo en la encuesta, en esta tabla podemos identificar, que a menor edad la prevalencia por hallazgo es mayor que la diagnosticada y a partir de los 50 años se invierte este fenómeno, con una mayor prevalencia en la enfermedad con diagnóstico previo, sin embargo en todos los estratos se encontraron pacientes, que no sabían de su enfermedad, lo cual implica que no recibían tratamiento y por consecuencia las posibilidades de complicaciones son mayores, debido a la exposición al incremento de la glucemia por un largo periodo. La diferencia entre sexo masculino y femenino no fue significativa hasta los 50 años, a partir de esta edad predomina el sexo femenino.

Otro dato relevante de la ENSA es la falta de control de la glucemia, en los pacientes diagnosticados y que reciben tratamiento, se encontró que el 55% tenían cifras de glucemia posprandial superiores a 200 mg/dL y de ayuno superiores a 140 mg/dL.



**Tabla 6-2. Prevalencia de diabetes según diagnóstico y grupo de edad. México, ENSA 2000**

Concepto	Grupo de edad										
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70 y más
Diagnóstico Previo	0.3	1.2	1.6	3.3	5.5	5.1	12.1	16.5	18.8	18.5	16.3
Hallazgo encuesta	2.2	1.4	3.1	4.8	7.3	8.3	10.1	11.7	11.9	9.5	6.7
Prevalencia global	2.5	2.6	4.7	8.1	12.8	13.4	22.2	28.2	30.7	28.0	23.0

Fuente: Encuesta Nacional de Salud 2000

En cuanto a la distribución geográfica la enfermedad, fue más frecuente en estados del norte del país como Coahuila (10.1%), Nuevo León (9.7%), Tamaulipas (9.5%), Durango (9.2%) y Baja California Sur (8.7%). Las prevalencias más bajas se presentaron en San Luís Potosí (5.4%), Chiapas (5.2%) y Oaxaca (4.8%).

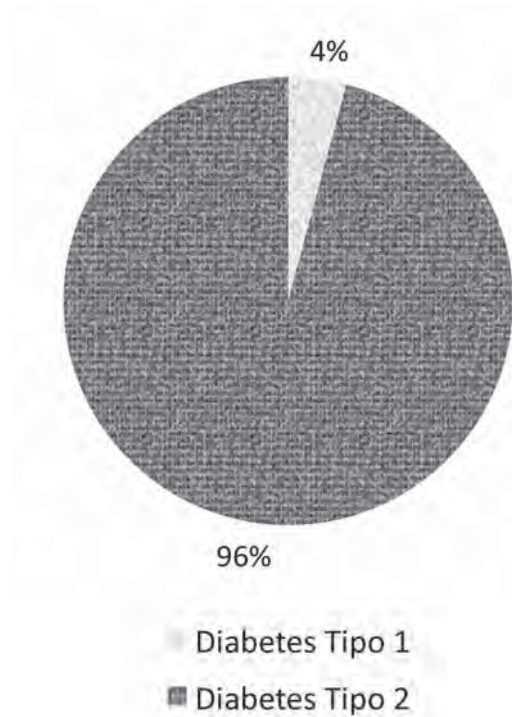
La distribución por institución de salud presentó las siguientes características, la mayor prevalencia se encontró en derechohabientes del ISSSTE con el 11.1%, los del IMSS 8.9%. La población sin seguridad social presentó una prevalencia de 6.2%. Los derechohabientes de instituciones privadas presentaron la prevalencia más baja con el 4.7 por ciento.

El 14% de la población desarrolla la enfermedad antes de los 45 años de edad, lo que implica altas probabilidades de desarrollar complicaciones de la enfermedad y en forma temprana requerirán el uso de insulina. Los datos de la ENSA son sumamente valiosos, para conocer la situación de la diabetes en la población general y orientar las medidas necesarias para mejorar el control, evitar complicaciones tempranas y optimizar la calidad de vida del paciente diabético.

La incidencia o casos nuevos de una enfermedad, se miden mediante el reporte que realizan las instituciones de salud, y aunque pudiera estar incompleto, porque no se registran todos los casos, permite estimar el comportamiento del daño en la población.

En un análisis de los casos nuevos reportados entre los años 2000 y 2010, se encontró que en el primer año la diabetes tipo 2, se ubica en el 12 lugar dentro de las 20 principales causas de morbilidad, con un reporte de 287,180 casos y una tasa de 264.9 por cien mil habitantes, mientras que en 2010, sube al lugar diez con 420 032 casos y una tasa de 387 (en la incidencia y mortalidad específica, la tasa se estima por cien mil habitantes, por lo que en los párrafos subsecuentes se omite este dato para no ser repetitivos). Para el mismo año, la incidencia es mayor en las mujeres que en los hombres, 445.9 y 326.7 respectivamente.

En cuanto a la diabetes tipo 1, se presenta con una menor frecuencia, pero también se reporta un incremento considerable entre 2000 y 2010. Mientras que para el año 2000, se registra una incidencia de 3.90, para el 2010 el reporte es de 16.8. (Figura 6-4).



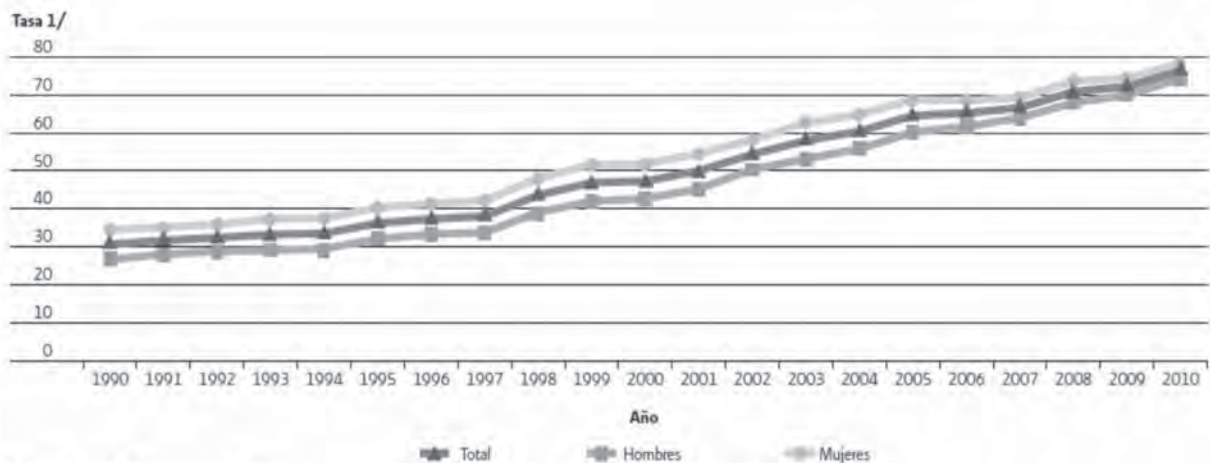
**Figura 6-4. Casos de diabetes según tipo. México, 2010.** FUENTE: SS-SUIVE-1-2000, Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica/ Dirección General de Epidemiología/SSA SINAVE/ DGE/Salud/Sistema de notificación semanal de casos nuevos

En cuanto a la diferencia por sexo, ocurre algo similar a la diabetes tipo 2, el predominio es para el sexo femenino con tasa de 19.4 y en varones 14.2.

## Mortalidad

La mortalidad por esta causa, mostró en los años noventa un incremento sostenido, hasta llegar a ocupar en el año 1997, el tercer lugar dentro la mortalidad que generó una tasa de 38. Posición que se mantiene hasta 2003 con tasa de 56.8, pasando al segundo lugar en 2010, con tasa cruda de 76.5 defunciones (82,964) y ajustada de 100. (Figura 6-5).

La probabilidad de morir según sexo es ligeramente superior en las mujeres, con excepción de 5 entidades en las que dicha probabilidad es mayor en los hombres: Distrito Federal, Quintana Roo, Jalisco, Guanajuato y Baja California Sur (Tabla 6-3). Las entidades federativas con tasas de mortalidad superiores a la del país son: Distrito Federal, Veracruz, Michoacán, Morelos y Tlaxcala y las de menor riesgo Sinaloa, Baja California, Chiapas, Baja California Sur y Quintana Roo.



1/ Tasa observada por 100 mil habitantes

Fuente: INEGI-SS, 1990 a 2009; SEED 2010, preliminar; DGIS-SS y proyecciones de población 2005-2030 del CONAPO

**Figura 6-5. Mortalidad por diabetes por sexo; México, 1990-2010.**

En cuanto a los grupos de edad para el año 2010, el más afectado es el de 45 a 64 años, siendo la primera causa con 27,782 defunciones y tasa de 152 por 100,000 habitantes del grupo de edad, seguido del de 65 y más años con 51,128 defunciones y tasa de 797.3 y las mujeres de 25 a 44 años con 1,514 defunciones. Lo anterior es preocupante ya que muestra que la enfermedad, se está presentando cada vez de forma más temprana.

En la Figura 6-6 se observa que la mortalidad no es directamente proporcional a la morbilidad, llamando la atención que estados que no se encuentran dentro de los primeros cinco lugares de morbilidad lo están en mortalidad, tal es el caso de Tabasco, Tlaxcala, México y Coahuila, información que orienta a que en esas entidades, se analice la edad del diagnóstico y la calidad de la atención, para realizar en su caso las acciones correctivas necesarias. (*Figura 6-7*).

## Determinantes

Las enfermedades no transmisibles (ENT) son la principal causa de mortalidad en todo el mundo, contrario a lo que el común de la población cree, los datos disponibles demuestran que casi el 80% de las muertes por ENT se dan en los países de ingresos bajos y medios. A pesar de su rápido crecimiento y su distribución no equitativa, la mayor parte del impacto humano y social que causan cada año las defunciones relacionadas con las ENT podrían evitarse, mediante intervenciones conocidas, costo eficaces y viables.

La diabetes y las ENT en general, se deben en gran medida al envejecimiento de la población y a cuatro determinantes de peligro, vinculados al comportamiento generalizados como parte de la transición económica, los rápidos procesos de urbanización y el modo de vida del siglo XXI: el consumo de tabaco, las

dietas no adecuadas, el sedentarismo y el uso nocivo del alcohol. Los principales efectos de estos determinantes recaen cada vez más, en los países de ingresos bajos y medios y en las personas más pobres, en todos los países.

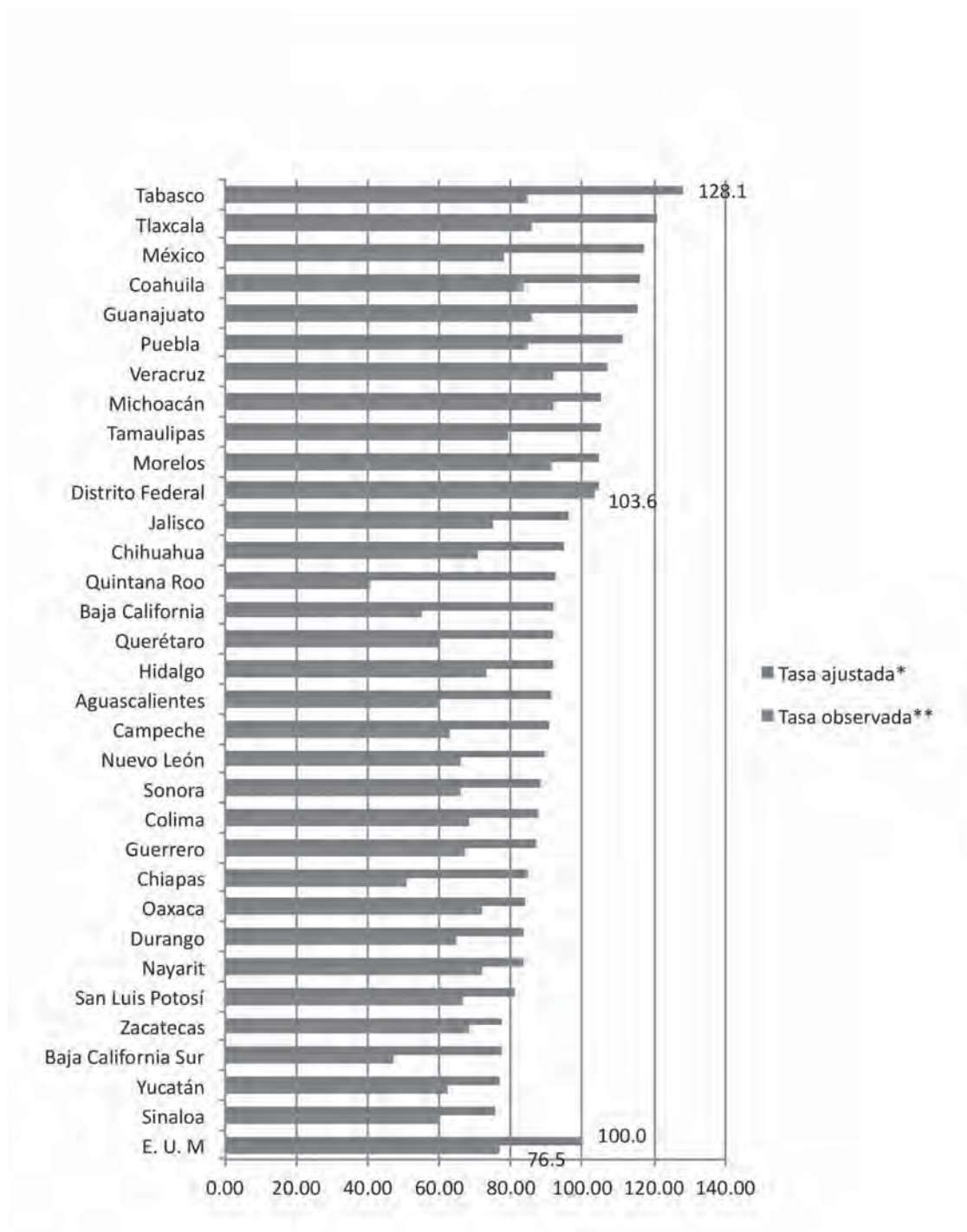
Está demostrado que la pobreza, expone a la gente a determinantes del comportamiento negativos, que participan en incremento de las ENT y éstas a su vez agudizan la pobreza de las familias, por tanto a menos que se combata enérgicamente la epidemia de ENT en los países y comunidades más gravemente afectados, el impacto de esas enfermedades seguirá acentuándose y alejándonos cada vez más, del objetivo mundial de reducción de la pobreza.

Los factores de riesgo asociados a este padecimiento son de dos tipos: los denominados no modificables, como la edad, sexo, carga genética, grupo étnico y antecedentes familiares; por otra parte, están los factores modificables relacionados con los estilos de vida, como alimentación, actividad física, estrés, consumo de alcohol, tabaquismo y otras adicciones y la obesidad.

**Ambiente obesigénico:** Los determinantes subyacentes de la diabetes son los mismos en todo el mundo. El desarrollo económico va asociado a entornos cada vez más “obesigénicos”, caracterizados por el descenso de la actividad física, el creciente acceso a dietas ricas en energía y a alimentos procesados.

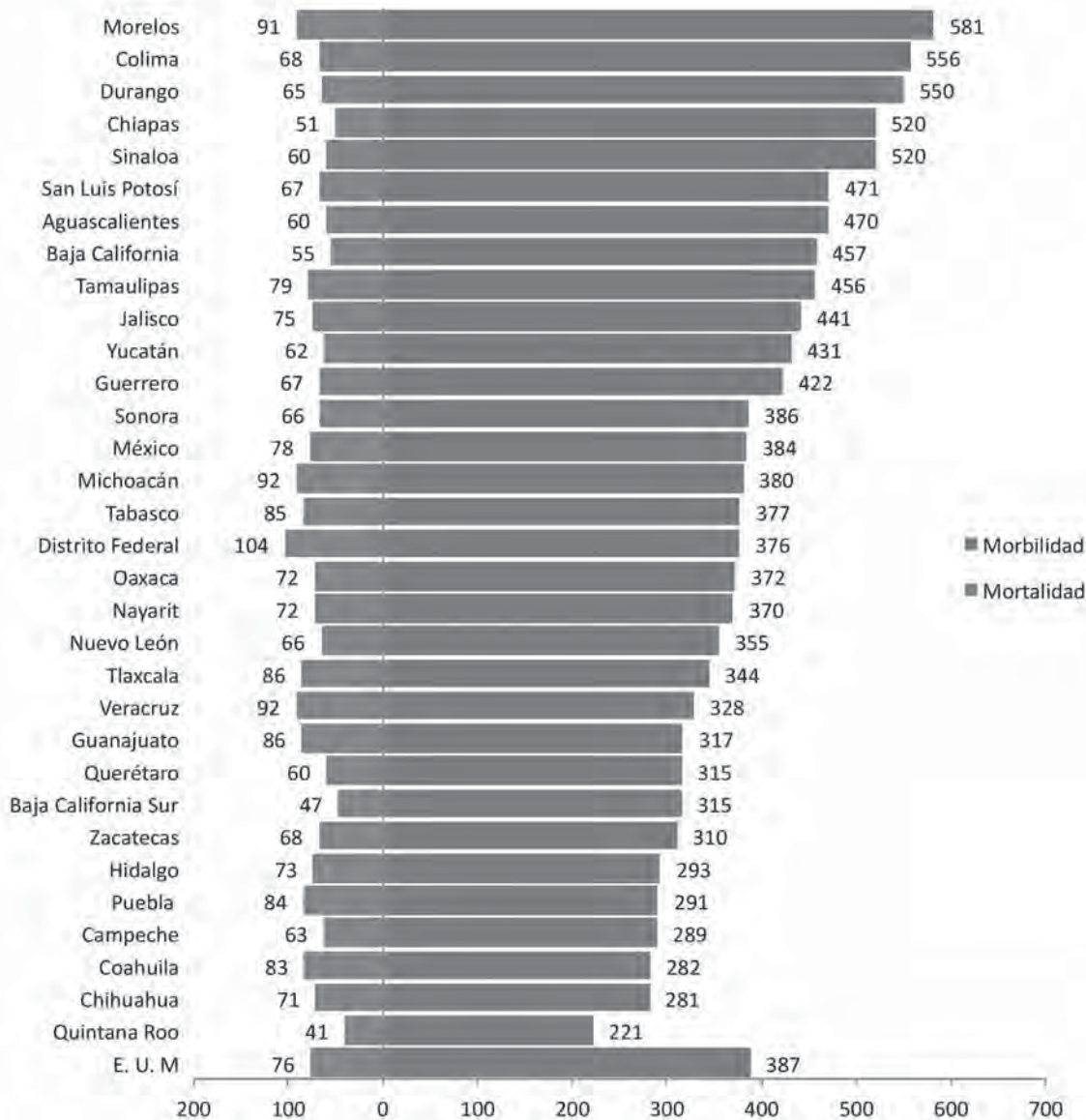
## Grupo étnico

El factor genético tiene un importante efecto en la prevalencia de la enfermedad, algunos grupos étnicos presentan cifras elevadas, como los individuos de raza negra (9.9%), los mexicanos (10.7%), los indios Pima en Estados Unidos de Norteamérica (34.1% a 50%), los aborígenes en Australia (12.6%) y los chinos de la isla Mauricio (15.8%).



**Figura 6-6. Tasa de mortalidad por diabetes observada y ajustada, según entidad federativa, México. 2010.**

\* Por cien mil habitantes, ajustada por el método directo con base en el promedio por grupo de edad de la población mundial estándar 2000- 2025. Fuente: Base de datos de las defunciones INEGI/SS, 2010; DGIS-SS y Proyecciones de la Población 2005-2030



**Figura 6-7. Mortalidad estandarizada y morbilidad por diabetes por entidad federativa. México, 2010.**

Tasas de mortalidad y morbilidad por cien mil habitantes .

Fuente: Base de datos de las defunciones INEGI/SS, 2010; DGIS-SS, SINAVE/DGE/ Salud/Sistema de notificación semanal de casos nuevos/ Acceso al cierre de 2010. Proyecciones de Población 2005-2030 del CONAPO



## Antecedentes familiares

En el caso de la Encuesta Nacional de Salud en México se encontró, que la prevalencia era superior a la media cuando había uno de los padres padece diabetes la prevalencia era de 10.2%, cuando ambos padres presentaron esta patología, la prevalencia llegó a 19.5%. Cuando ninguno de los padres tenía la enfermedad la prevalencia fue de 6.1 por ciento.

## Genética

Estudios en genética han identificado la asociación de alteraciones en los loci de los cromosomas 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 16 y 17 a la enfermedad, en éstos estudios también se menciona la multifactoriedad de la enfermedad y la asociación de la genética a los factores ambientales, que favorecen la presentación de la misma.

## Obesidad

La obesidad se ha encontrado asociada a diabetes en el 68% de los casos en adultos y en adolescentes se ha identificado la asociación entre obesidad e incremento en la glucemia e hipercolesterolemia. De la misma manera se ha encontrado una asociación, entre la falta de control de la enfermedad y la obesidad.

## Estilos de vida

El ejercicio y una alimentación equilibrada se consideran factores protectores para la presentación de diabetes, de la misma manera estas acciones son indispensables en el control del paciente diagnosticado.

## Otros factores

El embarazo se considera un estado de estrés para el organismo femenino y se ha identificado que del 4% al 11% de embarazadas pueden desarrollar diabetes, el control

en este grupo de pacientes es importante, para evitar malformaciones y otras complicaciones en el feto. Esta patología se presenta más frecuentemente en obesas y personas con antecedentes familiares de diabetes, aproximadamente el 50% de estas pacientes desarrollarán diabetes 2 en los siguientes cinco años. Es más frecuente en hispanas, latinoamericanas, afroamericanas e indias americanas.

## Prevalencia de las complicaciones

La diabetes es la causa más importante de amputaciones en miembros inferiores de origen no traumático, así como de otras complicaciones como la retinopatía diabética e insuficiencia renal, sin dejar de mencionar que la diabetes se considera, uno de los factores de riesgo de mayor trascendencia para las enfermedades cardiovasculares.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) reporta que el 65% de los pacientes diabéticos atendidos presentan hipertensión, 70% tiene alteraciones de los lípidos y requieren manejo farmacológico, poco más del 50% tienen evidencia de neuropatía periférica y cerca del 20% tiene problemas de retina, datos similares a los que se reportan en otros hospitales.

Por tratarse de un padecimiento incurable, las personas enfermas deben recibir atención durante toda su vida, lo cual determina que los costos económicos asociados al tratamiento y sus complicaciones, presenten una grave carga para los pacientes y para los servicios de salud.

La causa de las complicaciones es el deficiente control de la enfermedad, como ya se ha mencionado en párrafos anteriores, diversos estudios reportan entre el 50% y 80% de control en los pacientes atendidos en

instituciones del sector salud, por otra parte las enfermedades asociadas, la falta de apego a la dieta y el ejercicio son los aspectos que más afectan la evolución de los pacientes y favorecen la presentación de complicaciones.

## Conclusiones

La diabetes es un problema de salud pública con visos de epidemia, afecta principalmente a la población mayor de 60 años, aunque cada vez se está presentando a edades más tempranas, probablemente por mejora en el diagnóstico y mayor acceso a servicios de salud de primer contacto, sin embargo su inicio es antes de los 45 años, una etapa en la que la población es aún productiva. Una proporción de la población no sabe que está enferma y también un alto porcentaje de la población diagnosticada, no tiene un control adecuado de la enfermedad. Entre los factores de riesgo no modificables se encuentra la genética, sin embargo ésta debe asociarse a otros factores individuales y ambientales que sí son modificables y hacia donde las políticas públicas deben dirigirse para disminuirlos, tales como alimentación inadecuada, obesidad y falta de ejercicio (estilos de vida no saludables). Por lo anterior es importante encontrar estrategias que involucren a diversos profesionales de la salud independientemente del médico, al nutriólogo y el psicólogo. La meta es retrasar la aparición de la enfermedad, lograr el control metabólico del paciente y evitar o retrasar la aparición de complicaciones y con ello lograr una buena calidad de vida para el mismo.

## Bibliografía

- Aguilar-Salinas, Ca.; Rojas, R.; Gómez Pérez, Fj.; Olaiz, G.; Valles, V.; Ríos-Torres, Jm. Early onset type 2 diabetes in a Mexican nationwide survey. *Am J Med.* **2002** 113, 569-574.
- Castro-Hernández, J.; Cruz-Osorio, R.M. Factores de riesgo de dislipidemia en niños y adolescentes con obesidad. *Salud Pública de México.* **2007**, 49, 103-107.
- Federación Internacional de Diabetes. *Diabetes Atlas.* 2ª. ed. Bélgica, **2003**, p. 9.
- Hussain, A.; Claussen, B.; Ramachandran, A.; Williams, R. Prevention of type 2 diabetes: A review *Diabetes Research and Clinical Practice*, **2007**, 76:317-326.
- Lerman, G. La atención del paciente más allá del primer nivel de atención. *Salud Pública de México*, **2007**, 49, ed. Esp. XII congreso de investigación en salud pública.
- Mejía, M.J.I.; Hernández T.I.; Moreno, A.F.; Bazan C.M. Asociación de factores de riesgo con el descontrol metabólico de diabetes mellitus en pacientes de la clínica oriente del ISSSTE. *Revista de especialidades médico quirúrgicas.* **2007**, 12(2): 25-30.
- Membreño, A.; Zonana, A. Hospitalización de pacientes con diabetes mellitus. Causas, complicaciones y mortalidad. *Rev Med IMSS.* **2005**, 43, 97-101.
- Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria. *Rev Mex Patol Clin.* **2001**, 482, 83-109.
- Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P. La salud de los



- adultos.). Encuesta Nacional de Salud 2000, Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. **2003**, 52, p. 94-103.
- Olaiz, F.G.; Rojas, R.; Aguilar S.C.; Rauda, J.; Villalpando, S. Diabetes mellitus en adultos mexicanos, Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Salud Pública de México*. **2007**, 49, 331-337.
- Park, K.S. Prevention of type 2 diabetes mellitus from the viewpoint of genetics. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **2004**, 66S, S33-S35.
- Ramírez-Vargas, E.; Arnaud-Viñas, M.R.; Delisl, H. Prevalence of the metabolic syndrome and associated lifestyles in adult males from Oaxaca. *Salud Pública de México*, **2007**, 49, 94-102.
- Romero-Velarde, E.; Campollo-Rivas, O.; Celis de la Rosa, A.; Vásquez-Garibay, E.; Florez, H. Traducción del conocimiento de factores de riesgo en intervenciones prácticas a nivel poblacional. *Salud Pública de México*, **2007**, 49, edición especial XII congreso de investigación en salud pública, pp 308-310.
- Secretaría de Salud. Dirección General de información en Salud, Mortalidad 2005.
- Secretaría de Salud. Dirección General Epidemiología, Morbilidad 2000-2006.
- Song, Y.; Niu, T.; Manson, J.; Kwiatkowski, D.; Liu, S. Are Variants in the CAPN10 Gene Related to Risk of Type 2 Diabetes? A Quantitative Assessment of Population and Family-Based Association Studies. *Am J Hum Genet*. **2004**, 74, 208-222.



---

## Costos de la atención de la diabetes

---

Alberto JONGUITUD FALCÓN  
Luis Enrique DÍAZ PÉREZ

**L**A EPIDEMIA MUNDIAL de diabetes tiene devastadoras consecuencias, las cuales se traducen en altos costos humanos, sociales y económicos que pesan sobre las personas que la padecen, sus familias y en última instancia, sobre las economías nacionales. Se estima que la diabetes causa alrededor de 4 millones de muertes en todo el mundo, las que equivalen al 6% del total de la mortalidad mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, en nuestros tiempos, las muertes por diabetes representan más de 25 millones de años de vida perdidos cada año; aunado a esto, la Federación Internacional de Diabetes (FID) estima que el equivalente a otros 23 millones de años de vida, se pierden con la discapacidad y reducción de la calidad de vida causada por las complicaciones de la diabetes.

En general, las personas que viven con diabetes y sus familias sufren intensamente el impacto de la enfermedad en diferentes formas, por ejemplo, Barceló señala que las personas con diabetes son empleadas 1.5 veces menos que el resto de las personas; alcanzan

1.8 veces menos un título universitario y presentan 2.6 veces mayor prevalencia de invalidez permanente. En lo económico, se tiene que gastar en pruebas de laboratorio, consultas médicas, medicamentos, materiales de curación, servicios de hospitalización, etc., sin hablar del malestar corporal y psicológico, que no tienen forma de expresarse en unidades monetarias. Cuando las personas carecen de seguridad social o de algún subsidio a la enfermedad, enfrentan situaciones catastróficas que se acentúan porque los ingresos de la familia se reducen ya que la diabetes interfiere con su trabajo. El cuidado de la diabetes quita tiempo a la educación, al trabajo remunerado y al descanso o diversión. Las personas viven con miedo y se sienten inermes ante el riesgo que significa la discapacidad, perder años de vida saludable y consecuentemente el deterioro de la calidad de vida o lo peor, la muerte prematura. La posibilidad de que estas situaciones tan adversas ocurran, se acentúa debido a la diabetes mal tratada o sin tratamiento. La diabetes tipo 1 por ejemplo, es particularmente costosa en términos de

mortalidad en los países pobres, donde muchos niños mueren porque el acceso a la insulina, que literalmente salva vidas, no está subsidiado por los gobiernos, quienes por el contrario le confieren una alta tasa de impuestos, ocasionando que a menudo simplemente no está disponible a ningún precio.

En los últimos años, se ha hecho evidente y progresivo un factor de cambio en el área de la salud. El modelo médico tradicional nos remite a una imagen del médico concentrado en la efectividad de su atención a sus pacientes y en el estudio permanente de las enfermedades para mantener actualizada su práctica profesional, sin embargo, hoy día es ostensible que la atención a la salud constituye un mercado de productos y servicios de múltiples vertientes en las que participan: personal sanitario, medicamentos, tecnología, nutrición y muchos más y ese mercado hace que los presupuestos de salud de los estados alcancen cifras cada vez más elevadas.

### **Incremento del gasto en atención a la salud**

El desmesurado crecimiento del gasto en salud se refleja en el incremento de su proporción en el Producto Interno Bruto. En el “Informe sobre la salud 2000” de la OMS por ejemplo, se refiere que durante la segunda mitad del siglo XX se pasó de un gasto en salud equivalente al 3 % del PIB mundial al 7.9 %. Por su parte la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), en su Estudio sobre los Sistemas de Salud 2005, al referirse al gasto en salud como porcentaje del PIB 2002, señala que de los 30 países que lo integran, los que destinan mayor proporción del PIB a salud son los EUA y Suiza con 14.6 y 11.2% respectivamente; los países con porcentaje más bajo del PIB destinado a salud son Corea con el 5.1% y la República Eslovaca con el 5.7%.

Muy cercano a estos últimos se encuentra el caso de México en la posición número 27 con 6.1 por ciento.

De acuerdo con Mario Teijeiro, hay varios factores que contribuyen al incremento del gasto en salud, entre ellos:

- ***El progreso de la medicina.*** Si bien es cierto que el progreso tecnológico significa, fundamentalmente una reducción de costos y precios y en consecuencia, se abarata el costo de los tratamientos, también ocurre que el avance tecnológico incide en nuevos instrumentos, procedimientos y drogas complejas que mejoran y alargan la vida, pero a costos elevados.
- ***El envejecimiento poblacional.*** El porcentaje de personas mayores de 65 años ha crecido y continuará creciendo sistemáticamente. Dado que los mayores de 65 años requieren más atención a su salud, también gastan por ese concepto mucho más que la población joven y adulta. Los gastos se elevan desmesuradamente en pacientes con padecimientos crónicos y en pacientes cuya muerte se posterga artificialmente.
- ***La naturaleza del mercado de salud.*** Toda vez que en este mercado predominan la gratuidad estatal o quedan incluidos en la cobertura de seguros privados, los pacientes tienden a consumir servicios excesivamente, sin intención de moderarla ni por los pacientes, ni el personal de salud.

Teijeiro M., también advierte que no todos los sistemas estatales controlan los costos por igual y que Japón, por ejemplo, teniendo una estructura demográfica mucho más vieja que EUA tiene un gasto en salud inferior, debido a que el sistema japonés raciona la demanda, limitando los servicios que ofrece a un financiamiento estatal acotado. Pero

más allá de las medidas que tomen los países para regular el gasto de sus sistemas de salud, lo cierto es que las decisiones en torno a la curación de los pacientes, así como para la conservación y fomento de su salud, hoy en día se toman bajo la influencia de un factor que frecuentemente es determinante, como lo es el dinero.

Es fácil constatar que las enfermedades generan gastos, que alguien debe pagar en algún momento, ya sean los propios pacientes incluyendo a sus familiares o alguien más y este último puede ser un pagador – aseguradora– o el estado, a través de sus instituciones públicas; también es experiencia común que el tratamiento de las enfermedades tiene diferentes costos y en esto influye, la complejidad del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, su cronicidad y grado de avance entre otros factores.

En razón de lo anterior, el costo de la atención a la salud puede ir desde el importe de una consulta médica, más los estudios de diagnóstico y el surtimiento de la receta, hasta el gasto -que puede ser insostenible- de un tratamiento que se tiene que seguir de por vida, con intervenciones cada vez más caras y que se hacen mayores ante la presencia de complicaciones, incidiendo en la pérdida de la capacidad de trabajo y la consecuente disminución de ingreso, consumo de ahorros y la bancarrota personal o familiar. Entre uno y otro caso, se encuentra una gama de situaciones en particular, lo lamentable es, que a esta realidad tienen que enfrentarse cada vez más personas víctimas de la enfermedad.

### **Financiamiento de la atención a la salud**

La OMS, en su informe 2000, precisa que el considerable aumento del gasto en salud en todo el mundo, ha impulsado a las sociedades

a buscar modalidades de financiamiento para los sistemas de salud, pretendiendo que la falta de recursos económicos, no sea el obstáculo para el acceso de las personas a los servicios, en el momento en que los necesitan y aunque la función primordial de los sistemas de salud es la prestación de servicios, el financiamiento de los mismos es un factor clave para una interacción eficaz entre prestadores del servicio y usuarios de los mismos. El propósito del financiamiento es que las personas cuenten con protección financiera, esto es garantizar la seguridad de la población a través del pago anticipado por la atención a la salud, el establecimiento de un financiamiento justo y la prevención de gastos excesivos y potencialmente catastróficos debidos a la búsqueda y resolución de las necesidades de salud.

El pago anticipado o prepago es un esquema de financiamiento de atención a la salud consistente en que la población paga en una o varias exhibiciones, el importe por la futura utilización de servicios de salud. Esta modalidad de pago ha resultado una opción muy conveniente para resolver el dilema del pago de los servicios personales y su uso se ha generalizado para pagar seguros de salud privados e institucionales. Los afiliados a un seguro, pagan cuotas de monto preestablecido con cierta periodicidad. Entre sus ventajas se encuentra que las personas hacen sus aportaciones cuando sus condiciones de salud les permiten trabajar y una más es que en los seguros institucionales, a las cuotas de los beneficiarios se adicionan aportaciones gubernamentales; todo ésto logra que se disminuya el pago de bolsillo, es decir, aquel que consiste en que las personas pagan directamente de sus recursos, por cada servicio de atención a la salud que reciben, lo cual es injusto ya que permite el acceso a los servicios

de salud, exclusivamente a quienes pueden pagar por ellos.

El pago anticipado propicia la “mancomunación de recursos”, consistente en la acumulación y administración de los ingresos en un fondo común, de tal forma que el riesgo de tener que pagar por la atención de la salud, sea compartido por todos los que participan en el fondo y no lo corra cada contribuyente en lo individual, este puede ser explícito cuando las personas se suscriben a un plan deliberadamente o implícito, como ocurre con los ingresos procedentes de los impuestos. En el caso de pagar por cada servicio recibido a través de gasto de bolsillo o echando mano de los ahorros, no existe la “mancomunación”.

Se puede tener en claro que la atención de la salud siempre tiene un costo, y en consecuencia siempre debe existir alguien que pague, lo cual depende del sistema de salud, en particular de la forma de financiamiento. Existen servicios de salud financiados por la recaudación de impuestos, éstos son gestionados por el Estado u organismos paraestatales y operan sobre una base solidaria, ya que es la población económicamente productiva la que sostiene a una población dependiente; otros que operan bajo esquema de seguros –públicos o privados-, su base es el prepago y la afiliación les da derecho al uso de servicios, los inconvenientes que se generan son el consumo excesivo, por quienes disponen de ellos y el acceso restringido cuando el costo no es accesible a amplios sectores de bajos ingresos; otra modalidad es el pago directo del usuario, por cada acto o servicio médico recibido cuyas características ya han sido explicadas párrafos antes y desde luego, también existen combinaciones de éstos.

## **Transiciones demográfica, epidemiológica y sus efectos**

Ahora se hace necesario, dar una breve explicación sobre las transiciones demográfica y epidemiológica, pues en la actualidad, en todo el mundo se viven situaciones que ponen de manifiesto los grandes éxitos, así como los grandes retos que enfrentan los sistemas de salud. El escenario en que se desenvuelven esas situaciones está definido por el cambio, con las llamadas transiciones y en particular, la transición demográfica y la transición epidemiológica; procesos increíblemente complejos, abigarrados y sólo explicables el uno junto al otro.

La transición demográfica se conoce, como el paso de un régimen caracterizado por elevados niveles de mortalidad y fecundidad sin control a otros bajos y controlados, que evidentemente tienen un fuerte impacto en el volumen y estructura por edad de la población.

Pero ¿cómo ocurre esta transición?, siguiendo la explicación de los demógrafos, se supone que un cambio drástico e histórico en las dinámicas poblacionales, en las que la constante había sido desde siempre, la escasa supervivencia del ser humano, 1 de cada 5 de los nacidos, moría antes de cumplir el primer año de vida y prácticamente 1 de cada 2 no conseguía llegar con vida a la adolescencia. Repentinamente, el progreso económico habría alcanzado un umbral que desencadenó la ruptura del “antiguo régimen demográfico”, atravesando distintas fases, siempre en el mismo orden y terminando en otro régimen demográfico, estable pero diferente, ahora caracterizado por una elevada supervivencia, acompañada de escasa natalidad.

La secuencia de cambios que describe la transición demográfica, es históricamente muy reciente. Los países europeos fueron los primeros en iniciarla, pero progresivamente se

ha ido reproduciendo en todo el mundo. Los más retrasados iniciaron la transición en la segunda mitad del siglo xx y las futuras fases de su evolución, serían por ello, altamente predecibles.

La historia poblacional inicia con un régimen demográfico pretransicional, caracterizado por tasas de mortalidad y de natalidad muy elevadas, prácticamente sin crecimiento, corresponde a toda la historia de la humanidad hasta muy recientemente. Continúa con una etapa de acelerada disminución de la mortalidad, en especial la infantil y la ocasionada por epidemias y hambrunas, se acelera el crecimiento demográfico y después la natalidad disminuye. Por último, en el nuevo régimen demográfico o posttransicional, se recupera el equilibrio, pero esta vez en torno a tasas reducidas de mortalidad y de natalidad, nuevamente con un escaso crecimiento.

Por su parte, la transición epidemiológica formulada inicialmente por Omran en 1971, como una explicación a los cambios ocurridos en la mortalidad, se describe en tres fases según las causas de muerte dominantes, así tenemos que la humanidad ha transitado desde la edad de la peste y el hambre, pasando por las pandemias retraídas, hasta la edad de las enfermedades degenerativas y las causadas por el hombre. Simplificando al máximo, la transición se caracteriza por el viraje de un patrón de elevada mortalidad en los primeros años de vida a expensas de enfermedades infecciosas, que desenlaza en otro distinto dominado por enfermedades degenerativas y situaciones producto de los estilos de vida de las personas. La transición epidemiológica habrá concluido cuando las tasas de mortalidad se estabilicen, después del descenso espectacular que han venido presentando.

La transición demográfica tiene como saldo, el envejecimiento de la población y

éste a su vez, trae consigo drásticos cambios en el estado de salud de elevado impacto social y también económico. La prolongación de la vida provee del tiempo suficiente para que aparezcan enfermedades que requieren de periodos más o menos prolongados para su incubación y desarrollo, los cuales suelen acompañar a las personas por el resto de sus vidas, éstos son los padecimientos denominados “crónico degenerativos” o “no transmisibles” que junto con sus consecuencias no letales, predominan en los adultos mayores y tienen un peso específico que recae, en mayor o menor grado, en el sistema de salud. En los párrafos siguientes se describen situaciones que ejemplifican la estrecha relación que guarda el envejecimiento de la población y su consecuencia: el predominio de las enfermedades crónico degenerativas.

Los países desarrollados han continuado su transición de la mortalidad y de la fecundidad hasta la actualidad, envejeciendo aún más su población, mientras que los países en desarrollo aceleraron su transición de mortalidad e iniciaron lentamente la de fecundidad, rejuveneciendo su población hasta 1970, de éste año hasta el fin del siglo xx, continuó la transición de la mortalidad y descendió más la fecundidad, iniciando el proceso de envejecimiento.

Según Palloni A. y Peláez M., el proceso de envejecimiento en América Latina y el Caribe se caracteriza, no sólo por su velocidad sin precedente y su gran escala, sino también por su potencial de crear una desproporcionada demanda de servicios de salud, diferenciando que el proceso de envejecimiento que experimentaron los países desarrollados, se llevó a cabo después de que alcanzaron altos niveles de vida, redujeron desigualdades económicas y sociales e implementaron una serie de estrategias institucionales para compensar

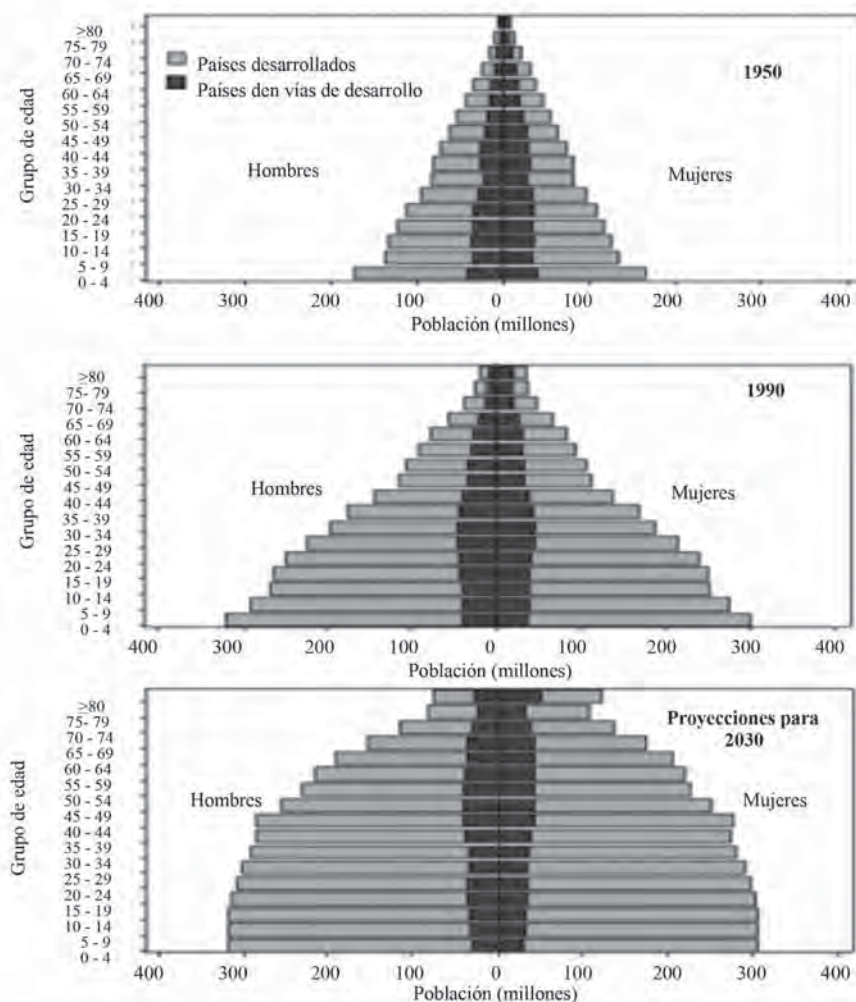


el efecto residual de las desigualdades aún existentes, especialmente en el área de acceso a los servicios de salud.

En el mundo para el año 2000, el 29.9% de la población se concentraba en edades infantiles y el 6.9% en edades de 65 y más años; al año 2050 el grupo infantil disminuirá al 21% y el de 65 y más, se incrementará notablemente a 15.6%. En síntesis, durante el próximo medio siglo, el envejecimiento del mundo se representará con un aumento de 1,041 millones de habitantes de 65 años y más, de los cuales 14% corresponden a países desarrollados, 77% en vías de desarrollo y

sólo el 9% a los de bajo desarrollo.

En la Figura 7-1, se muestran las pirámides de la población mundial en 1950, 1990 y la proyección a 2030. Al centro de cada una, en color fuerte, se observa la composición de la población de los países desarrollados; en color suave se representa la estructura de la población de los países en desarrollo; nótese la transformación progresiva de la pirámide típica, se acorta la base representando la reducción de los grupos de edad jóvenes y se ensancha la parte media y superior de la gráfica por el incremento de la población adulta y adulta mayor.



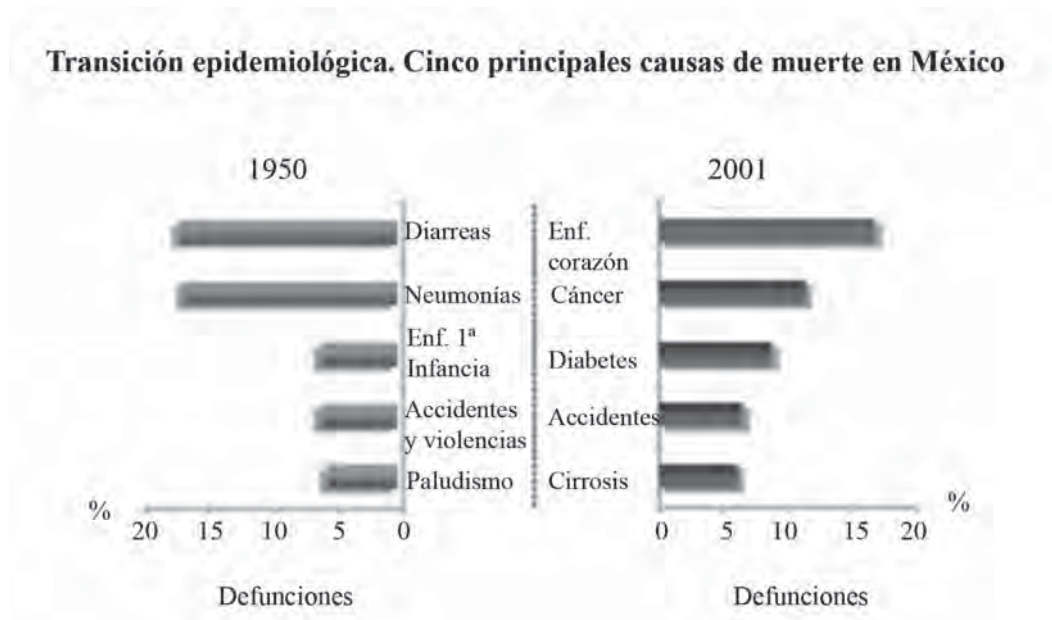
**Figura 7-1. Population age distribution for developing and developed countries, by age group and sex - worldwide, 1950, 1990 and 2030.**

Por su parte la población de México, pasa por una fase avanzada de la transición demográfica y se aproxima gradualmente a la última etapa. De acuerdo con los datos del Consejo Nacional de Población (CONAPO), a mediados del 2002, la población del país era de 102.4 millones de habitantes. Si la mortalidad no hubiera descendido desde 1950, la población en el 2002 habría sido de 75.1 millones; pero sin la caída de la fecundidad desde 1970, la población se habría contado en 159.5 millones.

Se espera que la transición demográfica de nuestro país, se complete a mediados del presente siglo. Los habitantes pasarán de casi 100 millones a inicios del presente siglo, a más de 130 millones en el 2050. Los adultos mayores presentarán el crecimiento demográfico más dinámico. Su monto se multiplicará casi siete veces al aumentar de 4.8 a 32.4 millones e incrementará su participación de 4.8% a 24.6%, es decir que dentro de 50 años, uno de cada cuatro mexicanos pertenecerá a la tercera

edad. El proceso de envejecimiento se puede resumir, en la duplicación de la edad mediana de la población de nuestro país: de 23.2 años en 2000 a 46.3 años en el 2050. La vida media aumentaría de 75.3 años (73.1 para hombres y 77.6 para mujeres) en la actualidad, a 83.7 años (82 y 85.5, respectivamente) dentro de medio siglo.

La Figura 7-2, ilustra el ostensible cambio de las principales causas de muerte, ocurridas en México entre 1950 y 2001. En la parte izquierda se muestra, el primer momento en que prevalecían enfermedades infectocontagiosas y en la derecha las causas de muerte, que predominan cincuenta años después y éstas son evidentemente no transmisibles entre las cuales, la diabetes se encuentra en un lugar destacado. En el gráfico, se puede suponer a la diabetes en segunda posición, si consideramos que el cáncer, que ocupa el segundo lugar, agrupa patologías semejantes que en forma individual, ni remotamente significan el número de casos de diabetes.



**Figura 7-2. Cambio de las principales causas de muerte ocurridas en México entre 1950 y 2001.** Fuente: INEGI. Elaboró CENAVE SALUD.

En la actualidad, el panorama epidemiológico nacional se observa de la siguiente forma, en el año 2006, la diabetes fue la quinta causa de egreso hospitalario con 136,909 egresos y la segunda causa de mortalidad hospitalaria con 15,926 defunciones, en ambos casos, en el grupo de las enfermedades no transmisibles. En cuanto a la mortalidad, la diabetes ocupó la posición número nueve como causa de mortalidad general en el año 1980 y diez años después se colocó en el 4° lugar (\*); ya en esta década (Tabla 7-1) la diabetes es la primera causa de mortalidad general y su proporción se incrementa año con año, tanto en la mortalidad general como en los grupos de edad más avanzada.

### Economía de la salud

En el campo de la salud, el uso del dinero plantea las mismas disyuntivas que en cualquier otra parte, en lo que se refiere a tomar la decisión y elegir qué es, lo que se quiere comprar. ¿En qué se aplicarán los recursos financieros? es

una decisión trascendente ya que la adquisición de un bien, significa prescindir de otro, cuando el dinero no alcanza para adquirir ambos. Sin embargo, ésto que parece demasiado simple, en realidad no lo es.

Ya hemos asentado párrafos antes, que hoy en día la salud tiene una estrecha vinculación con el dinero, debemos aclarar ahora que no hay que interpretar esto, en un sentido literal, la salud no se compra con dinero pues es un bien intangible. Lo benéfico del dinero radica, en lo que éste nos permita hacer, para adquirir dicha salud. En palabras de Amartya Sen, el dinero facilita el acceso a la asistencia médica, mejorar la nutrición y gozar de la libertad necesaria para llevar una vida más sana.

Despejar las interrogantes con respecto al dinero en el área de la salud, significa facilitar la toma de decisiones de clínicos, directivos de unidades médicas, funcionarios de sistemas de salud locales o nacionales, mandatarios, etc., quienes están de acuerdo en que hay que buscar alternativas de atención a la salud, que

**Tabla 7-1. Número y proporción de casos de diabetes en la mortalidad general y en edades productiva y posproductiva. México varios años.**

Año	Mortalidad general			Mortalidad. Edad productiva		Mortalidad. Edad posproductiva	
	Posición	No. defunciones	%	No. defunciones	%	No. defunciones	%
2000**	1er lugar	46,525	10.7	18,857	11.5	27,506	12.7
2001	1er lugar	49,855	11.3	20,064	12.1	29,639	13.3
2002	1er lugar	54,828	12.0	21,959	12.9	32,700	14.6
2003	1er lugar	59,119	12.6	23,365	13.4	35,619	14.4
2004**	1er lugar	62,201	13.2	24,698	14.1	37,380	15.0
2005**	1er lugar	67,090	13.6	26,385	14.5	40,568	15.3

Fuente: (\*)1922-1990, Compendio Histórico de Estadísticas Vitales DGEI-SSA: 2000-2005, Página Web de la DGEI-SSA, citado por Perdigón-Villaseñor G. y Fernández-Cantón S

(\*\*) SIN AIS

produzcan los mayores beneficios al menor costo posible y entonces entra en el escenario, la economía de la salud.

La economía de la salud es una disciplina científica relativamente reciente, que no forma parte de la curricula de las licenciaturas en el campo de la salud en México y que ha venido integrando y desarrollando un cuerpo teórico propio, con métodos y técnicas de estudio, que conforman los medios para su aplicación en el campo de la atención médica. La economía de la salud, es definida como una disciplina de estudio que integra conceptos, teorías y modelos económicos y médicos para abordar como objeto de análisis, el estudio de la producción, financiamiento, distribución y consumo de los servicios de atención a la salud y se aplica principalmente, para investigar los factores que determinan y afectan a la salud; el desarrollo de instrumentos de política sanitaria; la salud y su valor económico; la demanda y la oferta de atención médica; el equilibrio del mercado; la planeación, regulación y monitoreo de las acciones sanitarias; la evaluación integral del sistema de salud; la evaluación económica de tecnologías sanitarias específicas y la evaluación microeconómica.

Destacamos la importancia de los recursos financieros en la atención a la salud, citando parte de las conclusiones de Molina R., en un estudio sobre la situación y tendencias del gasto y financiamiento en salud: “las modificaciones del financiamiento del sector de la salud han sido un componente sustancial, de los procesos de reforma del sector en las Américas. El objetivo explícito ha pasado, de uno que buscaba exclusivamente la sostenibilidad financiera, a uno que busca simultáneamente, el logro del acceso equitativo a servicios de calidad”. Conceptos que se complementan con los de Collazo H., “la salud es un bien escaso cuya obtención y mantenimiento

exigen trabajo y dinero; lograrla implica satisfacer necesidades expresadas en forma de demanda, más el costo de oportunidad que encierra renunciar a otros bienes. Requiere de una función de producción que combine los recursos de un modo eficiente, a fin de obtener el mayor impacto social y que sirva de instrumento para alcanzar la equidad”.

### **Costos directos e indirectos**

En la actualidad, existe consenso respecto a la existencia de dos tipos de costos en torno a la enfermedad: por un lado están los costos directos asociados a cada alternativa diagnóstica o terapéutica, como lo son los exámenes de laboratorio, honorarios médicos, costo cama por día de hospitalización, etc., que constituyen variables fáciles de calcular y se expresan en unidades monetarias; por otra parte se encuentran los costos indirectos, difíciles de calcular objetivamente y con precisión en unidades monetarias, éstos son costos por estrés, dolor, alteración mental y emocional que afectan la calidad de vida de los enfermos y de sus familiares, éstos están asociados a obstáculos en la productividad. Villarroel L. agrega una variable más, que depende de lo que médico y paciente acuerden, asumiendo ambos el riesgo que implica una determinada decisión.

En ocasiones, las ventajas de ciertas intervenciones sobre otras son muy manifiestas, como es el caso de la aplicación de vacunas, pues con cada una de ellas se evita que las personas sufran la enfermedad, contra la cual se está vacunando o ésta se presenta en forma atenuada, pero además se ahorrará en pago de honorarios médicos, de enfermeras, etc., no se gastará en procedimientos de diagnóstico, ni tratamiento y mucho menos en rehabilitación. En virtud de que todos esos gastos son cuantificables, se puede conocer a

cuánto asciende, lo que se ahorra por vacunar.

Sin embargo, como ya se señaló antes, los costos indirectos no se expresan de la misma manera y requieren unidades de medida como los que se explican a continuación:

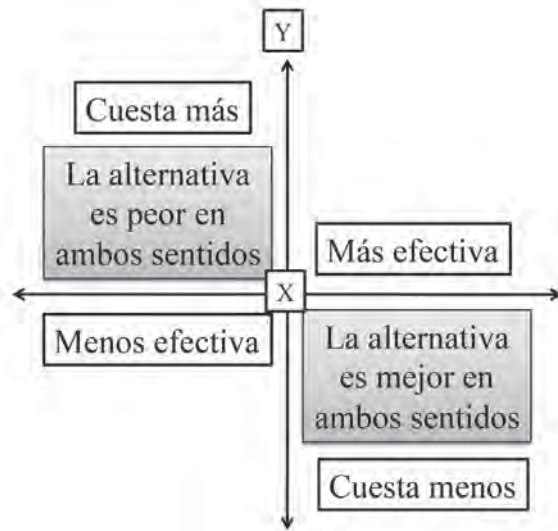
- Los **AVAD** (años de vida ajustados por discapacidad o **DALY** por sus siglas en inglés), se utilizan para dos fines relacionados entre sí: uno es medir la “carga de la enfermedad”, que es el grado en que la muerte y discapacidad prematuras causan una pérdida de salud, comparado con la situación en que todo el mundo vive en buena salud, hasta hacerse viejo; el otro fin es para comparar el valor de las intervenciones de salud que tienen múltiples o diversos resultados de salud a diferentes edades. En particular, los AVAD permiten medir y comparar los resultados de salud que no sean salvar vidas, toman en cuenta la duración y gravedad de un problema de salud y descuentan años de vida futuros. Los AVAD representan el número de años de vida sin discapacidad que se obtendrían con una intervención de salud específica, con lo que se obtiene el costo por AVAD, suponiendo que se disponga de datos de costo o se puedan inferir.
- Otra medida utilizada son los **AVAC** (años de vida ajustados por la calidad de vida, o **QALY**, por sus siglas en inglés) que es una medida alternativa de cuánto disminuye la calidad de un año de vida, si la persona sufre limitaciones de salud. Esta medida puede servir para tener en cuenta a las personas que sufren de más de una enfermedad o diferentes grados de discapacidad. Es más utilizado en países desarrollados con elevado poder económico y tiene menor utilidad para establecer

prioridades en el control de enfermedades, para lo cual resulta más conveniente determinar la carga de enfermedad, como ocurre en países de ingreso medio y bajo.

Como puede advertirse, la existencia de diversas variables, no todas equiparables a unidades monetarias, tiene como consecuencia que se haga menos evidente el beneficio de las intervenciones en salud, por ello la economía de la salud se vale de diversas herramientas, como el análisis de costo efectividad; costo efectividad incremental; análisis de sensibilidad, dominancia y dominancia extendida; plano de costo efectividad; análisis de Márkov, entre otros.

No es propósito de esta obra abundar en la descripción de todas estas herramientas, pero sí lo es subrayar que en la actualidad, los gobiernos de todo el mundo se enfrentan a restricciones presupuestarias que les obligan a tomar decisiones difíciles sobre la mejor forma de invertir los fondos de salud pública, por lo que necesitan disponer de formas para evaluar qué inversiones responderán a las necesidades más acuciantes y redundarán en los mayores logros en salud. El análisis costo eficacia es un ejemplo de ello, la Figura 7-3, muestra un plano de coordenadas donde el estado actual es el punto “X” y a partir de ahí se analizan los diferentes escenarios posibles: el cuadrante I corresponde a las alternativas más costosas y también las más efectivas; en el cuadrante II se encontrarían las decisiones con más costo pero menos efectivas, este cuadrante corresponde a las peores decisiones; en el cuadrante III están las decisiones menos efectivas pero también menos costosas y finalmente en el cuadrante IV se ubican las mejores decisiones, es decir, las acciones que con menor costo alcanzan los más altos impactos.





**Figura 7-3. Comparación de alternativas para una intervención en salud.** Fuente: P. Musgrove y J. Fox-Rushby, 2006. “Cost-Effectiveness Analysis for Priority Setting”. Disease Control Priorities in Developing Countries, 2a edición, D.T. Jamison et al. Publicado en Disease Control Priorities Project. [www.dcp2.org](http://www.dcp2.org).

En 1996 se estimaba que unos 30 millones de personas vivían con diabetes; ara el 2010 se espera que se incremente a 45 millones y para 2025 a 64 millones. Por lo que toca a América Latina, la OMS estima que en el 2030 el número de diabéticos podría llegar a 32.9 millones, en estos momentos y de acuerdo con los datos disponibles, las tasas más elevadas de prevalencia de diabetes corresponden a Belice (12.4%) y México (10.7%) estas cifras hacen advertir la desmesurada proporción y velocidad de crecimiento del número de diabéticos en el mundo y consecuentemente los gastos que se derivarán de la atención a los mismos.

### Estudios sobre el costo de la atención a la diabetes

Antes de pasar a referir algunos estudios sobre los costos de la atención a la diabetes, consideramos necesario recordar que la diabetes tipo 2 es un síndrome metabólico,

causado por una combinación variable de deficiencia de insulina e insensibilidad a sus efectos (insulinorresistencia), esta forma de diabetes es la más prevalente y supone hasta el 90% de todas las diabetes con una prevalencia poblacional del orden del 3%. Además una de las características principales de la diabetes, es que durante su evolución, aparecen complicaciones crónicas macro y microvasculares, que son en última instancia la causa principal de la morbilidad y mortalidad en pacientes diabéticos, y provocan una importante disminución de su calidad de vida; merced a estas complicaciones, los gastos generados por la enfermedad se incrementan de manera desproporcionada.

La diabetes ocasiona un alto costo, tanto a quienes la padecen y a toda la sociedad, particularmente a la población productiva, que es la que finalmente paga por la atención a la salud. Este costo elevado se debe a los costos directos, pero sobre todo a los indirectos, causados por la pérdida de productividad ocasionada por invalidez y muertes prematuras, cabe advertir que el acceso limitado a la atención médica, es un factor que acentúa aún más los costos indirectos.

Entre los trabajos publicados por la OPS para divulgar los resultados del Simposio sobre Economía y Diabetes celebrado en Sao Paulo en 2004, se encuentra la información contenida en la Tabla 7-2, donde se muestra los costos totales y su diferenciación en directos e indirectos, según estudios realizados en diversos países de América desde hace algunos años. Es de suponerse que todos estos estudios se llevaron a cabo con metodología específica en cada caso y con diversas variables que pudieron ser o no coincidentes, por lo que los resultados son diversos; pero más allá de eso se puede advertir:

**Tabla 7-2. Algunos estudios sobre el costo de la diabetes en América**

No.	Estudio/país	Año	Costo total	Costo directo (%)	Costo indirecto (%)
1.	Kegler/ North Carolina, USA	1990	\$1.2 billón	46	54
2.	Wagner/ USA	1992	\$4.0	40	60
3.	ADA/ USA	1992	\$91.8	49	51
4.	Phillips and Salmeron/México	1992	\$0.4	77	23
5.	NIH/NIDDK/ USA	1995	\$137.7	66	34
6.	ADA/ USA	1997	\$98.2	45	55
7.	Dawson/Canadá	1998	4.8	73	27
8.	White/ Chile	1998	\$1.0	29	71
9.	Barceló, América Latina y el Caribe	2000	\$65.2	16	84
10.	ADA/ USA	2002	\$133	70	30
11.	Arredondo/ México	2005	\$0.3	44	56

- 1) que los costos de la atención a la diabetes se expresan en cifras verdaderamente mayúsculas
- 2) que los estudios repetidos demuestran incrementos tan acelerados, como progresivos y
- 3) en los estudios referidos es ostensible el predominio de los costos indirectos sobre los directos.

Otros resultados importantes de ese simposio se muestran en la Tabla 7-3, éstos corresponden a un estudio realizado en Canadá, sobre la estimación de costos directos e indirectos en millones de dólares americanos atribuidos a la diabetes, costos directos per cápita, gastos en salud per cápita y exceso de

costo de la diabetes en los países de América, de los que hemos extraído la información de los países de América del Norte entre los cuales se encuentra México.

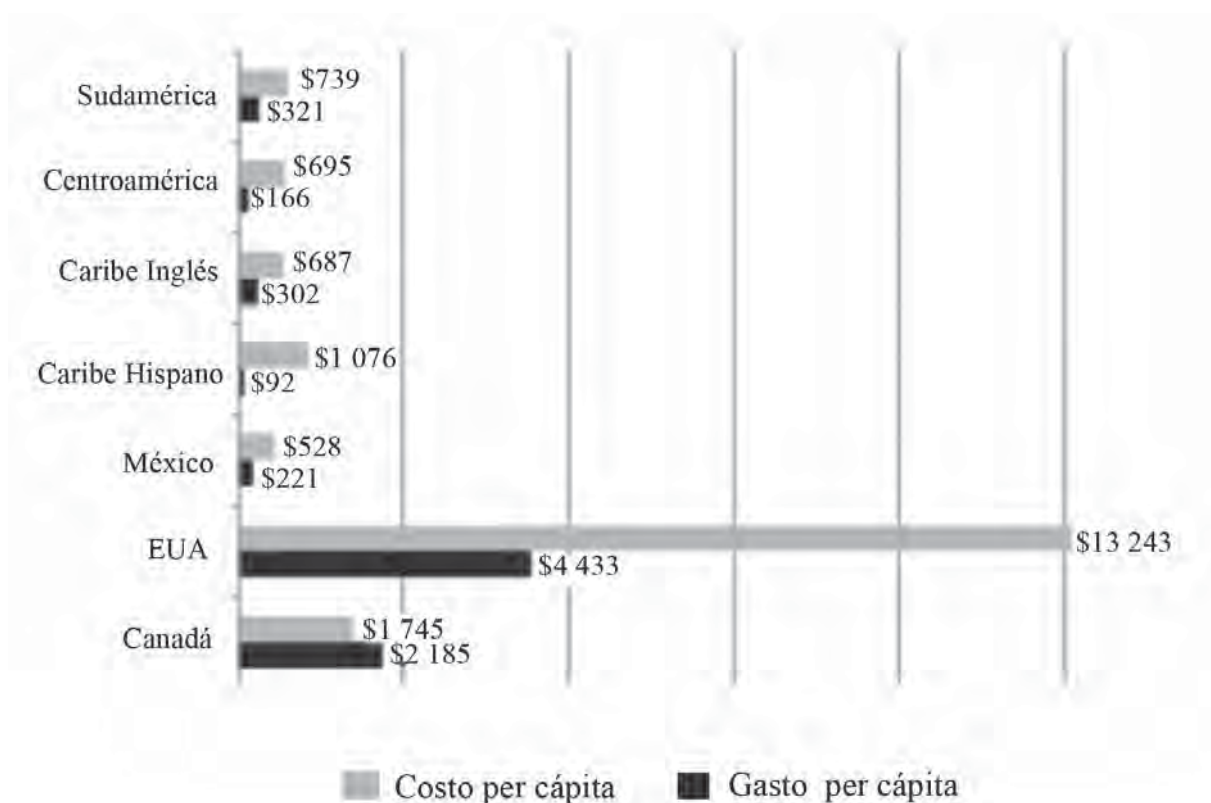
El costo per cápita de la diabetes resultó mucho más alto en E.U.A. que en Canadá y México, lo que está asociado también a la disponibilidad de tecnología accesible a la población; tanto en EUA como en México el costo de atender la diabetes resulta mucho mayor que el gasto per cápita en salud, de donde resulta un costo en exceso también elevado. Las cifras más conservadoras de Canadá, se explican a la luz de las características de su sistema de salud que le permite financiar de mejor manera la atención a la salud. (*Figura 7-4*).



**Tabla 7-3. Estimados de costos directos e indirectos (en millones de dolares) atribuidos a la diabetes, costos directos per cápita, gastos en salud per capita y exceso de costo de la diabetes en América, países seleccionados.**

País	Total	Indirecto	Directo	Costo directo per cápita	Gastos per cápita en salud	Costo exceso diabetes (%)
Canadá	4,756	1,277	3,478	1,745	2,185.4	80
EUA	131,672	39,800	91,800	13,243	4,432.7	299
México	15,118.3	13,144.1	1,974.2	528	221	239

Fuente: Simposio sobre economía y diabetes



**Figura 7-4. Costo per capita de la diabetes y gastos per capita en salud (por subregión).** Fuente: Barceló A. Simposio sobre economía y diabetes, Sao Paulo Brasil 2004.

**Tabla 7-4. Costo de la atención al paciente diabético tipo 2.**

<b>Pacientes 100%</b>	<b>Sin complicaciones 50.9%</b>	<b>Complicaciones microvasculares 19.5%</b>	<b>Complicaciones macrovasculares 17.7%</b>	<b>Ambas complicaciones 11.9%</b>
Costo promedio	883 euros	1403	2022	2133
Costo por paciente 1,305,15 euros	Costo relacionado con control 28.6 %	Costo relacionado con complicaciones 30.5%		Costo relacionado con control 28.6%

Fuente: Estudio realizado en España por M. Mata / F. Antoñanzasb / M. Tafallac / P. Sanzc para estimar el costo de la atención sanitaria al paciente diabético tipo 2.

**Tabla 7-5. Carga económica asociada a la diabetes. Costos indirectos en Latinoamérica y el Caribe.**

<b>Concepto</b>	<b>México</b>	<b>Los demás países</b>
Población (X10 exp3)	91 145	470 391
No. casos con diabetes	3 138	15 241.2
No. Defunciones	66 985	339 035
Defunciones en <65 años	16 416	83 090
Años de vida productiva perdidos	149 584	757 096
Costo	593.8	3 099.0
Personas con discapacidad permanente	178 187	726 575
Años de vida productiva perdidos	3 114 367	12 699 087
Costo	12 364.0	50 633.9
Personas con discapacidad temporal	598.1	2 438.6
Años de vida productiva perdidos	33 527	136 701
Costo	186.3	763.1
<b>Total costos indirectos</b>	<b>13 144.1</b>	<b>54 496.0</b>

Fuente: Estudio realizado por Barceló en el año 2000

**Tabla 7-6 Carga económica asociada a la diabetes. Costos directos en Latinoamérica y el Caribe.**

<b>Concepto</b>	<b>México</b>	<b>Los demás países</b>
Medicamentos	765.2	4 720.3
Hospitalización	229.8	1 012.0
Consultas	343.7	2 508.4
Complicaciones	635.4	2 480.4
<b>Total</b>	<b>1974.1</b>	<b>10 721.0</b>

Fuente: Estudio realizado por Barceló en el año 2000.

En un estudio realizado en España por M. Mata *et al.*, para estimar el costo de la atención sanitaria al paciente diabético tipo 2, se diferenció el gasto derivado del control de la enfermedad, la atención de las complicaciones y los costos directos asociados, con lo cual se encontró, que el 50.9% no presentaba complicaciones, el 17.7% sólo macro vasculares, el 19.5% sólo microvasculares y el 11.9% ambas. El costo anual sanitario por paciente, fue de 1 305.15 euros, de este costo el 28.6% (373.27 euros) estaba relacionado directamente con el control de la diabetes, el 30.51% (398.20 euros) con sus complicaciones y el 40.89% (533.68 euros) no estaba relacionado. El costo medio de un paciente sin complicaciones, fue de 883 euros frente a 1,403 de un paciente con complicaciones microvasculares, 2,022 cuando existían complicaciones macro vasculares y 2,133 cuando coexistían ambos tipos de complicaciones. Este estudio tiene como conclusión, que el elevado costo del tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones, sugiere la posibilidad de que la mejora en el control de la enfermedad, pueda no sólo mejorar la supervivencia y la calidad de vida, sino reducir los costes asociados con las complicaciones crónicas. (Tabla 7-4).

En un estudio realizado por Barceló en el año 2000, cuyo objetivo fue medir la carga económica asociada a la diabetes en Latinoamérica y el Caribe utilizando los costos directos e indirectos; entre otros resultados relevantes se obtuvieron los que se muestran en la Tabla 7-5 y la Tabla 7-6, en la primera se muestran los costos indirectos y en la segunda los costos directos.

El estudio de Barceló coincide con otros ya referidos, en que los costos indirectos superan los costos directos de la atención a la diabetes, en el caso de México resultan ser

más de 6 veces mayores y por lo que toca a la suma de los demás países, la cifra de costos indirectos fue 5 veces mayor que los costos directos. Barceló concluye que más allá de las limitaciones de los datos, la diabetes impone una gran carga económica para los individuos y la sociedad en todos los países y América Latina y el Caribe en su conjunto.

De acuerdo con el análisis de Sandra Reyes, el costo de los servicios de salud provistos por el IMSS a los adultos mayores constituyó 19.4% del ingreso total del Instituto y del 26% de sus gastos en 1997. El uso más frecuente de los servicios de hospitalización, por parte de los adultos mayores, contribuye a la elevación de éstos costos, ya que por ejemplo, las dos enfermedades crónicas prioritarias en el IMSS que son la diabetes y la hipertensión arterial, representaron un número total de casos atendidos en personas de edad de 280 mil en 1996; de 670 mil en el 2000 y se anticipa un incremento de casos de 1.1 millones en el 2010 y de 1.5 millones en el 2020.

### Posibles alternativas

Con lo anterior resulta claro que a fin de cuentas, los gastos en salud los paga la población económicamente productiva y esto es lo alarmante a la luz de las transiciones demográfica y epidemiológica que hemos explicado, pues el crecimiento de la fracción de población dependiente, es a expensas de una mayor proporción de personas con 65 o más años de edad, quienes requieren de más servicios y de mayor costo para mantenerse saludables.

Es oportuno citar a Ruelas, quien en sus estudios sobre sistemas complejos y teoría del caos aplicados a los sistemas de salud, nos recuerda que la falta de recursos económicos para hacer frente a los problemas de salud es un fenómeno mundial, que ha sido motivo de

discusión en muchos grupos, incluyendo los legisladores, además confirma que los gastos en salud han ido incrementándose notablemente en las últimas décadas; afirma que esas enormes erogaciones no necesariamente han conducido a mejores niveles de salud. La explicación que nos da a este hecho tan relevante, es que la relación gasto-salud no es lineal, es decir que a mayor gasto en servicios de salud, no necesariamente se obtienen condiciones de vida más saludables para la población.

Si asumimos lo anterior, podemos inferir que en caso de conseguir más dinero para atender a la salud, lo que es poco probable, ello no traería consigo mayores beneficios. Entonces, ¿cuáles son las mejores alternativas para la atención a la salud y en particular para atender la diabetes?, las experiencias dan evidencia de que hay que volver a la atención primaria de la salud, con lo cual cobran fuerza la promoción de la salud, la educación en diabetes, la detección oportuna, el manejo de los casos por personal no especializado, el apoyo familiar y la ayuda mutua.

En concordancia con lo anterior, en uno de sus trabajos, Barceló plantea que la prevención de la diabetes tipo 2 a través de la dieta y la actividad física, en países de América Latina, podría significar ahorros cercanos a los 95,500 millones de dólares, de los cuales 37,534 corresponderían a costos directos y 57,941 a costos indirectos. Desde luego que implementar una estrategia de esta magnitud, también tendría un costo por ahora no calculado, que implicaría modificar radicalmente el modelo de atención, ya que requiere que participen médicos, entrenadores, dietistas y otros profesionales de la salud; contar con materiales educativos y para el ejercicio físico, sin prescindir completamente de insumos y servicios de laboratorio, medicamentos y servicios médicos

ambulatorios y de hospitalización.

La atención a la diabetes debe estar fundamentada en un modelo, menos restaurador y más preventivo, así como más familiar, comunitario y participativo, y menos individualista y pasivo. No debe estar enfocado en la enfermedad y menos aún en la especialización de la práctica médica, sino en el paciente, reconociéndolo como una persona única y singular, la cual según sus características particulares tiene riesgos más altos de enfermar de diabetes, sufrir sus consecuencias y complicaciones y eventualmente morir a causa de ellas, incluso en forma prematura.

De acuerdo con Rodríguez Saldaña, en todo el mundo, la mayoría de las personas con diabetes recibe la atención de médicos generales, aún en los países desarrollados, en donde el aumento de la demanda por los servicios, ha superado desde hace décadas la capacidad de atención en hospitales o por especialistas; y aunque en los países en vías de desarrollo, esta tendencia ha encontrado grandes obstáculos en el personal médico, las instituciones de salud y los propios pacientes, se están dando esfuerzos no despreciables para reproducirla.

Tal es el caso de la experiencia exitosa del “Manejo de la Diabetes por Etapas”, programa elaborado en el Centro Internacional de Diabetes de Minneapolis USA, que se ha venido instalando en unidades médicas ambulatorias del estado de Hidalgo, en México. Esta entidad reúne condiciones de pobreza y escaso desarrollo, con predominio de la población rural; cuenta con 450 centros de atención ambulatoria para la población no asegurada; la atención especializada se otorga a través de hospitales generales y no dispone de hospitales de tercer nivel. Bajo estas condiciones, desde el 2000 a través de 33 clínicas de diabetes,

se obtuvo una cobertura de más de 18 mil pacientes y se han demostrado mejoría en las mediciones del proceso de atención, incluidos índice de masa corporal; presión arterial; glucemia en ayuno, en cualquier momento y postprandial; colesterol total; hemoglobina glucosilada y examen de los pies. También se han demostrado mejorías en las medidas de los resultados de la atención médica, entre ellas diferencias significativas en la glucemia en ayuno ( $185.75 \pm 79.01$  contra  $162.89 \pm 72.53$  mg/dL,  $p < 0.001$ ) y reducción de 3.6% de la hemoglobina glucosilada ( $12.05\% \pm 4.47$  contra  $8.45 \pm 1.89$ ,  $p < 0.01$ ).

Adicional a lo anterior, el programa ha producido variaciones en la conducta de prescripción de los médicos; el uso de la glibenclamida se ha reducido, mientras que el de la insulina es el más alto del país en el primer nivel de atención.

En palabras del informe 2008 de la OMS sobre la salud en el mundo, “la atención primaria de la salud hoy es más necesaria que nunca” y en la diabetes, es alternativa para disminuir los costos de la atención, pero también y eso es lo más importante, en asegurar mejor calidad de vida a las personas que la padecen.

La Figura 7-5, nos muestra un esquema modificado de historia natural de la enfermedad donde el eje horizontal representa el horizonte clínico debajo del cual, transcurre la vida de las personas en condiciones de salud o cuando menos sin enfermedad aparente; por encima de este horizonte, se encuentran los signos y síntomas que delatan la enfermedad. El eje vertical separa al periodo prepatogénico, a la izquierda, de los periodos patogénicos y postpatogénico a la derecha. Los dos ejes descritos dividen el esquema en cuatro campos,

los de la izquierda representan el tiempo y condiciones en que las personas se relacionan con los factores de riesgo, en donde no hay evidencias de enfermedad; las intervenciones de atención primaria consisten en una serie de medidas generales de promoción de la salud y prevención específica de muy bajo costo y alto impacto ya que pueden conseguir la adopción de estilos de vida saludable, que acompañen a la persona por toda su vida y aun cuando eventualmente desarrolle complicaciones, estas aparecerán más tarde y podrán ser menores que en alguien que no recibió ningún tipo de atención en esta fase. Los cuadrantes de la derecha corresponden a las fases o periodos patogénicos y postpatogénico, que van desde los cambios moleculares y tisulares, pasando por cuadros clínicos ostensibles de la enfermedad, hasta las complicaciones, invalidez y muerte. Sobrepasando el horizonte clínico, estarán todas las manifestaciones de la enfermedad. Las intervenciones en estas fases son cada vez más enérgicas, tecnificadas y especializadas, también más costosas pero con menores beneficios al paciente.

Inevitablemente, la serie de cambios conocidos como transición demográfica han traído como consecuencia, el predominio de enfermedades crónico degenerativas, entre ellas la diabetes. El creciente número de personas con diabetes hace necesarios servicios equitativos de diagnóstico, tratamiento y control de fácil y rápido acceso, cuyo costo no ocasione gastos que por ser elevados, puedan significar la ruina económica de los pacientes y sus familias, esto significa que las transiciones demográfica y epidemiológica, nos dejarán entre otros resultados, importantes cambios en el modelo de atención a la salud.

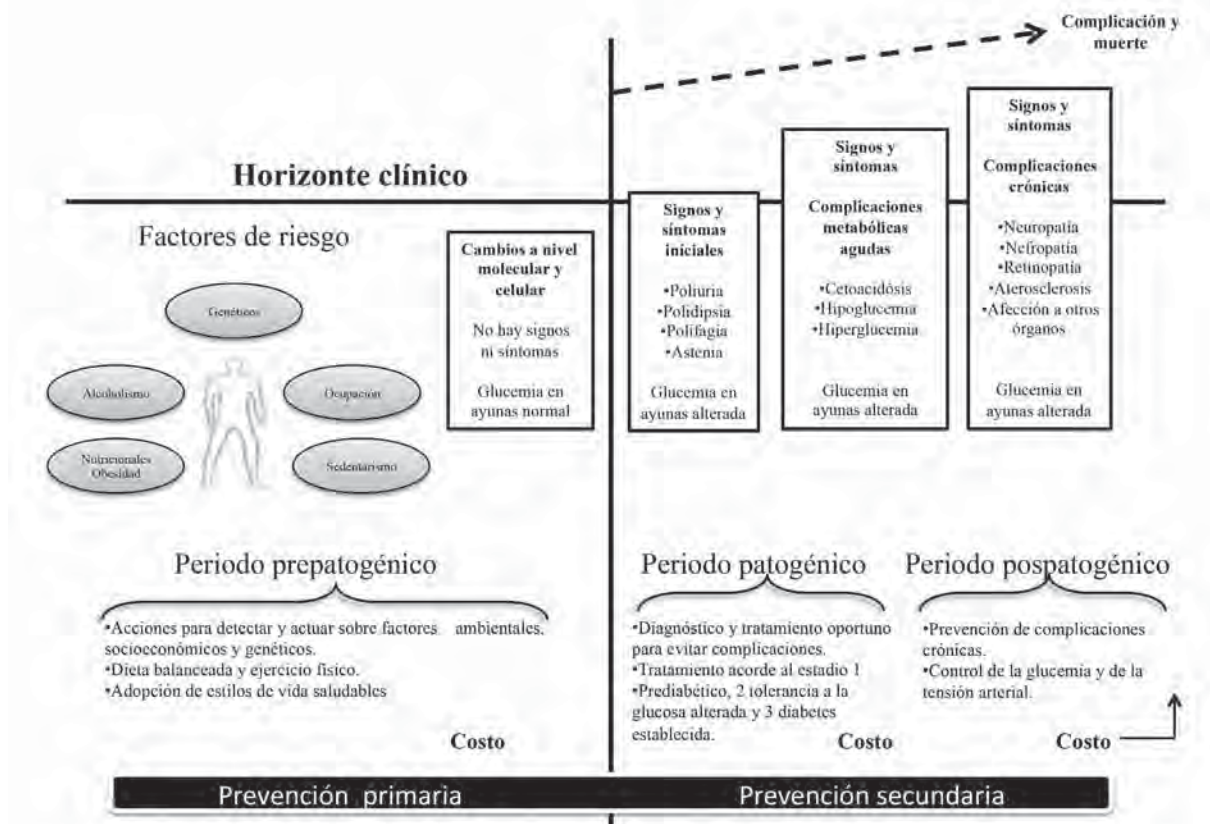


Figura 7-5. Esquema modificado de la historia natural de la diabetes.

La OMS reconoce la existencia de tendencias que socavan la respuesta de los sistemas de salud. Algunas de esas tendencias son:

- 1) una focalización desproporcionada en la atención terciaria especializada, a menudo conocida como hospital centrismo;
- 2) la fragmentación de los servicios, como resultado de la multiplicación de programas y proyectos;
- 3) la mercantilización generalizada de la atención en los sistemas sanitarios no regulados.

Relacionando éstas tendencias con el tema que nos ocupa, tenemos que la elevación de la prevalencia, la incidencia y la mortalidad, así como también la mayor magnitud de las complicaciones crónicas, como causa de sufri-

miento personal y colectivo, han tenido como consecuencia que en EU y Europa, desde la década de los años de 1970, el control de la diabetes ha cambiado y de ser una enfermedad poco frecuente, que podían tratar especialistas en hospitales de tercer nivel, en la actualidad se trata de un problema cuyo manejo corresponde a médicos generales, sin embargo los esfuerzos por revertir este modelo en nuestro país, se viene dando apenas durante la última década. Mejorar la calidad del control de la diabetes en todos los niveles, sobre todo en la atención primaria, se ha convertido en un reto y en la oportunidad para reducir el efecto de las complicaciones agudas y crónicas, los costos directos e indirectos por la enfermedad y mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes.



En el escenario de la formación médica y en general del personal de salud en todas las disciplinas, el análisis del costo de la atención debe estar presente, no sólo como un tema de reflexión sino de acción, pues como se ha visto a lo largo de este capítulo, sus costos se elevan constantemente y se hacen inalcanzables. Hoy en día los médicos y los responsables de tomar decisiones en materia de salud, se encuentran con que muchas veces tienen que actuar en función de variables económicas.

En particular, la atención a las personas con diabetes tiene altos costos directos e indirectos, que se agravan más cuando se carece de cobertura de servicios eficientes y eficaces en salud. Estos costos se incrementarán dado el mayor número de enfermos que traen consigo las transiciones demográfica y epidemiológica.

La situación descrita es propicia para buscar mejores alternativas para el tratamiento de las personas con diabetes, en este escenario, los estudios sobre costos de la atención son fundamentales para atraer mayores recursos y aprovecharlos de manera más eficiente y efectiva. La experiencia mundial orienta hacia el impulso de la promoción de la salud, el diagnóstico y el tratamiento temprano, a partir de equipos multidisciplinarios de atención primaria, lo que ocasionará no sólo gastar menos, sino obtener mayores beneficios para los pacientes.

## Bibliografía

- Arredondo, A.; Parada, I. Tendencias en la generación y reproducción del conocimiento sobre evaluación económica y salud. *Revista Medica Chile*. 2001, 129, 925-934.
- Arredondo, A.; Zúñiga, A. Economic Consequences of Epidemiological Changes in Diabetes in Middle-Income Countries The Mexican case. *Diabetes Care* **2004**, 27, 104-109.
- Barcelo, A.; Aedo, C.; Rajpathak, S.; Robles, S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ*. **2003**, 81, 17-18.
- Collazo-Herrera, M.; Cárdenas-Rodríguez, J.; González-López, R.; Miyar-Abreu R. Galvez-González A.M.; Cosme-Casulo J. La economía de la salud: ¿debe ser de interés para el campo sanitario? *Pan Am J Public Health* **2002**, 12, 359-365.
- El costo de la diabetes en América. Simposio sobre economía y diabetes, São Paulo, Brasil, 27 septiembre 2004; Organizada por la Organización Panamericana de la Salud. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Declaration of the Americas.
- Enfermedades crónicas: Prevención y control en las Américas. Noticiero Mensual del Programa de Enfermedades Crónicas de la OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Vol. 2, No. 11, noviembre 2008. Editores: James Hospedales, Donna Eberwine Asistentes editoriales: Pilar Fano, Silvana Luciani, Angélica Pérez, Enrique Pérez-Flores, Suzanna Stephens.
- Enrique-Salazar, R.; Ramos-Ramos, R.; Ramírez-Muñoz, M.; Rivas-Vilchis, J.



- Cuentas en salud y estimación del gasto en medicamentos en México. *Rev Cienc Clín* **2002**, 3, 95-101.
- González-Pier, E.; Gutiérrez-Delgado, C.; Stevens, G.; Barraza-Lloréns, M.; Porrás-Condey, R.; Carvalho, N.; Lonchich, K.; Dias, R.H.; Kulkarni S.B.A.; Casey, A.; Murakami. Y.; Ezzati, M.; Salomon J.A. Definición de prioridades para las intervenciones de salud en el Sistema de Protección Social en Salud de México. *Salud Pública Mex.* **2007**, 49, S37-S52.
- Gutiérrez-Robledo, L. Morbilidad en la población mayor. El proceso de la transición epidemiológica. Ponencia presentada sobre el Envejecimiento Sociedad Mexicana de Demografía. México, 1993.
- Herman, W.H.; Hoerger, T.; Brandle, M.; Hicks, K.; Sorensen, S.; Zhang, P.; Hamman, R.F.; Ackermann, R.T.; Engelgau, M.M.; Ratner, R.E.; The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med.* **2005**, 142, 323-32.
- Khowaja, L.A.; Khuwaja A.K.; Cosgrove P. Cost of diabetes care in out-patient clinics of Karachi, Pakistan. *BMC Health Services Research* **2007**, 7, 189
- La Teoría de la Transición Demográfica (TTD). Planteamiento general de la TTD. Centro de Estudios Demográficos de Cataluña. <http://www.ced.uab.es>
- Lerma-Garber, I. Atención del paciente más allá del primer nivel de atención. *Salud Pública de México.* **2007**, 49, 99-103.
- Mataa, M.; Antoñanzasb, F.; Afallac, M.; Sanzc, P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit* **2002**, 16, 511-520
- McRae, I.; Butler J.; Sibthorpe, B.; Ruscoe, W.; Snow, J.; Rubiano, D.; Gardner, K. A cost effectiveness study of integrated care in health services delivery: a diabetes program in Australia. *BMC Health Services Research* **2008**, 8, 205
- Meléndez-Herrada, E.; Guadalupe-Sánchez, D.; Ramírez, M.; Cravioto, A. Cervantes, E. Diabetes mellitus: aspectos modernos de la problemática. *Rev Fac Med UNAM* **2007**, 50, 121-124.
- Molina, R.; Pinto, M.; Henderson, P.; Vieira, C. Health spending and financing: the current situation and trends. *Rev Panam Salud Publica* **2000**, 8, pp. 71-83
- Musgrove, P.; Fox-Rushby, J. Cost-Effectiveness Analysis for Priority Setting, en *Disease Control Priorities in Developing Countries*, 2a ed, ed, 2006, D.T. Jamison y colaboradores: 276. Publicado en (Disease Control Priorities Project. [www.dcp2.org](http://www.dcp2.org).
- Noticiero Mensual del Programa de Enfermedades Crónicas de la OPS/OMS (2008) Organización Panamericana de la Salud Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. 2(11).
- Novelo-de López, I. Situación epidemiológica y demográfica del adulto mayor en la última década. *Revista de Salud Pública y Nutrición.* 2003, ed esp 5.
- Organización Mundial de la Salud (2005). Informe sobre la salud en el mundo 2000.
- Organización Mundial de la Salud 2008. Informe sobre la salud en el mundo 2008: La atención primaria de salud, más necesaria que nunca. World Health

- Report, Organización Mundial de la Salud: Ginebra, Suiza. [http://www.who.int/whr/2008/08\\_report\\_es.pdf](http://www.who.int/whr/2008/08_report_es.pdf)
- Organización Mundial de la Salud. 2003 Capítulo 7. Sistemas de salud: principios para una atención integrada. Informe sobre la salud en el mundo Ginebra, Suiza.
- Palloni, A.; Peláez, M. Encuesta SABE. OPS. El proceso de envejecimiento en América Latina y el Caribe. <http://www.ssc.wisc.edu/sabe/docs/informeFinal%20EspaNoI%20noviembre%202004.pdf>
- Reviriego, J.; Gomis, R.; Marañés, J.P.; Ricart W.; Hudson, P.; Sacristan, J.A. Cost of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes in Spain and the cost-effectiveness of insulin lispro compared with regular human insulin in preventing severe hypoglycaemia. *Int J Clin Pract.* **2008**, 62, 1026–1032
- Reyes, S. Population Ageing in the Mexican Institute of Social Security: Health Policy and Economic Implications. México FUNSALUD/IMSS. **2001**, 143-155
- Rodríguez-Saldaña, J. Diabetes en el primer nivel de atención: un modelo alternativo de atención. Hacia un modelo eficiente de atención al paciente diabético en México. *Salud Pública de México*. 49a Edición Especial, XII Congreso de Investigación en Salud Public. **2007**, p. 96-98.
- Sanhueza-Muñoz, G. Análisis Costo Eficiencia y Costo Efectividad. Curso Políticas Públicas. Carrera de Administración Pública. Profesor FAEUSACH. 2007.
- Sarandría, R.; Augustovski, F. Comentario Editorial: Reflexiones acerca del uso de evaluaciones de costo-efectividad para la toma de decisiones sanitarias: a propósito de un caso. *Evid. actual. páct. ambul.* **2006**, 9, 66-67.
- Sen, A. La salud en el desarrollo. Discurso inaugural pronunciado por el ante la 52ª Asamblea Mundial de la Salud. 18 mayo 1999.
- Tejeiro, M. La (intratable) economía de la salud. Centro de Estudios Públicos de Argentina. 2006, <http://www.cep.org.ar/2006/la-intratable-economia-de-la-salud/>
- Uso del análisis de la eficacia en función del costo para establecer prioridades de salud. 2008, Fogarty International Center of the U.S. National Institutes of Health The World Bank World Health Organization Population Reference Bureau | Bill & Melinda Gates Foundation. Disease Control Priorities. [www.dcp2.org](http://www.dcp2.org).
- Veinticinco años de transmisión epidemiológica en México. La situación demográfica de México 1999, [www.conapo.gob.mx](http://www.conapo.gob.mx)
- Velarde-Jurado, E., Avila-Figueroa, C. Evaluación de la calidad de vida. Evaluación de la calidad de vida. *Salud Publica Mex* **2002**, 44, 349-361.
- Velázquez, G. Farmacoeconomía: ¿evaluación científica o estrategia comercial?" *Rev Panam Salud Publica.* **1999**, 5, pp. 54-57
- Vera-Bolaños, M. Revision critica a la teoría de la transición epidemiológica. *Papeles de Población* **2000**, 25, 179-206.
- Warren, H.; Collazo-Herrera, Manuel. Costos del diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus en diferentes países del mundo. Enfoque actual. *Rev. Cubana Endocrinol.* **1998**, 9, 212-20.
- Woehl, A.; Evans, M.; Tetlow, A.; McEwan, P. Evaluation of the cost effectiveness

of exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled type 2 diabetes in the United Kingdom. *Cardiovasc Diabetol.* **2008**, 7, 24.

Zurita, B.; Lozano, R.; Ramírez, T.; Torres, J. L. Desigualdad e inequidad en salud. Caleidoscopio de la salud. *Fundación Mexicana para la Salud A. C.*, 2003

---

## Diabetes: definición, clasificación y diagnóstico

---

Pablo Manuel RAZGADO SALDAÑA

**L**A ALTA INCIDENCIA, prevalencia y mortalidad de la diabetes son un grave problema de Salud Pública en la actualidad para México y se espera que en el futuro se agrave por su asociación con factores de riesgo como: la actual epidemia de obesidad, los estilos de vida que promueven la inactividad física, la ingesta de alimentos industrializados, y el síndrome metabólico. Aunado a condiciones como la ausencia de educación para la salud, particularmente la educación en diabetes para la población ya diagnosticada. Se analizan las bases de su clasificación y diagnóstico, identificando a que el tratamiento se fundamenta en razonar la fisiopatología de la diabetes, con el fin de individualizarlo y se ofrece un panorama de su cuadro clínico y de evidencias que apuntan a que las bases de su tratamiento aún revelan relaciones insospechadas e hipótesis novedosas.

### Introducción

Las células de los seres vivos con un alto grado de complejidad como los mamíferos, han desarrollado sistemas metabólicos, que aseguren el suministro constante de energía para los órganos, destacando entre estos: el cerebro, el corazón y los riñones a los que se les denomina como órganos vitales. Ésto se logra almacenando energía en el proceso de nutrición y liberando dicha energía durante los periodos de ayuno.

La actividad muscular, el metabolismo basal y los múltiples procesos metabólicos que mantienen la homeostasis y preservan la vida, requieren de moléculas liberadoras de energía química que se encuentren disponibles en forma constante. El metabolismo del cerebro, consume del 20 al 25% de la tasa metabólica basal en un cuerpo humano adulto, esto está muy por arriba del 8 al 10% a lo observado en otras especies de primates, y es más del 3 al 5% atribuido a otras especies de mamíferos no-primates. En relación a otras especies de primates, poseemos menor masa muscular y niveles comparativamente altos de adiposidad.

Estos niveles elevados de grasa corporal y niveles reducidos de masa muscular permiten a los infantes humanos, adaptar el crecimiento de sus grandes cerebros de dos importantes formas:

- a) poseyendo un suministro constante de energía almacenada y
- b) reduciendo los costos totales del gasto de energía del resto del cuerpo.

Esto implicó cambios evolutivos en las especies, con el fin de regular el almacenamiento de las moléculas de alta energía en los periodos de suficiencia alimentaria y la liberación de estos sustratos desde los sitios de almacenamiento durante los periodos de ayuno.

Sin embargo hay ciertas limitaciones y restricciones bioquímicas que también han evolucionado, la más importante de estas restricciones es la necesidad de que la glucosa esté constantemente disponible en el torrente sanguíneo, ya que el SNC es extremadamente exclusivo en su metabolismo, excepto en circunstancias fuera de lo común, tiene necesidad absoluta de la glucosa para satisfacer sus demandas de energía. La disponibilidad de glucosa está asegurada por:

- 1) la gluconeogénesis y
- 2) la inhibición de la utilización de glucosa en aquellos tejidos que pueden satisfacer sus necesidades energéticas consumiendo otros sustratos, principalmente ácidos grasos y cuerpos cetónicos.

Cuando todos los nutrimentos han sido digeridos y absorbidos el organismo mantiene la homeostasis, movilizándolo y metabolizando los nutrimentos almacenados. Esta transformación es controlada de manera importante por las

hormonas y por el sistema nervioso central, además interviene el hígado para regularizar la producción de glucosa. La señal principal en este proceso es la concentración plasmática de glucosa, descrito en forma simple; la principal hormona que tiende a disminuir la concentración sérica de glucosa, es la insulina, promoviendo el almacenamiento de sustratos energéticos, (por ejemplo el glucógeno hepático, los triacilglicéridos y las proteínas).

La insulina es la hormona más importante en la coordinación del aprovechamiento de un sustrato en el ciclo de alimentación - ayuno. Durante el ayuno la disminución de los niveles de glucosa en sangre, desencadenan la liberación de hormonas que antagonizan los efectos de la insulina, básicamente iniciando procesos catabólicos, produciendo por tanto degradación del glucógeno, la gluconeogénesis, la lipólisis, la cetogénesis hepática y la disminución en la síntesis y el aumento en la degradación de las proteínas. Dando como resultado la elevación de los niveles de glucosa en sangre, la cual queda disponible como combustible para otros tejidos, fundamentalmente el nervioso.

El páncreas es el sitio donde se produce la insulina, almacenada en las células  $\beta$ , la insulina es un polipéptido, que se sintetiza como una preprohormona que posteriormente en el retículo endoplásmico rugoso, se transforma en una prohormona denominada proinsulina, en la cual posee una región denominada péptido C o péptido de conexión. La determinación del cual sirve, para evaluar la producción endógena de insulina (lo cual tiene una gran aplicación en el diagnóstico), debido a que la insulina es rápidamente metabolizada por el hígado. Siendo la glucosa el estímulo fisiológico predominante para la secreción de insulina, la cual es también estimulada por aminoácidos, (tales como, la arginina,

lisina y leucina), hormonas GIP (péptido insulinótrofo dependiente de la glucosa) la colecistoquinina, el péptido afín al glucagón (GLP-1), la adrenalina y neurotransmisores como la acetilcolina.

En un ciclo de 24 horas sin ayuno prolongado, se presentan dos estados en los que se lleva a cabo la secreción de insulina, uno definido como postabsortivo o postprandial en el que se presentan niveles elevados de insulina, el cual comprende dos fases: la primera fase caracterizada por una gran liberación de insulina, con una duración de alrededor de 30 minutos, seguida por una segunda fase de secreción insulínica sostenida, relacionada con la hiperglucemia postprandial con una duración aproximada de 1 a 2 horas.

El segundo estado, denominado de secreción basal, que se da durante el ayuno. En donde la insulina es secretada en forma de pulsaciones oscilatorias con una periodicidad de 11 a 14 minutos, la evidencia señala que éste es un factor importante para regular la producción hepática de glucosa.

Destacando que la alteración del mecanismo de secreción de insulina, junto a la resistencia a la insulina, son dos de los factores propuestos para el desarrollo de diabetes tipo 2. Y la ausencia de insulina es la base de la diabetes tipo 1, que son las dos variedades con mayor prevalencia. (Véase posteriormente), teniendo ambas en común la hiperglucemia, la cual origina uno de los mecanismos base de las complicaciones de la diabetes, denominado glucotoxicidad, originado por la condensación de azúcares reductores con grupos épsilon - amino de la lisina en las proteínas.

En el humano la vida media de la insulina en la circulación, es de casi cinco minutos. *Ibíd.* El 80% de la insulina secretada se degrada en condiciones normales por hígado y riñones.

Los tejidos en función a su respuesta a

la insulina, se han dividido en dos grandes grupos:

- 1) Los tejidos insulino dependientes como el músculo en sus tres tipos (estriado, liso y cardiaco), al tejido adiposo, leucocitos, glándula mamaria lactante, y a la hipófisis
- 2) Los tejidos no insulino dependientes tales como el nervioso, la mucosa intestinal, el cristalino, el endotelio y las propias células  $\beta$  del páncreas.

La base de esta diferente sensibilidad a la acción de la insulina, se relaciona con la presencia de transportadores de hexosas denominados GLUT (abreviatura de glucotransportadores) todos ellos son proteínas, seguidas del número que le corresponde. Su estructura proteínica y su secuencia de aminoácidos es semejante, sin embargo su origen deriva de un gen separado y su distribución en los tejidos es específica. Destaca el papel del GLUT - 4 que se localiza en el tejido adiposo, músculo esquelético y músculo cardiaco, ya que es un transportador de glucosa sensible a la insulina. Lo cual implica que al no haber insulina o defectos en su acción, éstos tejidos no captarán glucosa, tal como se da en la fase de ayuno, quedando la glucosa disponible para los denominados tejidos no insulino dependientes, en particular el sistema nervioso central.

Dado que la concentración de glucosa intracelular es baja, se requiere de la activación de los procesos, iniciados por la insulina, del transporte de glucosa a través de las membranas celulares. En particular de los tejidos denominados insulino dependientes, entre los cuales destaca el músculo esquelético (por su masa) y el tejido adiposo.

Para que la glucosa sea metabolizada en estos tejidos, el paso limitante es su fosforilación, y su transporte, mediante difusión

facilitada mediada por un acarreador, en este caso el transportador de glucosa GLUT - 4. Cerca del 50% de la glucosa captada por el músculo es oxidada, el 35% se almacena como glucógeno y el 15% es liberado como lactato y alanina.

Para que se inicie la acción de la insulina, se requiere su unión a un receptor específico denominado receptor de insulina (éste receptor pertenece a la familia de cinasas receptoras activadas por ligando), en la membrana de las células blanco.

Lo cual se puede dividir en las siguientes etapas:

- 1) Produciendo un cambio conformacional en el receptor, activando la tirosina cinasa de la porción intracelular del receptor.
- 2) El receptor de insulina activado fosforila sustratos intracelulares como el sustrato 1 del receptor de insulina (IRS - 1), sustrato 2 del receptor de insulina (IRS - 2) y las moléculas que interactúan con dicho sustrato. Iniciando la cascada de fosforilaciones y desfosforilaciones en los residuos de serina, cuyas acciones producen la activación de moléculas intracelulares tales como GTPasas, proteincinasas y lípido cinasas, en donde destaca la activación de dos vías de señalización:
  - a) la enzima cinasa de proteína activada por mitógenos (MAP) y
  - b) la vía regulada por la fosfoinositida (PI) 3 - cinasa, que genera derivados del inositol que actúan como segundos mensajeros. Y acciones sobre las enzimas para la glucogenogénesis, lipogénesis, proteogénesis y la acción de la insulina sobre la expresión génica y el crecimiento celular.

3) Transporte de glucosa, aumentando su captación, favoreciendo el movimiento de transportadores de glucosa por ejemplo el Glut - 4 en músculo y tejido adiposo.

Cuando los niveles de glucosa o insulina son elevados, se presenta un fenómeno denominado “regulación a la baja”, caracterizado por una disminución en el número de receptores a la insulina, que se considera interviene en la génesis de la resistencia a la insulina.

La célula hepática representa una excepción a este esquema. La insulina no promueve la difusión facilitada de la glucosa hacia los hepatocitos, pero aumenta de manera indirecta el flujo neto de entrada, por medio de la conversión de la glucosa intracelular en glucosa 6 - fosfato a través de la acción de la glucocinasa, que es una enzima inducida por la insulina. Esta rápida fosforilación mantiene muy baja la concentración de glucosa libre en el hepatocito, de manera que se favorece la entrada por difusión simple a favor de un gradiente de concentración.

En función del tiempo, las acciones de la insulina se dividen en rápidas, intermedias y tardías.

- **Rápidas** (segundos): Transporte aumentado de glucosa, aminoácidos y  $K^+$  en células sensibles a la insulina.
- **Intermedias** (minutos): Estimulación de la síntesis proteínica, inhibición de la degradación proteínica, activación de la glucógeno sintasa y de enzimas glucolíticas, inhibición de la fosforilasa y de enzimas gluconeogénicas.
- **Retardadas** (horas): Incremento en mRNA para enzimas lipogénicas y otras.

Estas complejas acciones de la insulina en diferentes tejidos, producen finalmente que



en condiciones estandarizadas, se mantenga el nivel de glucemia en ayuno en el rango de 70 a 100 mg/dL. Para individuos considerados sanos, en las diferentes poblaciones del mundo, la importancia de ésta consideración se debe, a que el parámetro para definir los distintos tipos de diabetes, tienen como base común el que los valores de glucemia se encuentren fuera de este rango “normal” tanto en valores de ayuno, habitualmente de 8 horas, como a lo largo de periodos de tiempo variables, posteriores a la ingesta de alimentos, de 30 minutos a 3 horas es lo más usual, o las denominadas “cargas” de glucosa, siendo las más utilizadas en la actualidad las que administran dosis de 50 g, 75g o 100 g de glucosa anhidra por vía oral. (Véase posteriormente los criterios diagnósticos).

Se postula una relación entre la hiperglucemia con la presencia de trastornos, que son el origen de las complicaciones y mortalidad relacionada con la diabetes, destacando que aún desde el denominado rango de valores normales, se presenta una asociación estadística con las enfermedades cardiovasculares, estas últimas con una elevada morbilidad y la mortalidad, entre la población diabética, aún mayor que las propias complicaciones específicas de la diabetes.

Siendo que los valores aceptados como normales en la actualidad (70 a 100 mg/dL), se eligieron en base a la relación de los valores de glucemia, con las denominadas complicaciones microvasculares, en particular con la retinopatía.

Dado que la diabetes tipo 2 está siendo cada vez más frecuente en individuos que se encuentran en la tercera a quinta década de la vida, son necesarios métodos más tempranos de identificación en adultos jóvenes que están en riesgo. Existiendo evidencia, en estudios multivariados, la asociación de la glucemia,

aún con valores dentro del rango normal, con un aumento significativo y progresivo en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, cuando se combinan con los valores de triacilglicéridos y el índice de masa corporal. Lo cual implica acciones de la insulina, relacionadas a la obesidad y al metabolismo de los lípidos.

La teoría de un gen “ahorrador” o gen “diabetogénico” postula que aquellos individuos, que durante los periodos de ingesta de alimentos, almacenaban con más facilidad grasa, como una reserva, para ser utilizada como fuente de energía durante los periodos prolongados de ayuno, en épocas donde el hombre no contaba con fuentes de alimentos en forma regular, ni se conocían formas eficaces de almacenarlos, tendrían una ventaja sobre otros humanos para sobrevivir. Una derivación de esta teoría pretende explicar la relación de la desnutrición infantil intrauterina, básicamente proteica, con una elevada incidencia en la vida adulta, de entre otros trastornos; la diabetes, el denominado síndrome de resistencia a la insulina, y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Lo cual sugiere una relación de la genética con el medio ambiente.

En donde debido al corto periodo de tiempo en que la diabetes se ha incrementado en la población del mundo, se cree que son los cambios en los factores del medio ambiente los más relevantes para este ascenso y no los cambios en un entorno genético relativamente estable. En 1 200 000 generaciones del ser humano el genoma ha sido siempre el mismo y sólo en 2 - 3 generaciones son abundancia energética y modificación de hábitos de vida, se ha producido el cambio en dieta, actividad física y prevalencia de enfermedades crónicas. En donde este gen “ahorrador” al combinarse con estilos de vida sedentarios e hipercalóricos, contribuiría al desarrollo de la diabetes y de la obesidad.

Por otra parte existe evidencia epidemiológica de una relación de la denominada epidemia mundial de diabetes, con los cambios en los hábitos alimenticios tradicionales en ciertas poblaciones que adoptan la denominada dieta occidental. Habiéndose demostrado una relación directa con la aparición de diabetes tipo 2, con la ingesta de ácidos grasos trans (grasa que se encuentra principalmente en alimentos industrializados que han sido sometidos a hidrogenación como en los pasteles horneados, hamburguesas y las papas fritas) así como con las bebidas endulzadas con azúcar (refrescos) y una relación inversa con la ingestión de ácidos grasos poliinsaturados, postulándose que la sustitución de ácidos grasos poliinsaturados no hidrogenados por ácidos grasos trans en la dieta, es probable que reduzcan sustancialmente el riesgo de diabetes tipo 2.

El predominio de sobrepeso y obesidad es muy elevado en muchos países, hay aproximadamente 250 millones de adultos obesos y muchos de ellos viven en países subdesarrollados, donde la obesidad se vuelve prevalente conviviendo con las enfermedades infecciosas y la desnutrición, se requiere un abordaje intenso de la obesidad, ya que frecuentemente se encuentra asociada a la pobreza, desnutrición fetal y durante la niñez.

Se ha establecido que los riesgos a la salud relacionados con la obesidad están particularmente asociados con los depósitos de grasa visceral, la cual a diferencia de la grasa subcutánea se le atribuye una mayor capacidad lipolítica, liberar en forma tónica ácidos grasos libres, hacia la circulación portal, exponiendo al hígado a hiperlipacidemia, causando incremento de la producción hepática de glucosa y disminuyendo la depuración hepática de insulina. El incremento en grasa visceral se ha relacionado con eventos aterotrombóticos (vía elevación del factor inhibidor de la trombólisis

PAI - 1) con elevación de la secreción diurna de cortisol, así como manifestaciones clínicas del síndrome metabólico, insulinoresistencia, enfermedad cardiovascular y ciertos tipos de cáncer y en las mujeres con sobrepeso en edad fértil, la presencia de síndrome de ovarios poliquísticos.

### **Definición de diabetes**

Definir, clasificar y cuantificar implica haber llegado a un conocimiento del fenómeno que se aborda, en medicina las clasificaciones se forman, partiendo de un conocimiento empírico elemental, tal como la descripción de los signos y los síntomas que diferencian dos entidades nosológicas, a este nivel elemental del conocimiento, corresponde el haber dividido la diabetes caracterizada por la poliuria en dos entidades diferentes, en base al sabor semejante a la miel en la orina de los pacientes diabéticos, la denominada diabetes insípida (fundamentalmente relacionada con la deficiencia de la hormona antidiurética) y la diabetes. Esta descripción no atiende a los fenómenos causales, que cuando se determinan, mediante los diversos métodos que emplea la ciencia para llegar a establecer leyes, basándose las clasificaciones en los aspectos etiológicos. Estas descripciones basadas en los signos y síntomas, sin atender a las causas, integran los denominados síndromes en Medicina. De ahí las distintas manifestaciones clínicas de la diabetes se integraron bajo la denominación de “síndrome diabetes mellitus”. En relación a la diabetes prácticamente es en los últimos 200 años de la historia de la ciencia, las diversas clasificaciones de la diabetes se basan en aspectos descriptivos de la práctica clínica, (por ejemplo: diabetes juvenil vs diabetes del adulto; diabetes mellitus tipo I insulinodependiente vs diabetes mellitus tipo II no insulinodependiente), destacando

otra particularidad del “síndrome diabetes mellitus” que se integra como parte de otro grupo de afecciones denominado “síndrome metabólico”, por tener una etiología, así como un comportamiento epidemiológico común.

Por tanto es un concepto clínico, en el que pueden incluirse entidades patológicas distintas con factores de riesgo comunes. El síndrome metabólico es una constelación de factores de riesgo metabólico asociado a un incremento del riesgo para diabetes tipo 2 y a enfermedad cardiovascular. El Programa Nacional de Educación en colesterol 3er. Panel de Tratamiento de Adultos (NECP ATP III), lo definió mediante un consenso y para su diagnóstico se requiere de al menos tres de los siguientes criterios:

- Glucemia basal mayor a 110 mg/dL,
- Obesidad visceral (perímetro de cintura mayor a 88 cm. en las mujeres y 102 cm. en los hombres),
- Hipertensión cifras mayores a 130/85 mmHg, hipertrigliceridemia mayor a 150 mg/dL y baja concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (HDL) menor a 40 mg/dL.

Si bien existen otros consensos como el de la OMS del año 1999 que además incluye:

- a) Tener al menos uno de los siguientes requisitos. Alteración de la glucemia (hiperglucemia de ayuno, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus). Resistencia a la insulina demostrada por una captación de glucosa en el cuartil más bajo de la población, bajo condiciones de hiperinsulinemia-euglucemia (clamp).
- b) Y tener además la presencia de 2 problemas clínicos de los ya citados por el NECTP ATP III en relación a hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, colesterol HDL disminuido tales como: la obesidad abdominal clasificada como relación cintura/cadera > 0.9 en hombres y 0.85 en mujeres y/o IMC > de 30 kg/m<sup>2</sup> microalbuminuria ≥ 30 mg/d de creatinina en muestra aislada de orina.

Dentro de las alteraciones descritas en este síndrome se encuentran: obesidad visceral, hipertensión arterial, hiperuricemia, esteatosis hepática, hiperfibrinogenemia, alteraciones en la coagulación, hiperhomocistinemia, inflamación crónica, y disfunción endotelial. (Tabla 8-1).

**Tabla 8-1. Criterios diagnósticos del síndrome Metabólico de acuerdo al Programa Nacional de Colesterol, Tercer Panel de Tratamiento del Adulto ATP III. La presencia de 3 o más de las siguientes condiciones.**

Obesidad abdominal	Circunferencia de la cintura > 90 cm. en los hombres (modificada) > 80 cm. en las mujeres. (modificada)
Triacilglicéridos	≥ 150 mg/dL
Colesterol HDL	< 40 mg/dL o < 1.03 mmol/L en hombres < 50 mg/dL o < 1.4 mmol/L en mujeres
Presion arterial	≥ 130/85 mm/Hg
Glucemia en ayuno	≥ 110 mg/dL o 6.1 mmol/L >100 (ADA)

Posteriormente la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en el 2007, introdujo una definición pediátrica para el síndrome metabólico; un individuo con una edad entre los 10 y 15 años cuenta con síndrome metabólico, si presenta adiposidad central y al menos dos de los siguientes criterios:

- 1) Triacilglicéridos mayores o iguales a 150 mg/dL (1.7 mmol/L),
- 2) Colesterol HDL < 40 m/dL (1.03 mmol/L),
- 3) Presión sanguínea sistólica  $\geq$  a 130 mmHg o presión sanguínea diastólica  $\geq$  85 mm Hg, glucosa plasmática en ayuno  $\geq$  100 mg/dL (5.6 mmol/L) o con diagnóstico previo de diabetes tipo 2.

La definición provee un estándar para comparar resultados de investigaciones y prevalencia en diversas poblaciones, existiendo evidencia que los adolescentes México-americanos tienen la más alta prevalencia del síndrome (7.1%) en los E. U.

Cabe citar que la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994 Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes en la atención primaria, fue modificada en el año 2010, para quedar como NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. El término *mellitus* (meli-. Forma del gr. *meli* o *mélitos* o del lat. *mel*, *mellis* ambos con la significación de miel), se agrega para diferenciarla de la diabetes insípida, la cual forma parte de otro síndrome.

El conocimiento de las “causas” de la diabetes, tiene implicaciones de enorme importancia para la clasificación y la selección del tratamiento de los individuos afectados, sirva un ejemplo para ilustrar se relevancia, suponga a un adolescente afectado por una

variedad de diabetes con tendencia a la cetosis, clasificada antiguamente como la “diabetes juvenil” o “insulinodependiente” que alcanza la mayoría de edad, es decir ya es un adulto, una inferencia errónea (derivada en gran medida por desconocimiento) emanada de esta nomenclatura, llevaría a cambiar los medicamentos “juveniles” (insulina), por medicamentos para “adulto” (hipoglucemiantes orales).

Por asombroso que parezca, hemos tenidos la experiencia de conocer pacientes que han sufrido las consecuencias de este tipo de errores. Al omitir la patogénesis del trastorno en cada uno de los individuos afectados por este síndrome, no se logra tratar eficazmente cada caso. En un ambiente en que la diabetes es atendida por una gran gama de individuos, desde profesionales de la salud, hasta por comerciantes en un mostrador, pasando por una variedad de rituales, encantamientos y hechizos, aplicados por charlatanes de todo tipo, publicitados en periódicos, televisión y con un gran número de páginas en Internet, no es de extrañar que incluso los descubrimientos científicos de las “causas” de la diabetes, se ajusten a teorías inaceptables por la comunidad científica, como por ejemplo denominar a las variedades de la diabetes tipo 1 como diabetes ying, y a la diabetes tipo 2 como diabetes yang, con la consecuente aplicación de una gama de tratamientos que sería imposible describir, por su monumental variedad, destacando que tienen una enorme repercusión en el deterioro de la calidad de vida y en dinero invertido para el tratamiento de la enfermedad.

Aunado a personas con diabetes que reciben tanto un diagnóstico y un tratamiento farmacológico adecuado, y sin embargo al no contar con una eficaz asesoría en el control de la enfermedad, buscan “curas mágicas” alejadas de la evidencia científica disponible,

ésto último lo señalamos con el fin de hacer relevante el papel que desempeña la educación en diabetes, para lograr el “autocontrol” de la diabetes, por parte del paciente y su familia, con el fin de lograr modificaciones en el estilo de vida y niveles de conocimientos adecuados, para evitar el desarrollo de complicaciones, que son la causa primordial de alto costo social de la diabetes. (Véase más adelante), ya que al ser una enfermedad crónica no sólo tiene repercusiones en el área biológica, incluye además aspectos psicológicos, sociales, laborales y económicos.

Ya que la explicación científica de la diabetes, obliga a establecer relaciones entre causa y efecto. Al profundizar el conocimiento sobre las “causas” de la diabetes se crean las condiciones para desarrollar una clasificación etiológica, es por ello que prácticamente hasta 1979, es cuando se establece la clasificación vigente. Y se dan las bases para establecer los criterios para su diagnóstico, los cuales a la fecha han sufrido modificaciones y son motivo de análisis. Permaneciendo aún una mezcla de criterios clínicos y etiológicos para su clasificación.

La asociación americana de diabetes define a la diabetes, como el grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por hiperglucemia, la cual resulta de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o en ambas. Siendo que la hiperglucemia crónica se asocia a daño a largo plazo, disfunción y falla de varios órganos, principalmente de los ojos, riñones, nervios, corazón y grandes vasos.

Para la Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de la diabetes se define como: Diabetes, a la enfermedad sistémica, crónico - degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales y que se

caracteriza por hiperglucemia crónica, debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta el metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas.

### **Clasificación de la diabetes y otras categorías de la regulación de la glucosa**

La *American Diabetes Association* (ADA) propone que clasificar a un individuo como diabético puede variar, en función de las circunstancias presentes en el momento del diagnóstico y que muchos de los individuos diabéticos no encajan fácilmente en una sola clase. Pone como ejemplo una persona clasificada con diabetes gestacional, la cual posterior al alumbramiento puede requerir que se le siga administrando insulina y entonces ser diagnosticada como diabética tipo 2. Además recomienda que por tanto, igualmente para el paciente que para el clínico, es menos importante la etiqueta de su inclusión etiológica en un tipo formal de diabetes, que el entender la patogénesis de su hiperglucemia para tratarla eficazmente.

Además de ofrecer una conveniente y actualizada atención al paciente diabético, hay otras razones importantes para tener un conocimiento completo de las bases de la clasificación de la diabetes, tales como los costos en seguros de vida y la posible limitación para ser aceptada para realizar ciertas actividades o empleos en algunos países, para la persona diagnosticada como diabética, (v. gr., limitación para conducir ciertos vehículos en los E.U.A.) Y la posibilidad de diagnosticar y clasificar en forma errónea a los pacientes, desde diagnosticar como diabético a un paciente que no llene los criterios de diagnóstico, o por ejemplo diagnosticar como diabético tipo 1 a un paciente con diabetes



secundaria a hipertiroidismo. Ocasionalmente un manejo clínico inadecuado, efectos psicológicos negativos y un subóptimo empleo de recursos.

Otra razón es que los tratamientos médicos de la diabetes, cada vez se encuentran más enfocados a variedades específicas de diabetes y en aspectos fisiopatológicos del estado diabético, como la resistencia a la insulina, deficiencia en la secreción de insulina, incremento en la producción hepática de glucosa o la terapia génica. Es cada vez más importante diagnosticar a los pacientes con precisión, con la variedad correcta de diabetes, para iniciar terapias que sean concordantes con el defecto subyacente, en el caso de la diabetes tipo 1, el diagnóstico y tratamientos tempranos puede llevar a una disminución de las complicaciones microvasculares y a prolongar la producción de insulina endógena, así como el reconocimiento temprano de la alteración en la tolerancia a la glucosa en ayuno, puede retardar o evitar el desarrollo de una diabetes tipo 2, los proveedores de cuidados a la salud deben esforzarse para diagnosticar con precisión las anomalías en la glucosa, para proporcionar a sus pacientes una mayor oportunidad, de una respuesta positiva al tratamiento y continuar con buena salud. La clasificación de la diabetes que actualmente recomienda la ADA (2012) y que en lo general es equivalente a la clasificación CIE-10 de la OMS, base de la Norma Oficial Mexicana, incluye de manera general los siguientes tipos:

**I)** Tipo 1 (destrucción de las células  $\beta$  que habitualmente provoca insuficiencia absoluta de insulina)

**A)** Autoinmunitaria

**B)** Idiopática

**II)** Tipo 2 (puede variar de una forma en la que predomina la resistencia a la insulina, con insuficiencia relativa de insulina a un defecto predominantemente de la secreción con resistencia a la insulina)

Diabetes tipo 2 en niños.

**III.** Otros tipos específicos

**A)** Defectos genéticos de la función de las células  $\beta$ .

**a)** Defectos genéticos en la función de la célula  $\beta$ .

**i)** Diabetes del adulto de inicio en la juventud. (MODY Maturity-onset Diabetes of the Young) Se han identificado 6 loci genéticos en diferentes cromosomas (MODY 1 al MODY 6).

**ii)** También puede presentarse con mutaciones en el ADN mitocondrial

**B)** Defectos genéticos de la acción de la insulina

**a)** Incluye la antiguamente denominada resistencia a la insulina tipo A, leprecaunismo, Síndrome de Rabson - Mendenhall y diabetes lipoatrófica.

**C)** Enfermedades del páncreas exocrino

**a)** Incluye a la pancreatitis, trauma, neoplasias, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreopatía fibrocalculosa, y pancreatectomía.

**D)** Endocrinopatías

**a)** Acromegalia, aldosteronoma, síndrome de Cushing, glucagonoma, hipertiroidismo, feocromocitoma, somatostatina.

**E)** Inducida por fármacos o sustancias químicas

**F) Infecciones**

a) Rubeola congénita y algunos otros virus se han implicado.

**G) Formas infrecuentes de mediación inmunitaria**

a) Síndrome del hombre rígido y anticuerpos contra el receptor de insulina (denominada antiguamente resistencia a la insulina tipo B)

**H) Otros síndromes genéticos que en ocasiones se asocian a diabetes.**

a) Incluyen al síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, Ataxia de Friedreich, enfermedad de Huntington, síndrome de Laurence\_ Moon - Biedl, Distrofia Miótonica, Porfiria y Síndrome de Prader Willi.

**IV) Diabetes gestacional.**

Aunque en algunos textos se comienza a referir a la categoría III (otros tipos específicos) como diabetes tipo 3 y a la diabetes gestacional como tipo 4, ésta es una extrapolación que no se basa en ningún consenso.

**Diabetes tipo 1**

Distinguimos dos formas, la 1A corresponde tan sólo del 5 al 10% de las personas con diabetes. Previamente conocida bajo diferentes denominaciones. (Diabetes mellitus insulino dependiente DIABETESID, diabetes juvenil, diabetes tipo I) resulta de la destrucción autoinmune mediada por células, de las células  $\beta$  del páncreas.

Los marcadores de esta destrucción son los autoanticuerpos anti-células de los islotes (ICA), autoanticuerpos anti-insulina (IAA), autoanticuerpos anti-decarboxilasa del ácido glutámico ( $GAD_{65}$ ) y los autoanticuerpos anti - tirosina fosfatasa IA - 2 y IA - 2 $\beta$ , en

su mayoría presentes en el 85% a 90% de los individuos cuando la hiperglucemia es detectada por primera vez. Además, esta forma de diabetes presenta una fuerte asociación con el sistema HLA (Human Leucocyte Antigens), con una vinculación a los genes de DQA y B, y es influida también por los genes DRB, de forma que los alelos HLA-DR/DQ pueden simultáneamente ser protectores o predisponentes a la enfermedad. Del mismo modo, la tasa de destrucción es muy variable, rápida unas veces (principalmente los infantes y los niños) y lento en otros (por lo general adultos, en los que se denomina diabetes tipo LADA). Algunos pacientes particularmente los niños y adolescentes, pueden presentar cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad, en otros pueden presentar modesta hiperglucemia en ayuno, pero puede cambiar rápidamente a severa hiperglucemia, e incluso a cetoacidosis en presencia de una infección u otro estrés; y algunos aún pueden conservar una secreción residual de insulina (generalmente adultos), que les previene de una cetosis durante muchos años. Obviamente, en esta forma de diabetes los individuos necesitan de la insulina para sobrevivir, y persiste en ellos siempre el riesgo de cetoacidosis. En las etapas tardías de la enfermedad o no hay secreción de insulina o ésta es escasísima, como puede comprobarse por los muy bajos o indetectables niveles de péptido C. Esta diabetes autoinmune comúnmente ocurre en la niñez y adolescencia, pero puede ocurrir a cualquier edad, incluso en la 8ª y 9ª décadas de la vida. La destrucción autoinmune de las células tiene predisposiciones genéticas múltiples y también se relaciona con factores medioambientales aún no bien definidos. Si bien los pacientes raramente son obesos, cuando presentan diabetes tipo 1, la presencia de obesidad no es incompatible



con el diagnóstico, los pacientes afectados son proclives a padecer otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, el vitiligo, la enfermedad de Addison o la anemia perniciosa.

En la diabetes tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult) se presenta un trastorno autoinmune que habitualmente no presenta resistencia a la insulina, se ha denominado también diabetes tipo 1.5 o diabetes tipo 1 de lento progreso, puede ser fácilmente confundida en individuos jóvenes y delgados con la diabetes tipo 2 y habitualmente cerca del 50% requieren de insulina a los 4 años del diagnóstico.

### **Diabetes idiopática 1 B**

Algunas veces la diabetes tipo 1 no presenta una etiología conocida, que explique su profunda insulinopenia y su proclividad a la cetoacidosis, pues en estos pacientes no hay evidencia de autoinmunidad. Aunque sólo una minoría de pacientes con diabetes tipo 1 entra en esta categoría, aquellos que lo hacen, en su mayoría es de origen africano o de linaje asiático. Se trata de una diabetes fuertemente hereditaria y sin asociación con el sistema HLA. Sin evidencia inmunológica de autoinmunidad celular, con concentraciones bajas de insulina y péptido C. Sus manifestaciones clínicas a lo largo de su evolución son variables, desde el coma cetoacidótico hasta la remisión completa con menor grado de complicaciones que la tipo 1A.

### **Diabetes tipo 2**

(Va de una resistencia a la insulina con una relativa deficiencia de insulina, a un defecto predominante en la secreción de insulina con resistencia a la insulina).

Esta forma de diabetes, corresponde del 90 al 95% de las personas con diabetes,

antes denominada DIABETESNID (Diabetes Mellitus No Insulinodependiente), diabetes tipo II o diabetes aparecida en la madurez, también se le llega a denominar diabetes insulino - requirente cuando no es posible llevar su control con hipoglucemiantes orales. (Si bien el termino Diabetes Mellitus Insulino Dependiente DIABETESID implica a la diabetes tipo 1).

Incluye personas que presentan resistencia a la insulina y una relativa deficiencia de insulina (en lugar de una absoluta). Por lo general son pacientes que no precisan insulina para sobrevivir, ni al principio, ni tampoco a lo largo de la vida. Hay muchas diferentes causas, para que se dé, este tipo de diabetes, si bien la etiología específica se desconoce aún, siendo indudable que la destrucción autoinmunitaria de las células  $\beta$  no es uno de ellas. Dentro de las anormalidades fisiopatológicas asociadas con la diabetes tipo 2 se encuentran: deterioro en la secreción de insulina, excesiva producción de glucosa hepática, y resistencia a la insulina en el musculo esquelético, tejido adiposo e hígado. Otros factores citados son el envejecimiento y el género, lo cual explica su mayor incidencia en adultos mayores.

Siendo un factor contribuyente el aumento en la esperanza de vida, la prevalencia de diabetes tipo 2 en menores de 30 años es menor del 5% y después de los 60 sube a más del 60%. Destacando que su frecuencia está aumentando en niños y adolescentes obesos. Por lo que debe destacarse que la diabetes tipo 2 es un síndrome heterogéneo, tanto en su fenotipo como en sus características genéticas, variando sus manifestaciones incluso dentro de una misma población, esta variedad de diabetes es la que se incluye dentro de otro gran apartado, denominado síndrome metabólico, el cual a su vez forma parte del grupo de enfermedades no transmisibles, dentro de las más relevantes se

encuentra la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y determinados tipos de cáncer, siendo los factores de riesgo más importantes los siguientes: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, escasa ingesta de frutas y hortalizas, exceso de peso u obesidad, falta de actividad física y consumo de tabaco. Cinco de estos factores de riesgo están estrechamente asociados a la mala alimentación y la falta de actividad física.

En su mayoría se trata de sujetos obesos y la obesidad por sí misma, causa algún grado de resistencia a la insulina. Aquellos que no pueden ser calificados como tales, de acuerdo con los patrones habituales, suelen presentar un incremento de la grasa abdominal, denominada grasa visceral. La obesidad visceral se relaciona con la resistencia a la acción de la insulina, lo cual genera un incremento en la secreción de insulina (hiperinsulinemia) para desencadenar finalmente el empobrecimiento en la producción de insulina. La cetoacidosis es muy infrecuente en esta forma de diabetes y cuando ocurre, está siempre asociada con el estrés de una grave complicación, generalmente una infección severa; y es un trastorno que puede pasar desapercibido durante muchos años, tanto por su implantación lenta y gradual, como por la ausencia de los síntomas clásicos de la enfermedad.

Se trata de pacientes que pueden desarrollar complicaciones macro y microvasculares, con aterogénesis, hiperuricemia, alteraciones inflamatorias, y estados protrombóticos, de ahí las elevadas cifras de mortalidad de estos pacientes, por infarto al miocardio y enfermedad vascular cerebral. En ellos es frecuente encontrar, junto a la hiperglucemia, niveles normales e incluso elevados de insulina, que obviamente no consiguen restaurar un perfil normal de la glucemia, lo cual evidencia que se trata de una insulopenia relativa, que

no consigue superar la resistencia a la insulina que es característica de estos enfermos.

Por fin, hay que decir que la resistencia a la insulina, que es el fenómeno originario del trastorno, puede ser aminorada con la reducción del peso y el ejercicio, y con la medicación farmacológica, aunque raramente puede ser restaurada a la normalidad. El riesgo de contraer diabetes tipo 2 aumenta con la edad, la obesidad y la ausencia de actividad física, ocurre con más frecuencia en la mujer con diabetes gestacional previa y en personas con hipertensión arterial o dislipidemia. Las más recientes evidencias confirman que hay una fuerte predisposición genética en su origen, superior al que pueda darse en la diabetes tipo 1. Sin embargo la genética de esta forma de diabetes es compleja y no claramente definida.

### **Otros tipos específicos de diabetes**

Se incluye en este grupo a pacientes diabéticos en los que puede identificarse la causa del trastorno en forma más o menos específica, o bien se trata de entidades clínicas bien diferenciadas (enfermedades o síndromes) que tienen como rasgo común la hiperglucemia. Estas incluyen:

### **Defectos genéticos de la célula $\beta$**

Diversas formas de diabetes están asociadas a defectos monogénicos con repercusión sobre la función de la célula  $\beta$ . Se caracterizan por aparecer la hiperglucemia en gente joven, generalmente antes de los 25 años y por tratarse de hiperglucemias leves o moderadas, habiendo sido denominadas hasta ahora diabetes tipo MODY, es decir, diabetes del adulto de inicio en la juventud (Maturity Onset Diabetes of the Young), caracterizada por una secreción alterada de la insulina en ausencia o con mínima afectación de la acción insulínica. Poseen un patrón de herencia

autosómica dominante y hasta el momento han sido identificados seis loci genéticos sobre diferentes cromosomas: a) el más frecuente en el cromosoma 12, a nivel de un factor nuclear hepático, que se conoce como (HNF)-1  $\alpha$  (denominada MODY 3); una segunda forma se asocia con mutaciones en el gen de la glucocinasa en el cromosoma 7p, que conduce a un defecto en la molécula de la glucocinasa, una enzima que, al transformar la glucosa en glucosa - 6 - P, origina un sustrato con capacidad de estimular la secreción de insulina, de manera que se convierte en un verdadero “sensor” de la glucosa; al reducirse la actividad de la glucocinasa aparece hiperglucemia, (variedad denominada MODY 2) ; MODY 1, presenta defectos en el factor nuclear del hepatocito 4 -  $\alpha$ , un factor de transcripción, la cual es comúnmente tratada con agentes hipoglucemiantes orales o insulina. MODY 4 con un defecto en el factor promotor de insulina 1 un factor de transcripción, más comúnmente tratado con agentes orales hipoglucemiantes o insulina, formas homocigóticas se presentan en neonatos con agenesia pancreática y requieren de insulina, MODY 5 presenta defectos en el factor nuclear del hepatocito 1 -  $\beta$ , un factor de transcripción, la cual se trata habitualmente con insulina, MODY 6 con un defecto en el factor de diferenciación neurogénico 1, un factor de transcripción que también se trata habitualmente con insulina. Por otra parte, se han descrito mutaciones puntuales en el ADN mitocondrial vinculadas a la asociación de ceguera y diabetes, la más frecuente de las cuales en la posición 3243 en el ARNt del gen de la leucina. Se han descrito algunas familias con incapacidad para transformar la proinsulina en insulina, con un patrón dominante autosómico; finalmente formas mutantes de la molécula de insulina, que modifican su ligamiento al receptor de

la insulina y obviamente alteran el consumo periférico de la glucosa. Han sido identificadas en algunas familias, asociándose a herencia autosómica, con solamente un ligero deterioro o metabolismo normal de la glucosa.

### **Defectos genéticos en la acción de la insulina**

Las anomalías metabólicas asociadas con mutaciones en el receptor de la insulina pueden dar lugar a grados muy variables de hiperglucemia. Algunos de estos individuos –a veces son formas familiares– pueden desarrollar acantosis nigricans, y las mujeres afectadas pueden desarrollar unos ovarios agrandados y quísticos, y grados diversos de hiperandrogenismo. En el pasado, el síndrome fue denominado “resistencia insulínica tipo A”. Al mismo grupo pertenecen el lepreuchanismo en el que se describen mutaciones en el gen del receptor de insulina y el síndrome de Rabson - Mendenhall, (con alteraciones en las uñas, dientes, signos de acromegalia, hiperplasia de la glándula pineal y disfunción tiroidea) dos síndromes pediátricos de extrema resistencia insulínica. Finalmente, cabe incluir aquí también la denominada diabetes lipoatrófica, que se manifiesta con una atrofia del tejido adiposo, hepatomegalia e hipertrofia muscular, en la que no se ha podido demostrar un defecto en la estructura del receptor de insulina, por lo que se asume un defecto en el reconocimiento de las señales a nivel post - receptor.

### **Enfermedades del páncreas exocrino**

Algunos procesos que causan daño celular difuso en el páncreas pueden dañar igualmente la secreción de insulina. Es el caso de la pancreatitis, del traumatismo, y de la pancreatectomía, el carcinoma pancreático involucra una pequeña porción del páncreas,

ésto implica un mecanismo diferente que la mera reducción simple de la masa de células  $\beta$ . Por similares mecanismos patológicos, pueden actuar la fibrosis quística del páncreas y la hemocromatosis, que dañan las células  $\beta$  y alteran la secreción de insulina. En el mismo grupo se inscribe la pancreopatía fibrocalculosa, que se acompaña de fibrosis ductal y depósitos cálcicos objetivables con rayos X, que en clasificaciones previas se consideró como una entidad clínica denominada, diabetes relacionada con la desnutrición.

### **Endocrinopatías**

Diversas hormonas (hormona del crecimiento, glucagón, epinefrina, cortisol, etc.) antagonizan la acción de la insulina, y por ello su secreción excesiva puede producir diabetes. Por tanto en la acromegalia, en el glucagonoma, en el feocromocitoma y en el síndrome de Cushing puede aflorar la diabetes. Por lo general se trata de personas con defectos preexistentes en la secreción de insulina, y la hiperglucemia desaparece cuando la causa del exceso de hormona, es eliminada.

Otros dos tumores, el somatostatina y el aldosterona, que induce hipocaliemia, actúan desencadenando diabetes, por diferentes mecanismos, que igualmente desaparece con la exéresis del tumor.

### **Diabetes inducida por medicamentos o sustancias químicas**

Muchos medicamentos pueden dañar la secreción de insulina. Estas drogas no pueden provocar la diabetes por sí mismas, pero pueden precipitar la diabetes en individuos con resistencia a la insulina. Aunque en muchos casos es difícil establecer el mecanismo patológico específico, sí un incremento de la resistencia a la insulina o una pequeña

disfunción insular, o ambos. Así, la toxina Vacor y la pentamidina por vía intravenosa pueden destruir las células  $\beta$  - pancreáticas en forma permanente, o los glucocorticoides y el ácido nicotínico, a los que se reconoce que pueden deteriorar la acción de la insulina. En pacientes a los que se les administra interferón -  $\alpha$ , se ha descrito que desarrollan diabetes asociada con anticuerpos contra las células de los islotes y en ciertas circunstancias, severa deficiencia de insulina.

### **Infecciones**

Ciertos virus se han asociado con la destrucción de la célula  $\beta$ . Es el caso de los sujetos portadores de rubéola congénita, aunque en su mayor parte también son portadores de marcadores de daño autoinmune, característico de la diabetes tipo 1. Otros virus señalados son el Coxackie B, los adenovirus, los citomegalovirus y los causantes de paroditis.

### **Formas raras de diabetes mediadas por mecanismos autoinmunes**

En esta categoría hay dos condiciones conocidas y otras es probable que se presenten. En primer lugar, el denominado síndrome del hombre tieso o rígido (stiff - man syndrome), que es un trastorno autoinmune del sistema nervioso, caracterizado por gran rigidez de la musculatura axial y por espasmos dolorosos, muchos de cuyos pacientes presentan títulos altos de autoanticuerpos GAD y desarrollan diabetes. Otro grupo incluye pacientes que desarrollan autoanticuerpos anti - receptor de insulina -al que bloquean- impidiendo el ligamiento de la hormona en los tejidos diana, aunque en algunos casos este ligamiento patológico, ejerce un efecto agonista de la insulina y puede provocar grados variables de hipoglucemia. Anticuerpos de esta naturaleza han sido descritos en pacientes con lupus

eritematoso y otras enfermedades autoinmunes. Como en otros casos de extrema resistencia a la insulina, los pacientes con anticuerpos anti-receptos de insulina, a menudo presentan acantosis nigricans, lo que anteriormente se había denominado “resistencia a la insulina tipo B”.

### Otros síndromes genéticos asociados a diabetes

Muchos síndromes genéticos se acompañan por un incremento en la incidencia de diabetes. Esto incluye las anormalidades cromosómicas de los síndromes de Down, Klinefelter, Turner y Wolfram, este último un desorden autosómico recesivo caracterizado por diabetes insípida, diabetes deficiente en insulina, atrofia óptica y sordera (DIDIABETESOAD), que también puede asociarse a hipogonadismo, y ausencia de células  $\beta$  en los islotes.

### Diabetes gestacional

La diabetes gestacional (DG) es definida como algún grado de intolerancia a la glucosa que aparece o se reconoce por primera vez durante el embarazo. Una definición que se sitúa al margen de si la insulina, o sólo una modificación dietética son utilizadas para el tratamiento de la gestante o de si la diabetes persiste después del embarazo, y que por tanto no excluye la posibilidad de que una intolerancia a la glucosa puede anteceder o comience concomitantemente con el embarazo. Se distingue además a la diabetes pregestacional o preexistente la cual, se refiere a pacientes conocidas con diabetes tipo 1, 2 u otros tipos que se embarazan.

La diabetes gestacional se puede clasificar en:

- Con resistencia a la insulina (la más frecuente) con factores como la etapa final del embarazo, asociada con el efecto de la hormona del crecimiento placentaria y el factor tumoral  $\alpha$  aunado a formas crónicas de resistencia a la insulina presentes antes del embarazo y exacerbadas por el mismo.
- Variedad de diabetes gestacional del tipo disfunción autoinmune de la célula  $\beta$ . La cual se presenta con menor frecuencia.
- Y las variedades de diabetes aún más raras de tipo monogénico como las MODY en mujeres que cursan con embarazo.

En base a los riesgos de presentar complicaciones la doctora White desarrolló una clasificación los tipos de la B a la T requieren de insulina para su manejo (Tabla 8-2).

La DG complica el 4% de todos los embarazos y su prevalencia es del 1% al 14% de los embarazos, dependiendo de la población estudiada; y representa el 90% de todos los embarazos complicados por la diabetes. En México dependiendo de la prueba, los criterios diagnósticos utilizados y de la población estudiada se ha reportado entre el 3% al 19.6%. El reconocimiento de esta forma de diabetes, y su oportuno tratamiento (dieta, insulina), es esencial para reducir la morbilidad (macrosomía fetal, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia, polihidramnios, disminución de la madurez pulmonar, hipoxia, academia, policitemia y malformaciones congénitas) y mortalidad perinatal que lleva asociada. La DG supone un mayor riesgo de eclampsia y de ulterior hipertensión para la madre, no siendo excepcional que años después del embarazo la enferma desarrolle diabetes tipo 2 (G, H, I, M). El deterioro de la tolerancia a la glucosa ocurre normalmente durante el embarazo, particularmente sobre el tercer



trimestre, debido a la producción de lactógeno placentario, progesterona, gonadotropina coriónica humana, prolactina, estriol y cortisol. “Las mujeres mexicanas pertenecen a los grupos descritos con mayor riesgo”, se clasifican en:

**a) *Bajo riesgo:*** Grupo étnico de bajo riesgo, peso normal al nacer, edad menor o igual a 25 años, sin antecedentes de diabetes en familiares de primer grado, con peso normal (IMC menor a 25 kg/m<sup>2</sup>) antes del embarazo, sin historia de malos resultados obstétricos (todas las condiciones deben cumplirse).

**b) *Riesgo moderado:*** Mujeres que no cumplen criterios de bajo ni alto riesgo.

**c) *Alto riesgo:*** Pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: Obesidad severa, antecedentes de diabetes en familiares de primer grado, diabetes gestacional o intolerancia a la glucosa en embarazo previo, antecedentes de productos macrosómicos (mayor o igual a 4 kg al nacer) presentar glucosuria en el momento actual (cualquiera de ellos).

La mayoría de las mujeres con diabetes gestacional no manifiestan habitualmente hiperglucemia tan severa, como para comprometer la salud y el bienestar de la madre. Por tanto, los puntos de inmediata preocupación se centran alrededor de la salud y el desarrollo del feto.

**Tabla 8-2. Clasificación de la doctora Priscilla White de tipos de diabetes durante la gestación.**

Criterio	Clase
Diabetes gestacional NO insulino dependiente	A1
Diabetes gestacional insulino dependiente	A2
Edad de inicio mayor o igual a 20 años	B1
Duración menor a 10 años sin lesiones vasculares	B2
Edad de inicio a los 10 años	C1
Duración de 10 a 19 años sin lesiones vasculares	C2
Edad de inicio menor a 10 años de edad	D1
Duración mayor o igual a 20 años	D2
Retinopatía benigna	D3
Arterias calcificadas en miembros inferiores	D4
Arterias calcificadas en pelvis	E
Nefropatía (nefritis vascular)	F
Multiorgánico	G
Cardiopatía	H
Retinopatía proliferativa	R
Transplante renal	T



## **Alteración de la tolerancia a la glucosa y alteración de la glucosa en ayuno**

El Comité de Expertos de la ADA reconoce un grupo intermedio de sujetos en los cuales sus niveles de glucosa, no llenan los criterios para clasificarlos como diabéticos, pero son lo suficientemente altos para no ser considerados como normales. Este grupo se define por tener la glucosa plasmática en ayuno (FPG) con niveles mayores o iguales 100 mg/dL (5.6 mmol/L) pero menores a 126 mg/dL (7.0 mmol/L) o bien valores a las 2 horas en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) mayores o iguales a 140 mg/dL (7.8 mmol/L) pero menores a 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

Así las categorías de valores de Glucosa plasmática en ayuno (FPG) son los siguientes

- FPG < 100 mg/dL (5.6 mmol/L) normal
- FPG 100-125 mg/dL (5.6 -6.9mmol/L) = Alteración de la glucosa plasmática en ayuno (IFG).

Las categorías correspondientes cuando se utiliza la Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa (OGTT) son las siguientes:

- 2 h posteriores a una carga de glucosa < 140 mg/dL (7.8 mmol/L) = tolerancia normal a la glucosa.
- 2 h posteriores a la carga de glucosa 140 - 199 mg/dL (7.8 - 11.1 mmol/L) = alteración en la tolerancia a la glucosa.
- 2 h posteriores a la carga de glucosa  $\geq$  200 mg/dL (11.1 mmol/L) diagnóstico provisional de diabetes (el diagnóstico debe ser confirmado).

Los pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) y/o con alteración de la glucosa en ayuno (IFG) se denominan

como pre - diabéticos, indicando el riesgo relativamente alto para desarrollar diabetes de estos pacientes. IFG y IGT no son entidades clínicas por su derecho, más bien son factores de riesgo para una futura diabetes así como para enfermedades cardiovasculares. Se incluye también en la categoría de prediabéticos a la población con niveles de hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> de 5.7% a 6.4 por ciento.

Se consideran estados intermedios entre lo normal y las diversas variedades de diabetes. Se asocian al síndrome metabólico, el cual incluye obesidad (principalmente abdominal), dislipidemias del tipo con hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDL, e hipertensión arterial.

Si bien no se recomienda realizar la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) en forma rutinaria, ya que esta prueba a pesar de poseer una sensibilidad y especificidad del 100%, tiene una gran variabilidad intraindividual (coeficientes superiores al 15%) y una importante complejidad en su preparación y realización (por ejemplo suspensión de tratamientos farmacológicos).

## **Criterios diagnósticos para la diabetes**

El rasgo común del síndrome diabético es la hiperglucemia; y cabe destacar que aún en el presente, existen dificultades para definir los criterios diagnósticos, por ejemplo establecer valores “normales” para una población sana o bien que los valores de glucosa en “diabéticos” estén relacionados con alguna manifestación de la diabetes, esta segunda opción es la que se ha elegido, ya que los criterios diagnósticos que a continuación se revisarán, se basan en la aparición de la retinopatía diabética, es decir hay un umbral por arriba del cual aparece la lesión, y debido a su accesibilidad para ser diagnosticada y considerarse patognomónica de la diabetes, es el estándar utilizado como

base del diagnóstico. Uno puede suponer que otra alternativa sería, fijar los valores diabéticos en relación a las complicaciones macro vasculares, probablemente con valores más bajos que los actuales, es por ello que debido a su alta morbilidad y mortalidad por estas causas, hay un grupo intermedio entre lo normal y lo diabético denominado: alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) y/o con alteración de la glucosa en ayuno (IFG). (Véase antes).

Cabe hacer notar que además diversas organizaciones en el pasado, han utilizado heterogéneos valores “normales” (por ejemplo 140 mg/dL vs 126 mg/dL), técnicas y procedimientos que no son equiparables entre sí, como utilizar sangre capilar, arterial o venosa, proporcionar cargas de glucosa intravenosas, orales o combinadas con fármacos, tiempos diferentes de extracción de

las muestras, etc., por ejemplo en el pasado el diagnóstico y el control de la diabetes se basaba en la glucosuria, la cual tiene una sensibilidad menor al 50% para la detección de diabetes.

Destacando que los pacientes diabéticos en base al criterio de los valores a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa, ( $\geq$  a 200 mg/dL 11.1 mmol/L), son una población con características diferentes a los que llenan el criterio de diabetes con niveles de glucosa en ayuno mayores a 126 mg/dL (7 mmol/L) en función a la relación a la presencia de obesidad, el grupo étnico y propensión a presentar complicaciones cardiovasculares.

Los criterios para el diagnóstico de diabetes se basan en tres procedimientos diagnósticos y cada uno de ellos, en ausencia de hiperglucemia inequívoca debe confirmarse en un día subsecuente (*Tabla 8-3*).

**Tabla 8-3. Criterios para establecer el diagnóstico de diabetes (ADA 2012)**

1.- Glucemia plasmática en ayuno $\geq$ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) El ayuno se define como el no haber ingerido calorías por al menos 8 horas*
o
2.- Síntomas de hiperglucemia y una glucosa plasmática casual $\geq$ 200 mg/dL (11.1) mmol/L). Casual se define como la glucemia plasmática tomada en cualquier momento del día sin relación del tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, visión borrosa y pérdida de peso inexplicable*
o
Una glucosa plasmática a las 2 horas $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) durante una Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (OGTT). La prueba debe realizarse como lo ha descrito la Organización Mundial de la Salud (OMS) Usando una carga de glucosa conteniendo un equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.*
Hemoglobina glucosilada HbA <sub>1c</sub> $\geq$ 6.5%
*En ausencia de hiperglucemia inequívoca este criterio debe ser nuevamente confirmado repitiendo la prueba en una nueva fecha, determinada en plasma venoso.

La prueba de tolerancia a la glucosa oral consiste en la medición de la glucemia dos horas después de dar una carga oral de 75 g de glucosa. Para su realización se deben de ingerir 75 gramos de glucosa diluidos en 300 mL de agua con o sin sabor a temperatura ambiente, en un periodo no mayor a cinco minutos, reuniendo ciertas condiciones. En niños la carga de glucosa se calcula con base en 1.75 g por kg de peso, sin exceder de 765 g en total. El diagnóstico y la detección de prediabetes y diabetes en niños y jóvenes según la Norma Oficial Mexicana se realizan, si presentan los siguientes criterios:

- Sobrepeso en niños (IMC > del percentil 85 para la edad y sexo, peso para la talla > del percentil 85 o peso mayor del 120% ideal para la talla) con cualquiera de los tres siguientes factores de riesgo.
  - Historia de la diabetes tipo 2 en el primero o segundo grado familiar.
  - Raza/Etnia (Nativa Americana, Afroamericana, Latina, Asiática/Americana. Nativa de las Islas del Pacifico).
  - Signos y/o condiciones de resistencia a la insulina (acantosis nigricans, hipertensión arterial, dislipidemia o síndrome de ovarios poliquísticos).

### **Diagnóstico de diabetes gestacional**

El criterio para la tolerancia anormal durante el embarazo, es el de Carpenter y Coustan. Las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes - Cuarto Taller de Trabajo y Conferencia Internacional de Diabetes Gestacional - realizada en marzo de 1997, apoyó el uso del criterio diagnóstico de Carpenter

y Coustan así como el uso alternativo de un diagnóstico basado en una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas con 75 gramos de glucosa.

La Norma Oficial Mexicana 2010, recomienda determinar los valores una hora después de una carga de 50 g de glucosa, si se encuentra una glucemia plasmática > a 140 mg se efectuará la prueba diagnóstica.

Si bien la OMS propone que se utilicen en la mujer embarazada los mismos procedimientos diagnósticos de la diabetes que se emplean en el resto de las personas y que toda mujer que reúna los criterios diagnósticos de intolerancia a la glucosa o diabetes, sea manejada como diabetes gestacional. El grupo de Trabajo de Diabetes y Embarazo de la ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes), ha recomendado utilizar los criterios diagnósticos de la OMS, excepto que la glucemia en ayunas se considera diagnóstica de diabetes gestacional, si es igual o superior a 105 mg/dL en dos o más ocasiones (*Tabla 8-4*).

Con el incremento en la incidencia de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes y del tipo 1 en adultos, el establecer un diagnóstico correcto se ha vuelto más desafiante. La diabetes tipo 1 en adultos puede progresar hasta una deficiencia absoluta de insulina en diferentes grados desde la LADA (llamada algunas veces diabetes tipo 1.5 véase antes) hasta una forma rápidamente progresiva que imita a la tipo 1 descrita en niños. Se ha llegado a considerar que la diabetes tipo LADA podría estar presente hasta en el 30% de pacientes diagnosticados clínicamente como diabetes tipo 2, y que la determinación de anticuerpos podría auxiliar en el diagnóstico.

**Tabla 8-4. Diagnóstico de diabetes gestacional con una carga de 100 g de glucosa.**

Carga oral de 100 g de glucosa	mg/dL (ADA)	mmol/L (ADA)
	Criterios de Carpenter y Coustan adoptados por la Norma Oficial Mexicana 2010	
Ayuno	≥ 95	≥ 5.3
1 hora	≥ 180	≥ 10.0
2 horas	≥ 155	≥ 8.6
3 horas	≥ 140	≥ 7.8
Carga oral de 75 g de glucosa		
Ayuno	≥ 95	≥ 5.3
1 hora	≥ 180	≥ 10
2 horas	≥ 155	≥ 8.6

Dos o más de las concentraciones venosas en plasma deben ser iguales o exceder las cifras de referencia, para un diagnóstico positivo.

La prueba debe realizarse en la mañana después de una noche de ayuno de entre 8 y 14 horas y de por lo menos 3 días de dieta sin restricción (mayor o igual a 150 gramos de carbohidratos por día) sin limitación de la actividad física. La persona deberá permanecer sentada y no fumar durante la prueba.

La Norma Oficial Mexicana recomienda que los estudios iniciales se harán entre la semana 24 y 28 del embarazo (alrededor de los 6 meses) aunque las mujeres con mayor riesgo pueden ser estudiadas desde antes. El estudio consiste en una muestra de glucosa en sangre (50 g de glucosa por vía oral). Pero si la sospecha es alta se hacen estudios más específicos como la prueba de tolerancia a la glucosa en tres horas

## Detección de la diabetes

Se define a la detección como la búsqueda activa de personas en este caso, con un padecimiento aún no diagnosticado. Las pruebas de detección en las diferentes modalidades de diabetes, son un gran reto en análisis, organización y presupuesto. Los factores de organización y financieros son los grandes factores limitantes. Para una detección sistemática la recomendación de la ADA es que las pruebas de detección deben de comenzar a los 45 años y deben repetirse cada 3 años.

Es tal la importancia de la detección que hay que recordar que cerca del 50% de las personas que padecen diabetes lo desconoce. Y

que el periodo asintomático del padecimiento es prolongado, pero en él se inician los cambios metabólicos que dan origen a las complicaciones de la diabetes.

Las pruebas básicas para detección son: glucosa capilar en ayuno, glucosuria, glucemia en ayuno, hemoglobina glucosilada  $A_{1c}$  y prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT).

Sin embargo la prueba de oro para el tamizaje de diabetes en estudios poblacionales, sigue siendo la medición de la glucemia a las 2 horas post carga de glucosa. Las condiciones clínicas que se asocian a un mayor riesgo para desarrollar diabetes en la población de México, en las que se recomienda realizar la detección son las siguientes (Tabla 8-5):

**Tabla 8-5. Condiciones clínicas en que se debe buscar intencionalmente la diabetes tipo 2**

Familiares de primer grado en personas con diabetes
Inactividad física *
Miembro de una población étnica de alto riesgo (por ejemplo afroamericano, latinoamericano, estadounidense nativo (como los indios pima), asiáticoamericano y pobladores de las islas del Pacífico)*
Sobrepeso (IMC 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> ) u obesidad (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) en adultos
Edad mayor a 45 años†
Intolerancia a la glucosa
Hipertensión arterial (≥130/85 mmHg) (140/90 mmHg)*
Colesterol HDL ≤ 35 mg/dL y o triacilglicéridos ≥ 250 mg/dL.
Alteración en la tolerancia a la glucosa (IGT) o alteración de la glucosa en ayuno (IFG) en pruebas previas*
Mujeres con historia de diabetes gestacional, complicaciones gineco-obstétricas o tener un producto al nacer con peso mayor a 4 kg
Hiperuricemia
Síndrome de los ovarios poliquísticos
Cardiopatía isquémica
Insuficiencia arterial de miembros inferiores o cerebral
Albuminuria
Neuropatías periféricas
Alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático sin causa aparente
Presencia de acantosis nigricans *

Consenso para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes tipo 2. Escrutinio, diagnóstico y evaluación inicial y seguimiento del paciente con diabetes tipo 2 Rev. Endocrin. y Nutr. Vol 12 # 2 Supl 1:S8-14.

\*Standards of Medical Care in Diabetes-2008 Diabetes Care, Vol. 31, Suppl.1; S12-S54.

†Para la ADA si no se presentan los criterios de esta lista, el escrutinio de pre-diabetes y diabetes debe comenzar a los 45 años, si los resultados son normales las pruebas deben repetirse cada 3 años.

### **Pruebas de detección para diabetes gestacional**

Las recomendaciones previas incluían realizar el escrutinio para diabetes gestacional en todos los embarazos. Hay ciertos factores, sin embargo que ponen a las mujeres en un riesgo bajo, para el desarrollo de intolerancia a la glucosa durante el embarazo. Y es probable que no haya costo - beneficio al realizar el

escrutinio en estas pacientes. Este grupo de bajo riesgo abarca a mujeres que:

- Son menores a 25 años de edad.
- Tienen un peso normal.
- No tienen historia familiar de diabetes (por ejemplo parientes en primer grado).
- No tienen historial de metabolismo anormal de la glucosa.

- Sin historial de problemas obstétricos.
- No pertenecen a un grupo étnico/racial con alta prevalencia de diabetes (por ejemplo: hispano, nativo-americano, asiático-americano, afro-americano, de las islas del pacífico).

La prueba de escrutinio puede realizarse mediante dos abordajes, el primero denominado de una fase, es la realización de una curva de tolerancia a la glucosa a las mujeres gestantes. O bien en dos fases con la administración de 50 g de glucosa (*test* de O'Sullivan y Mahan) y determinación de la glucemia a la hora, si se presentan valores  $\geq 140$  mg/dL se consideran anormales en las gestantes y se debe practicar una curva de tolerancia a la glucosa.

La valoración del riesgo para diabetes gestacional debe emprenderse, desde la primera visita prenatal. Las mujeres con características clínicas consistentes con alto riesgo, para diabetes gestacional (obesidad marcada, historia personal de DG (diabetes gestacional) glucosuria, o antecedentes familiares positivos de diabetes) deben realizarse una prueba de glucosa en cuanto sea factible, si se evidencia que no padece DG en el escrutinio inicial, debe ser revalorada entre las semanas 24 y 28 de gestación. Las mujeres con riesgo moderado deben realizar la prueba para diabetes gestacional entre las semanas 24 y 28 de gestación. Una glucosa en plasma en ayuno  $> 126$  mg/dL (7.0 mmol/L) o una glucosa casual  $> 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) rebasa el umbral para el diagnóstico de diabetes gestacional. En ausencia de una inequívoca hiperglucemia, el diagnóstico debe ser confirmado en un día subsecuente. La confirmación del diagnóstico evita la necesidad de una carga oral de glucosa. En ausencia de este grado de hiperglucemia la evaluación de la DG en

mujeres con un promedio de características de alto riesgo, requiere de realizar otras pruebas como las diversas pruebas de tolerancia oral a la glucosa.

### **Automonitoreo de la glucosa sanguínea**

El automonitoreo de la glucosa por personas con diabetes ha mejorado el manejo de la diabetes. El estudio del control y complicaciones de la diabetes (DCCT) ha demostrado objetivamente los beneficios de una glucosa normal o cercana a lo normal. Para diferir la progresión de las complicaciones en la diabetes tipo 1, se realiza en sangre capilar utilizando tiras reactivas e idealmente debe usarse un glucómetro, para facilitar el control de la diabetes, ya que el paciente en su hogar puede determinar sus valores de glucemia, tanto a lo largo de los diversos periodos de tiempo durante el día (fases de ayuno, postprandiales y nocturnas) y bajo diferentes circunstancias (aplicación de insulina, infecciones concomitantes, embarazo, etc.), es de insustituible valor incluso en situaciones de descompensación aguda, tales como hiperglucemia e hipoglucemia. Requiere de un proceso de entrenamiento idealmente proporcionado por un educador en diabetes.

Hemoglobina glucosilada: las proteína reaccionan espontáneamente con la glucosa (sin intervención de enzimas), para formar los derivados glucosilados, el nivel de glucosilación depende de la concentración de glucosa en sangre y por el número de grupos amino presentes en la proteína que son accesibles por la glucosa para reaccionar, todas las proteínas con sitios reactivos pueden ser glucosiladas, y la concentración de proteínas glucosiladas puede ser medida en sangre, como un marcador de la fluctuación de los niveles de glucosa en sangre durante un cierto período. Desde



un punto de vista de diagnóstico clínico, las proteínas glucosiladas con un mayor tiempo de vida en la sangre son más interesantes. La vida media de la hemoglobina en vivo es de 90 a 120 días, durante este periodo de tiempo se forma hemoglobina glucosilada siendo el componente cetóamina, que se forma por la combinación de hemoglobina A y la glucosa, la fracción HbA<sub>1c</sub> es la de mayor interés ya que sirve como un indicador retrospectivo del promedio de la concentración de glucosa en las 8 a 10 semanas previas (Tabla 8-6). Se han definido metas a alcanzar en los valores de HbA<sub>1c</sub> para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes. Por ello se recomienda su realización cada tres o cuatro meses.

### Datos clínicos de la diabetes

La diabetes, no es una entidad nosológica sino un grupo de defectos metabólicos con etiologías diferentes. Los síntomas más comunes de la diabetes son letargo originado por marcada hiperglucemia, poliuria, polidipsia y pérdida de peso a pesar de la polifagia (aumento del

apetito), a estos últimos cuatro se les ha denominado signos universales de la diabetes, se añade la visión borrosa y susceptibilidad a ciertas infecciones. La hiperglucemia severa puede producir síndrome hiperosmolar, y la deficiencia de insulina a cetoacidosis que pone en riesgo la vida. Sin embargo la polidipsia y la poliuria presentan una baja sensibilidad y especificidad para hacer el diagnóstico clínico de la diabetes (Tabla 8-7).

La hiperglucemia crónica causa daños a largo plazo, disfunción y falla de varias células, tejidos y órganos. Cabe destacar que se ha atribuido a la glucemia postprandial (al acompañarse de alteraciones en el nivel de lípidos, se hace referencia a este proceso como dismetabolismo postprandial) el desarrollo de estrés oxidativo, y glucosilación de las proteínas, estos dos últimos factores junto con procesos inflamatorios, que van acompañados de disfunción endotelial, hipercoagulabilidad e hiperactividad simpática, se considera que desempeñan un papel importante en la patogenia de las complicaciones de la diabetes, en particular con la arterioesclerosis.

**Tabla 8-6. Equivalencias aproximadas entre la hemoglobina glucosilada A<sub>1c</sub> y el promedio de glucemia durante 24 h.**

Promedio de glucemias (mg/dL)	HbA <sub>1c</sub> (%)
345	12
310	11
275	10
240	9
205	8
170	7
135	6

**Tabla 8-7. Características generales de la diabetes tipo 1 y tipo 2**

Características	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
Edad típica de comienzo en años	< 35	35
Predisposición genética	Baja	Alta
Anticuerpos contra las celulas beta	Si (90 – 95%)	No
Hábito corporal	Normal o delgado	Obeso
Insulina plasmática/peptido c	Bajo/ausente	Elevado
Rasgo metabolico principal	Deficiencia de insulina	Síndrome metabólico con resistencia a la insulina
Terapia insulínica	Con respuesta	Se requieren dosis altas
Farmacos secretagogos de insulina	Sin respuesta	Con respuesta

La concentración de glucosa en la sangre en ayunas de individuos considerados no-diabéticos es de entre 70 y 100 mg/dL. La concentración de azúcar en la sangre de los diabéticos suele ser de 300 a 400 mg/dL y aún mayores en los comas hiperosmolares. La remoción de la glucosa en sangre no se lleva a cabo convenientemente. Tanto en el diabético como en el “prediabético” las glucemias son elevadas y les toma más tiempo retornar a los valores basales.

### Complicaciones:

*Las complicaciones agudas de la diabetes son:*

- Hipoglucemia, cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar no cetósico.

*Las complicaciones crónicas de la diabetes son:*

- Macroangiopatía: enfermedad isquémica del corazón, apoplejía y enfermedad vascular periférica.
- Microangiopatía: retinopatía, nefropatía y neuropatía.

- Neuropatía: neuropatía periférica y neuropatía autonómica. (Hipotensión postural, gastroparesia diabética, denervación parcial del corazón, vejiga neurogénica y disfunción eréctil).
- Cataratas.
- Pie diabético.
- Cardiomiopatía diabética.

Históricamente se habían diferenciado dos grandes cuadros clínicos, que incluso fueron base de clasificaciones antiguas (por ejemplo diabetes con tendencia a la cetosis vs diabetes sin tendencia a la cetosis, también denominadas diabetes inestable vs diabetes estable o diabetes juvenil vs diabetes del adulto). Dado que la prevalencia más alta son de las denominadas diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, el análisis del cuadro clínico se basa en las diferentes etiologías que presentan entre ellas.

Como se señaló previamente, en la diabetes tipo 1 se evidencian fenómenos autoinmunes que llevan a la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas, la deficiencia de insulina es absoluta y aparece el cuadro clínico en forma aguda.

## Cuadro clínico

El aumento en la micción es una consecuencia de la diuresis osmótica secundaria, la hiperglucemia sostenida. La cual origina glucosuria, normalmente la capacidad del tejido renal para transportar la glucosa, es suficiente para reabsorber toda la glucosa del filtrado glomerular y a la orina solamente escapa una pequeñísima cantidad o ninguna. Debido a que en la hiperglucemia del diabético, la concentración de glucosa en el filtrado glomerular es tan alta (mayor a 180 mg/dL), el transporte máximo es excedido y la glucosa “escurre” hacia la orina.

- Poliuria. Al no poder ser reabsorbida la totalidad de la glucosa.

Debido a que parte de la glucosa presente en el filtrado glomerular no puede ser reabsorbida por el túbulo proximal, el azúcar permanece en el lumen y ejerce una fuerza osmótica que ocasiona la reabsorción de agua en esta porción de la nefrona. El aumento en el volumen del filtrado glomerular que pasa a través del túbulo proximal, produce aumento en la excreción de agua (diuresis osmótica). El aumento del flujo a través de la nefrona incrementa las pérdidas de electrolitos. La enuresis nocturna debida a la poliuria puede señalar el inicio de diabetes en los lactantes y escolares.

- Polidipsia. Como consecuencia del flujo copioso de orina, ocurre una deshidratación que produce sed. Por tanto, el diabético sin tratamiento es un sediento característico que consume grandes volúmenes de agua para compensar la que se pierde en orina.
- Polifagia: En un esfuerzo por compensar la pérdida de glucosa por la orina hay un aumento del apetito. A pesar del aumento del apetito, la deficiencia en insulina

reduce todos los procesos anabólicos y se aceleran los procesos catabólicos. Se incrementan la movilización y la utilización de los almacenes de grasa. Esto conduce indirectamente al aumento en la concentración de triacilglicéridos en el plasma y frecuentemente, a hiperlipemia

La pérdida de peso a pesar de la polifagia, es una característica habitual cuando se desarrolla la diabetes tipo 1 en forma subaguda durante un periodo de semanas.

La pérdida de peso inicial se debe a la depleción de las reservas de agua, glucosa y triacilglicéridos, la pérdida crónica se debe a la reducción de la masa muscular, al incorporarse los aminoácidos a las vías gluconeogénicas y cetogénicas.

El volumen plasmático disminuido produce vértigo y debilidad debida a hipotensión postural al sentarse o ponerse de pie. La hipocalemia y el catabolismo de las proteínas musculares, contribuyen a la astenia y adinamia. Es posible que se presenten parestesias debido a neurotoxicidad originada por la hiperglucemia.

El consumo de ácidos grasos por el hígado causa cetosis, esto es, aumento en la producción de cuerpos cetónicos (ácido acetoacético, acetona y ácido hidroxibutírico), los que son liberados hacia la sangre y causan cetonemia. Como los cuerpos cetónicos son moléculas pequeñas, fácilmente filtrables que se reabsorben activamente por medio de un mecanismo renal de capacidad ilimitada, los altos niveles sanguíneos de cuerpos cetónicos pueden dar lugar a cetonuria. Los cuerpos cetónicos son ácidos orgánicos capaces de provocar un considerable descenso del pH sanguíneo, lo que produce acidosis, que suele agravarse por las pérdidas excesivas de sodio y de potasio en la diuresis osmótica.

El pH del plasma llega a ser tan bajo, como para que se produzca un estado comatoso (coma diabético) que conduce a la muerte a menos que se instale una terapia insulínica. El proceso de cetoacidosis diabética usualmente evoluciona en un corto periodo de tiempo, usualmente menos de 24 horas. La hiperglucemia que causa toda esta secuencia de eventos, se origina tanto por la utilización disminuida de la glucosa en los tejidos periféricos, como por la sobreproducción de glucosa por el hígado (gluconeogénesis). En la cetoacidosis diabética habitualmente se presenta hiperglucemia ( $> 300$  mg/dL  $17$  mmol/L) cetonemia ( $\beta$ -hidroxibutirato y acetoacetato  $> 3$  mmol/L) y pH sanguíneo  $< 7.3$  con bicarbonato sérico  $\leq 15$  mEq/L.

Con el avance de la acidosis a pH de 7.1 o menos, se presenta taquipnea con un rápido índice ventilatorio (respiración de Kussmaul) por el intento del organismo de eliminar ácido carbónico. Llega a presentarse dolor abdominal que semeja un cuadro de abdomen agudo, vomito e hipertermia. Con el empeoramiento de la acidosis (pH 7.0 o menor) el aparato cardiovascular puede ser incapaz de mantener la vasoconstricción compensatoria; puede presentarse un colapso circulatorio grave.

Cuando la osmolaridad plasmática excede los 330 mOsm/L (normal de 285 a 295 mOsm/L), se presentan alteraciones de la conciencia.

El nivel de conciencia de un paciente puede variar según el grado de hiperosmolaridad. Cuando se desarrolla lentamente la deficiencia de insulina y se mantiene suficiente ingestión de agua, para permitir la excreción renal de glucosa y la dilución adecuada de la concentración extracelular de cloruro de sodio, los pacientes permanecen relativamente alertas y los síntomas físicos pueden ser mínimos. En el momento que se produce

vómito en respuesta al empeoramiento de la cetoacidosis, progresa la deshidratación y los mecanismos compensadores se hacen inadecuados para mantener la osmolaridad plasmática por debajo de 300 mOsm/L. En estas circunstancias se produce estupor e incluso coma. La evidencia de deshidratación en un estuporoso con taquipnea y el aliento afrutado típico de la acetona, sugieren el diagnóstico de cetoacidosis diabética. Los hallazgos de la exploración física pueden incluir: mucosa oral seca, disminución de la turgencia de la piel, aliento frutal (cetósico, “a manzanas”) respiración de Kussmaul (respiraciones rápidas y profundas), taquicardia e hipotensión, variaciones en el estado mental, náusea, vómito y dolor abdominal difuso. Existiendo una variante clínica en la cual, no hay cetosis acentuada y es mayor el nivel de glucosa y la osmolaridad, a la cual se le denomina coma hiperglucémico, hiperosmolar no cetósico. La hipotensión postural indica volumen plasmático disminuido; la hipotensión cuando la persona esta recostada, es un signo de pronóstico grave. La hipotensión acentuada genera insuficiencia renal aguda, otras complicaciones del coma diabético son: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y coagulación intravascular diseminada.

El efecto neto de la falta de insulina, es un impedimento grave en la capacidad para almacenar glucógeno, grasas y proteínas. La falta de insulina se asemeja en muchos aspectos a la emaciación por desnutrición, pues en el individuo en inanición como en el diabético, se disminuye la utilización de la glucosa y aumenta la movilización y la utilización de las grasas y finalmente, la de las proteínas musculares. La diabetes parece ser una exageración rara, inadecuada de la respuesta fisiológica normal a la inanición. Como todo esto ocurre en presencia de niveles

altos de la glucosa sanguínea, la diabetes ha sido llamada “inanición en la abundancia.”

Esta situación se ve agravada por el efecto de las hormonas antagonistas a la insulina, la adrenalina, noradrenalina y glucagón incrementan la glucogenólisis, la gluco-neogénesis y la cetogénesis, e incrementan la lipólisis.

Es por ello, que a todo paciente que se encuentre en estado de coma, o deshidratado, en insuficiencia respiratoria o severamente afectado en su salud, se le debe realizar determinación de glucosa en sangre capilar o venosa, y cetonas en la orina. Es importante destacar que la presencia de cetoacidosis diabética es sugestiva, pero no diagnóstica de diabetes tipo 1, dado que algunos pacientes con diabetes tipo 2 pueden desarrollar también esta complicación. La cetoacidosis diabética es responsable de cerca de 110 mil hospitalizaciones anualmente en los EUA, con una mortalidad que varía del 2 al 10%. El estado hiperosmolar hiperglucémico es menos común pero confiere una mayor mortalidad.

## **Diabetes tipo 2**

Se enfatiza que la diabetes tipo 2 cursa con largos periodos asintomáticos, alrededor de un 30 a 50% de las personas desconoce su problema por meses o años (en zonas rurales ésto ocurre casi en el 100%) el 50% de los pacientes con diabetes tipo 2 presentan alguna complicación cardiovascular en el momento del diagnóstico, alrededor del 90% de las amputaciones no traumáticas y es la primera causa de insuficiencia renal terminal, en los estudios de sujetos con diabetes tipo 2 recién diagnosticada, la prevalencia de retinopatía oscila entre el 16 y 21% , de nefropatía entre 12 y 23%, la impotencia de 36 a 66%, hipertensión de 32% a 45% y la de neuropatía entre 25 y 40%. La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 son obesos cuando desa-

rollan la diabetes, y la obesidad agrava la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina está intrincadamente involucrada en el desarrollo no sólo de hiperglucemia, sino también en el de dislipidemia, hipertensión, hipercoagulación, vasculopatía y enfermedad arterioesclerótica cardiovascular. Es frecuente que la diabetes tipo 2 pase desapercibida durante muchos años, porque la hiperglucemia se desarrolla gradualmente y en los estadios iniciales no es lo suficientemente grave, para producir los síntomas clásicos de la enfermedad. Son frecuentes las infecciones cutáneas crónicas (por ejemplo dermatofitosis o cervicovaginitis por *Cándida*) como, a menudo se presenta prurito generalizado que se ha relacionado con la hiperglucemia y en mujeres la moniliasis vaginal y alteraciones obstétricas como productos macrosómicos, polihidramnios, preeclampsia u abortos, sugieren el diagnóstico de diabetes. Se ha relacionado la presencia de adiposidad visceral, con una distribución de la grasa corporal de tipo androide con la presencia de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.

El desarrollo de intolerancia a los carbohidratos está relacionado con la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia precede al desarrollo de diabetes. Por tanto debe enfatizarse que frecuentemente es asintomática, puede presentarse poliuria, polidipsia, polifagia, fatiga, comezón en piel seca, cicatrización lenta de las heridas, visión borrosa, disfunción eréctil, y disfunción vesical.

Algunos estudios como el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) han demostrado, que un buen control de la glucosa sanguínea puede prevenir o minimizar las complicaciones crónicas.

Los individuos diabéticos que realizan ejercicio físico, reducen su riesgo cardiovascular en un 36% y el de muerte en un 43%

respecto a los más sedentarios. La hipertensión es un problema frecuente entre las personas con diabetes tipo 2 y contribuye a aumentar el riesgo coronario, cerebro vascular y mortalidad prematura. Por ello las directrices resaltan, que un tratamiento agresivo debe ser una prioridad en estos casos. Se recomienda a los médicos, que el objetivo en diabéticos tipos 2 debe ser mantener la presión arterial por debajo de 135/80 mmHg., aunado a concentración de hemoglobina glucosilada menor a 6.5%, glucemia en ayuno menor a 110 mg/dL y una concentración de glucosa postprandial a las dos horas menor a 180 mg/dL. Conseguirlo se traduce en importantes beneficios para los pacientes.

Los síntomas de depresión, están asociados con un moderado incremento del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, según se desprende del Nurses Health Study en el que participaron más de 72 mil enfermeras estadounidenses. Las personas con obesidad que consiguen perder tan sólo entre el 7 y el 10% de su peso ya rebajan de manera “importante” el riesgo de desarrollar diabetes o hipertensión, para disminuir los factores de riesgo que provoca la obesidad, no es necesario volver al peso normal, para el 45% de obesos, seguir una dieta adecuada, rica en verduras, legumbres y con menos grasas, así como practicar ejercicio físico de forma regular, disminuye en cinco años la aparición de diabetes. Lo mismo sucede con la reducción de la presión arterial, que el 30 - 40% de los obesos suele tener muy elevada, ya que con menos reducción de peso los obesos pueden mejorar mucho la aparición de estas enfermedades. Otro factor que influye en la aparición de la obesidad es el estrés.

Las preocupaciones laborales y el actual ritmo de vida “pueden provocar en algunas personas una acumulación de grasa en el abdomen”, lo que aumenta la posibilidad

de aparición de diabetes tipo 2 y de hipercolesterolemia.

Una de las principales causas de la obesidad es el elevado nivel de lípidos, especialmente de origen animal, en la dieta alimentaria. Las grasas son “más sabrosas” pero “tienen menos capacidad saciante que los hidratos de carbono, con lo que para quedar satisfechos se debe ingerir más cantidad de grasas.

Se pone de manifiesto la necesidad de abordar la diabetes de forma intensiva y multifactorial, ya que es la mejor estrategia de reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes, cuanto más ambiciosos sean los objetivos del tratamiento en relación con la reducción de la presión arterial, el colesterol y la glucosa, menos probabilidades tendrá el paciente diabético de presentar problemas cardiovasculares.

El control estricto de los niveles de glucosa en diabéticos tipo 1, reduce significativamente el riesgo cardiovascular, los pacientes que reciben terapia intensiva para mantener sus valores de glucosa muy cercanos a los niveles normales, presentan menor grosor de la arteria carótida que aquellos que reciben terapia convencional. La terapia intensiva reduce otras complicaciones de la diabetes, como la retinopatía o la nefropatía.

Menos del 12% de los pacientes diagnosticados de diabetes, alcanzan los objetivos recomendados en relación con los niveles de glucosa, colesterol y presión arterial, a pesar de que los estudios científicos muestran que controlar estas enfermedades retrasa o previene las complicaciones de la diabetes. Ésto ha sido señalado por destacados médicos mexicanos que en diversos foros promovidos por la Federación Mexicana de Diabetes, recalcan que desde hace más de 10 años, el paciente diabético y los profesionales de la salud cuentan con los recursos farmacológicos



e instrumentales y estrategias exitosas de prevención, para un adecuado control, sin embargo no se lleva a cabo, ya que no se cubren los requisitos esenciales para el cuidado de la salud, la promoción del autocuidado, siendo uno de los aspectos más importante, cómo educar a las personas con diabetes, y fortalecer la actualización de los profesionales y los integrantes de los grupos del cuidado de la salud. Cada vez son más los pacientes que toman medicación para controlar su presión arterial y sus niveles de colesterol, pero muy pocos realizan cambios en su estilo de vida, como son practicar ejercicio, seguir una dieta saludable o perder peso, factores que previenen las complicaciones. Un estudio comparó datos de una muestra de adultos estadounidenses diagnosticados de diabetes, que tomaron parte en la tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición NHANES III, realizada entre 1988 y 1994, y otra encuesta NHANES llevada a cabo entre 1999 y 2000. Según los resultados, sólo el 37% de los pacientes tenía controlados sus niveles de glucosa plasmática en el segundo período citado, frente al 44% en la primera encuesta. Sólo el 36% de los pacientes presentaba cifras tensionales por debajo de lo recomendado por la Asociación Americana de Diabetes y solamente el 48% tenía niveles de colesterol inferiores a 200 mg/dL.

### **La diabetes como problema de salud pública**

La prevalencia de la diabetes ha ido aumentando de manera alarmante en el mundo, se ha estimado que de 1995 al año 2025, la prevalencia de la diabetes se incrementará en un 42% entre los adultos que viven en el mundo desarrollado y en 170% entre los adultos de los países en desarrollo. Un estimado de 300 millones de personas mayores de 20 años, presentará diabetes en el año 2025.

En México se estima una cifra cercana a la de 9 millones de personas con diabetes según la Federación Mexicana de Diabetes. México se ubica entre los países con el mayor número de casos registrados, siendo alarmante el que se considera, que un tercio de las personas con diabetes desconoce que la padece. Ocupa el primer lugar dentro de las principales causas de mortalidad y presenta un incremento ascendente con alrededor de 60 mil muertes y 400 mil casos nuevos al año es decir, cada hora mueren al menos 6 personas por diabetes.

En donde bajos grados de educación en salud, se asocia a un mayor grado de retinopatía y complicaciones de la diabetes. Lo cual puede derivarse del hecho de que las familias con menor capacidad adquisitiva, compensan la baja calidad de los alimentos que adquieren con una mayor cantidad de alimentos consumidos.

Y cuando se ha demostrado que la educación con respecto a cambios en el estilo de vida, es eficaz para mejorar la tolerancia a la glucosa y reducir el riesgo relativo de desarrollar diabetes. Al referirnos al síndrome metabólico se enfatizó que en él, se agrupan factores de riesgo cardiovascular, si atendemos a las cifras del informe de la Salud Mundial de la OMS del 2004, sobre el número de personas fallecidas en el 2002, agrupando la enfermedad isquémica cardíaca, enfermedad cerebrovascular y la diabetes, nos da un total de 16.3 millones de personas, ocupando el 1°, 2° y 12° en ese orden entre las 12 principales causas de mortalidad, estas se encuentran en el grupo de las enfermedades no – comunicables, para las que también se aplica el termino de enfermedades crónicas o crónico - degenerativas.

La OMS considera que el 80% de las muertes por enfermedades crónicas se dan en los países de ingresos bajos y medios y estas muertes afectan en igual número a hombres

y mujeres. Sólo un 20% de las muertes se producen en los países de altos ingresos. La idea de que estas enfermedades son una amenaza remota y de poca importancia, no corresponde con la evidencia disponible. Entre las enfermedades crónicas destacan las cardiopatías, los accidentes cerebrovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes. “Las enfermedades crónicas graves tienen por causa factores de riesgo comunes y modificables, dichos factores de riesgo explican la gran mayoría de las muertes por ese tipo de enfermedades”, entre ellos destacan: una alimentación poco sana, la inactividad física y el consumo de tabaco. Cada año como mínimo:

- 4.9 millones de personas mueren como resultado del tabaquismo.
- 2.6 millones de personas mueren como consecuencia del sobrepeso o la obesidad.
- 4.4 millones de personas mueren como resultado de unos niveles de colesterol total elevados.
- 7.1 millones de personas mueren como resultado de una tensión arterial elevada.

En los países de ingresos bajos y medianos, las enfermedades no transmisibles y sus factores de riesgo, sólo pueden afectar inicialmente a los sectores más acomodados. Sin embargo con el tiempo, los hábitos de comportamiento poco saludables y las enfermedades no transmisibles conexas se concentran en las comunidades más pobres y contribuyen a las desigualdades sociales y económicas. La salud y la nutrición de las madres antes del embarazo y durante el transcurso de éste, y la alimentación del niño durante los primeros meses, son importantes para la prevención de enfermedades no transmisibles durante toda la vida. La lactancia

natural exclusiva durante seis meses, seguida de una alimentación complementaria apropiada, contribuyen a un desarrollo físico y mental óptimo. Quienes han sufrido retraso del crecimiento intrauterino, y posiblemente en el periodo postnatal, corren mayor riesgo de contraer enfermedades no transmisibles en la edad adulta. La baja estatura, reflejo de las privaciones socioeconómicas en la niñez, también se asocia a un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y diabetes.

Las causas fundamentales de la malnutrición son la pobreza y la falta de equidad. Entre los conceptos que se consideran errores generalizados sobre las enfermedades crónicas citados por la OMS, cabe destacar los siguientes:

- Muchos creen que las enfermedades crónicas afectan principalmente a los ricos. La verdad es que, salvo en los países menos adelantados, en todo el mundo las personas pobres, tienen muchas más probabilidades que las ricas, de desarrollar enfermedades crónicas, y en todas partes tienen más probabilidades de morir por esa causa. Además, las enfermedades crónicas conllevan un considerable gasto financiero y pueden hundir a individuos y hogares en la pobreza.
- Las enfermedades crónicas son el resultado de “modos de vida” poco sanos. Muchos creen que, si una persona desarrolla una enfermedad crónica como consecuencia de un modo de vida poco saludable, no debe de culpar a nadie excepto a sí mismo. La verdad es que la responsabilidad individual, sólo puede ejercerse plenamente, cuando los individuos gozan de acceso equitativo a una vida sana y disponen de apoyo para tomar decisiones saludables. La intervención de las autoridades públicas es

crucial para mejorar la salud y el bienestar de la población y ofrecer una protección especial a los grupos vulnerables. Ello se aplica en especial a los niños, que no pueden elegir el entorno en que viven, ni su dieta, ni la exposición pasiva al humo del tabaco. Los niños además, no pueden entender cabalmente las consecuencias de su comportamiento a largo plazo. “La publicidad de productos alimenticios no debe explotar la falta de experiencia y credulidad de los niños. Es preciso desalentar los mensajes que promueven prácticas alimentarias malas y la inactividad física.” Las personas pobres también tienen pocas alternativas a la hora de elegir alimentos, condiciones de vida y acceso a educación y atención sanitaria. El apoyo a las decisiones de salud correctas, sobre todo de quienes sin él no podrían permitírselas, reduce los riesgos y las desigualdades sociales. En México se ha presentado un aumento alarmante de la prevalencia de sobrepeso, esto indica asimismo, que la inactividad física también es un problema creciente.

**“Medias verdades # 1: “De algo nos tenemos que morir”** Sin duda todos nos moriremos de algo, pero la muerte no tiene por qué ser lenta, dolorosa o prematura. La mayoría de las enfermedades crónicas no provocan muerte repentina. Antes bien, tienden a afectar y debilitar al paciente en forma gradual, sobre todo si no son objeto de un control correcto. La muerte es inevitable, pero no así una vida de mala salud prolongada. La prevención y el control de las enfermedades crónicas, ayuda a las personas a vivir más tiempo y a disfrutar de una vida más sana”.

En México la diabetes le costó al país \$ 343,226'541,778 en costos directos tales como consulta/diagnóstico, medicamentos,

y complicaciones. Sumados a los costos indirectos tales como mortalidad prematura, discapacidad permanente y discapacidad temporal, para un total de 778 millones 427,475 dólares tan sólo en el 2010. El 92% de ese dinero se destina a tratar a pacientes no controlados y solo el 8% para pacientes controlados. Se estima que el costo médico de la diabetes es de \$116 mil millones de dólares, así como \$58 mil millones de dólares por reducción en la productividad, por ausentismo laboral, reducción de la productividad en el trabajo y en el hogar, desempleo por invalidez crónica y mortalidad prematura en los E.U.A. Adicional a estos costos cuantificables, hay costos intangibles para la sociedad, por lo que se refiere a la reducción en la calidad de vida, el dolor y sufrimiento de las personas con diabetes, sus familias y amigos. Una cantidad sustancial de los recursos para la salud se atribuyó a su empleo en las complicaciones crónicas de la diabetes, en particular enfermedad cardiovascular, síntomas neurológicos y complicaciones renales (*Figura 8-1 y Figura 8-2*).

En México la mortalidad a causa de diabetes, se incrementará en 50% y para el 2010 alrededor de 100 mil mexicanos fallecerán por esta causa, afirmó en el 2007 el titular de la Secretaría de Salud, José Ángel Córdova Villalobos. Si bien se considera a nivel nacional que un 7% de la población padece diabetes, entre la población derechohabiente del IMSS el porcentaje se eleva al 14% en hombres y 16% en las mujeres, lo que equivale a 7 millones de personas. Siendo en el 2006, la tercera causa de demanda de consulta en las unidades de medicina familiar, y desde el año 2000, es la primera causa de mortalidad en el IMSS, siendo una causa de muerte prematura, ya que con una esperanza de vida de 77.7, en promedio, las personas con diabetes mueren

a los 67 años. Los pacientes con diabetes tienen una expectativa de vida menor a la de la población no diabética, 9 años menos en hombres y 7 en las mujeres, con una mayor mortalidad cardiovascular, la sobrevida de una persona con diabetes, es equivalente a la de una persona que tuvo un infarto agudo al miocardio, pero en un diabético con infarto agudo al miocardio, la mortalidad crece al doble. Al menos 171 millones de personas en el mundo tienen diabetes. Se ha proyectado que para el 2030, habrá en América Latina 32.9 millones

de personas con diabetes. Se calcula que en el 2003, la diabetes estuvo vinculada con unas 300,000 defunciones en América Latina y el Caribe, aunque las estadísticas oficiales sólo la relacionan con unas 70,000 defunciones al año. Las estimaciones indican que la epidemia de diabetes continuará. El aumento al doble del número de personas con diabetes, ocurrirá tan sólo como consecuencias del envejecimiento y de la urbanización. México ocupa actualmente el noveno lugar mundial en la prevalencia de diabetes. Éste es un sitio alarmante.

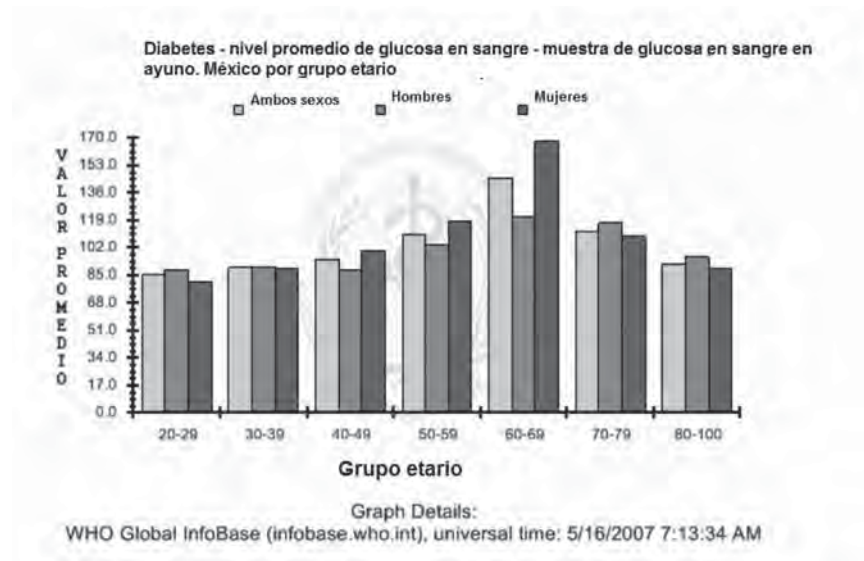


Figura 8-1.

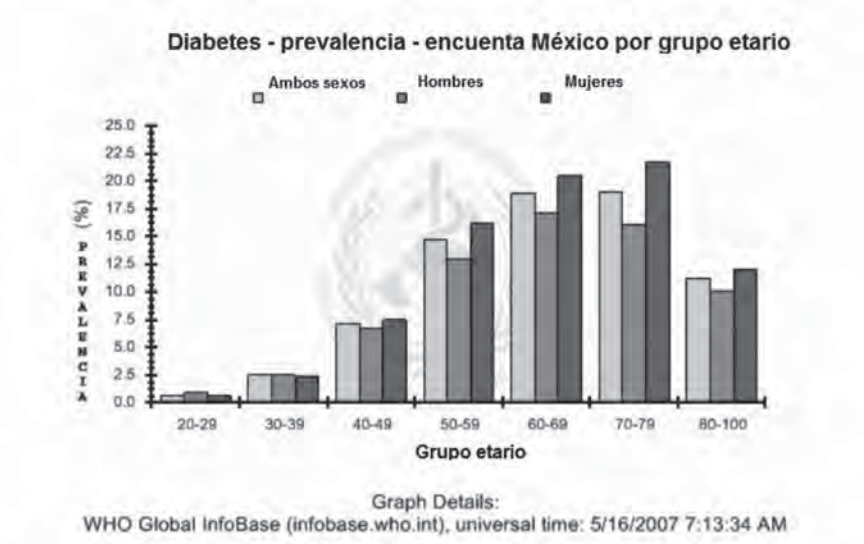


Figura 8-2.

## Principios básicos del manejo de la diabetes

Hay que hacer acento en que se requiere hacer uso de intervenciones eficaces, para el manejo de la diabetes, para su mejor atención, basadas en la evidencia científica disponible, el tratamiento de la diabetes consiste en educar al paciente y a su familia, brindarles apoyo emocional, elaborar un plan de alimentación individual, establecer una prescripción de ejercicio, monitoreo de la glucosa capilar y, cuando es necesario, el uso de medicamentos. (Tabla 8-8).

Si bien el énfasis se hace en el manejo en la diabetes tipo 2 por su elevada prevalencia y aspectos comunes, al resto de las categorías del síndrome diabético, existen particularidades para el manejo de la diabetes tipo 1 que requieren un análisis de mayor amplitud que no se presentarán en este capítulo.

- El diagnóstico correcto es esencial. Debe ponerse énfasis en el uso adecuado de los criterios diagnósticos.
- El tratamiento no sólo debe de considerar disminuir los niveles de glucosa, sino también debe considerar cualquier factor de riesgo cardiovascular asociado, tales como el tabaquismo, las hiperlipidemias y la obesidad, así como el monitoreo de la presión sanguínea y el tratamiento de la hipertensión.
- El manejo de la diabetes requiere de trabajo en equipo, siempre que sea posible (médico, enfermera, educador en diabetes, trabajador social, etc.) y con la persona con diabetes.
- El autocuidado en la diabetes es una estrategia esencial, la educación de la persona con diabetes y su familia, es la piedra angular en el manejo. Sin la educación adecuada, los objetivos de la tera-

pia son difíciles de alcanzar o imposibles de lograr. Las personas con diabetes deben ser estimuladas a participar activamente en el manejo y supervisión de su condición.

- El buen control es importante, el automonitoreo mejora la calidad y seguridad de la terapia.
- El mantener un registro es una necesidad crítica y debe ser considerado como un requisito básico en el manejo y seguimiento de los casos (tabla de protocolo de seguimiento de la persona adulta con diabetes).
- Los objetivos y las prioridades del tratamiento deben ajustarse a las necesidades individuales, los objetivos terapéuticos deben ser individualizados para cada caso.

## Objetivos generales en el manejo de la diabetes

- Aminorar los síntomas.
- Corregir los problemas de salud asociados y reducir la morbilidad, mortalidad y costo de la diabetes.
- Prevenir tanto como sea posible, las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes, el monitoreo del desarrollo de tales complicaciones y proveer la intervención oportuna.
- El mejorar la calidad de vida y la productividad de los individuos con diabetes.

## Tratamiento de la diabetes

Uno de los pilares fundamentales del manejo de la diabetes es la actividad física. Sus efectos benéficos sobre el síndrome metabólico, abarcan la reducción de la tensión arterial, mejoran los niveles de lipoproteínas de alta densidad, el control de la glucemia, y reduce el riesgo de los cánceres de colon y de mama en las mujeres. El tratamiento farmacológico

por vía oral disponible para la diabetes tipo 2 actúa de forma primaria incrementando la disponibilidad de la insulina (sulfonilureas y meglatinidas) retardando la absorción gastrointestinal de glucosa (inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa), suprimiendo la excesiva producción de glucosa por el hígado (metformina) y reduciendo la resistencia a la insulina en órganos blanco (tiazolidinonas o glitazonas).

**Tabla 8-8. De protocolo de seguimiento de la persona adulta con diabetes**

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

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 HA<sub>1c</sub> se sigue midiendo cada tres o cuatro meses).

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.

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

Modificado de Guías ALAD de diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 2 Organización Panamericana de la Salud. p 22. 2008.



Debido a que la forma prevaleciente de diabetes es la tipo 2 (hasta el 95% de los casos en algunas poblaciones) vale la pena destacar, que las recomendaciones tradicionales del empleo por etapas, su tratamiento se encuentran en revisión, iniciando siempre la primera etapa con programas de alimentación, la actividad física y la educación en diabetes, se delibera iniciar tempranamente con el uso de insulina, debido a las ventajas que ofrece.

### **Avances en diabetes**

Las intervenciones quirúrgicas convencionales para tratar la obesidad morbosa han demostrado mejorar dramáticamente la diabetes tipo 2, produciendo niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada normales, con la interrupción de los medicamentos relacionados con la diabetes. Las evidencias clínicas y experimentales, sugieren que el control de la diabetes después de cirugías de bypass, es una consecuencia directa de la reestructuración de la anatomía gastrointestinal y no sólo el resultado del decremento en la ingesta calórica y la pérdida de peso. Dando incluso origen a la hipótesis de un putativo mediador (¿anti-incretinas?) liberado por el intestino delgado, que puede deteriorar la sensibilidad a la insulina en los pacientes diabéticos. Se ha evidenciado que la pérdida de peso cuando el obeso es tratado con cirugía bariátrica, se acompaña de un incremento significativo de la adiponectina circulante, (la adiponectina es una proteína expresada exclusivamente por adipocitos diferenciados, estimulando el consumo de grasa a nivel del músculo esquelético) sugiriendo que al disminuir la cantidad de tejido adiposo, aumentan los niveles de adiponectina. Si bien organizaciones gubernamentales alertan de los peligros de la cirugía bariátrica y el que se vuelva una moda en el tratamiento de la obesidad. Ya que pueden

lograrse estos resultados, con cambios drásticos en la ingesta de energía a corto plazo, inducidos por programas alimentarios de consumo de carbohidratos complejos, tanto en hombres como mujeres obesos y con sobrepeso. Ésto apoya el conocimiento de que el tracto gastrointestinal, juega un importante rol en la homeostásis de la energía, consistente con la evidencia de que muchas hormonas intestinales están involucradas en la regulación de la homeostásis de la glucosa. Las alteraciones en los niveles de hormonas intestinales después de la cirugía bariátrica, se postula son la base de la inhibición del apetito y la pérdida de peso observada en estos pacientes, debido a una alteración en el eje cerebro – intestino. Este eje tiene componentes tanto neurales como hormonales, que establecen líneas de comunicación entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central, y son un componente importante de un modelo recientemente establecido del control del apetito, en donde el hipotálamo, el tronco cerebral y el nervio vago intervienen de manera significativa.

Si bien se ha considerado tradicionalmente, que la diabetes es una enfermedad metabólica periférica, recientes investigaciones sugieren que el sistema nervioso central, tiene un papel crítico en la regulación del metabolismo de la glucosa. Si se toma en consideración el papel descrito de SNC en la regulación del equilibrio de energía, es razonable suponer que estos mismos circuitos y las vías intracelulares, pueden orquestar procesos metabólicos complejos por varios tejidos, asegurando que los nutrientes lleguen a los tejidos cuando se necesiten, esta hipótesis se basa en que los mecanismos que potencialmente se solapan involucrando al SNC en la regulación de energía, balance y homeostásis de la glucosa, después de que

una comida es ingerida los nutrientes liberan señales de saciedad a partir del intestino, donde pueden estimular directamente al SNC o ser almacenados en forma de combustibles, en particular en el tejido adiposo, lo cual se correlaciona directamente con los niveles de leptina e insulina. La leptina es una proteína producida por el tejido adiposo, que circula hacia el cerebro e interactúa con receptores hipotalámicos para inhibir la ingesta de alimentos, y controlar el peso corporal y la distribución de grasa corporal. Estas señales, convergen directamente al SNC. La actividad neuronal en el hipotálamo y en los núcleos del tallo cerebral es susceptible a la influencia de hormonas circulantes, por ejemplo en el núcleo arcuato hipotalámico (núcleo infundibular) las señales desde la periferia, ocasionan cambios en la actividad de dos poblaciones de neuronas, una población orexígena (del gr. órexis, apetito y guennán producir, engendrar. adj Que aumenta o estimula el apetito) que co-expresa los neurotransmisores neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con agouti y una población anorexígena que coexpresa la pro-opiomelanocortina (POMC) y el regulador de la transcripción de anfetamina y cocaína (cocaine and amphetamine regulated transcript CART) y el sistema endocanabinoide. Las alteraciones en la liberación de estos neurotransmisores, afectan la conducta alimenticia y el gasto de energía. Proporcionando información al SNC de la disponibilidad de combustible. Como consecuencia el SNC inicia y coordina cambios en la homeostásis de los combustibles y la glucosa en los tejidos periféricos, tales como el páncreas, tejido adiposo y músculo esquelético. Aunque los mecanismos aún son motivo de discusión, probablemente incluyan a los ácidos grasos de cadena larga - CoA, (LFCA - CoA), canales de potasio dependientes de ATP (KATP), proteín - cinasa

activada por AMP (KAMP), el blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR), la pro - opiomelanocortina (POMC), el neuropéptido Y (NPY), la proteína relacionada con agouti (AgRP), transportadores de glucosa dependientes de sodio SGLT1, SGLT2 (sodium - dependent glucose transporters) en las células hipotalámicas.

Cabe destacar que los adipocitos viscerales parecen producir, menos leptina que su contraparte subcutánea, lo cual se ha relacionado con resistencia a la insulina, en la mayor parte de los humanos obesos, la leptina se encuentra elevada lo que sigue resistencia a la leptina, existiendo una correlación de los niveles plasmáticos de leptina con la presencia de hiperinsulinemia. Por otro parte se ha establecido una relación con el incremento de la grasa abdominal, con el envejecimiento lo que implica a su vez un aumento de la presencia de diabetes en dicha población.

Se requieren más investigaciones que permitan comprender los eventos moleculares y factores que contribuyen a la alteración de los sensores del SNC, para hormonas y nutrientes que lleven a una comprensión mayor de la etiología de la obesidad y la diabetes tipo 2. Y por tanto el desarrollo de fármacos que modifiquen la homeostasia de la glucosa regulada por el SNC que tengan aplicación terapéutica, en ese sentido la incorporación en el arsenal terapéutico de los fármacos denominados incretinas (liraglutide, exetanida), resistentes a la enzima de la dipeptidil peptidasa IV principal mediadora de la inactivación del GLP - 1 (un producto de la escisión del glucagón) inhibidores de la ghrelina (péptido sintetizado principalmente en el estómago), oxintomodulina (producto derivado del pro - glucagón, que se considera como una señal de saciedad, que reduce la ingesta de energía), derivados de la amilina

(pramlintide) con efecto reductor de la ingesta de alimentos, neuropéptido Y, así como del polipéptido pancreático, como probables supresores del apetito. E inhibidores del sistema endocanabinoide, como el rimonabant.

En otra área el uso de inhibidores de la enzima heparanasa, por derivados de la heparina como el sulodexide como potenciales renoprotectores. Descubren perspectivas de contar con terapéuticas viables con el fin de disminuir los altos costos de la diabetes y sus complicaciones.

## Bibliografía

- Abegunde, D.; Beaglehole, R.; Durivage, S. Preventing A Chronic Diseases: A Vital Investment: Departamento De Enfermedades Crónicas Y Promoción De La Salud, WHO Global Report Geneva Switzerland **2007**; P1-172
- AMERICAN DIABETES ASOCIATION. Economic Cost of Diabetes in the U. S. in 2007. *Diabetes Care* **2008**, 31, 596-615,,
- American Diabetes Association disponible en línea en: [www.diabetes.org/](http://www.diabetes.org/) (accesada en 07 de noviembre de 2012).
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **2012**, 35 Suppl 1, S67-71)
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012 *Diabetes Care* **2012**, 35 Suppl 1, s11-63)
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* **2008**, 31, S12-S54.
- Arredondo A. De Icaza E. Costos de la diabetes en América latina: Evidencias del caso mexicano *Value in Health* **2011**, 14, S85-S88.
- Atkinson, M.M. Nk The Pathogenesis Of Insulin Dependent Diabetes. *N Engl J Med* **1994**; 331, 428-1.436.
- Balkau B.; Bertrais S.; Ducimetiere P.; Eschwege E. Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* **1999**; 22: 696-699.
- Barceloa, A.; Rajpathal, S. Incidence an Prevalence of Diabetes Mellitus in the Americas Rev Panam Salud Pública/Pan. *Am J Publich Health* **2001**, 10, 300-308.
- Beadrsall K.; Yuen K.; Williams R.; Dunger D. Applied physiology of glucose control *Current Paedriatic* **2003**, 13, 543-548
- Bellochio, L.; Vicennati, V.; Cervino, C.; Pasquali, R.; Pagotto, U. The Endocannabinoid system in the Regulation of Cardiometabolic Risk Factors *Am. J Cardiol.* **2007**, 100, 7p-17p.
- Bogin, B.; Beydoum, N. The Relaionship of Sitting Heighth Ratio to Body Mass Index and Fatness in The Unites States, 1988-1994. *Human Ecology Special Issue* **2007**, 15, 1-8.
- Candace, D.M.; Self W.H.; Slovis C. Diabetes in the emergency Department Acute care of diabetes patients *Clinical Diabetes* **2011**, 29, 51-59.
- Carpenter, M.W.; Coustan, D.R. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* **1982**, 144, 768-773.
- Cassandra, A.; Hu, F.B.; Ryan, L.M. Depressive Symptoms and Risk of Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care* **2004**, 27, 129-133.
- Costacou, T. Mayer-Davis, E.J. Nutrition and Prevention of Type 2 Diabetes *Annu. Rev. Nutr.* **2003**, 23, 147-70.

- Coustan, D.R. Tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus Complicaciones. En *Diabetes Mellitus Gestacional*, 2nd ed.; American Diabetes Association, 1994, p9-13.)
- Desai, M.; Crowther, N.J.; Ozanne, S.E.; Adult glucose and lipid metabolism may be programmed during fetal life (review) *Biochem Soc Trans* **1995**, 23, 331-335.
- Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group *N.Engl. J. Med* **1988**, 329, 977-986.
- Diabetology & Metabolic síndrome disponible en: <http://www.dmsjournal.com> (accesada en 07 de noviembre de 2012).
- Federación Mexicana de Diabetes disponible en línea en: [www.fmdiabetes.org/](http://www.fmdiabetes.org/) (accesada en 07 de noviembre de 2012).
- Ford, S.E.; Chaoyang, L.; Guixiang, Z. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U. S. Adolescents Using the Definition From International Diabetes Federation *Diabetes Care* **2008**, 31, 587-589.
- Fowler J.M. Diabetes: Magnitud and Mechanisms. *Clinical Diabetes* **2010**, 28, 42-46.
- Fowler, J.M. Classification of Diabetes Not All Hyperglycemia is the same. *Clinical Diabetes* **2007**, 25, 74-76
- Ganong, William F. *Fisiología Médica* Traducción Por Dieter Mascher Gramlich 16ª. Ed.; Editorial El Manual Moderno: México, México 1988 p373
- Godínez G.S.A. Marmolejo O.G.E.; Márquez R.E.; Siordia V.J.J.; Baeza C.R. La grasa visceral y su importancia en obesidad *Revista de Endocrinología y Nutrición* **2002**, 10, 121-127.
- Gomez-Perez, F., Aguilar-Salinas C.A., Lopez-Alvarenga J.; Pérez-Jauregui, J.; Guillen-Pineda, E.; Rull, J.A. Lack of Agreement Between The World Health Organization Category of Impaired Glucose Tolerance and the American Diabetes Association Category of Impaired Fasting Glucose *Diabetes Care* **1998**, 21, 1886-1888.
- González-Rodríguez, D.C.; Solano, R.L.; González-Martínez, J.C. Adiponectina, insulina y glucemia en individuos con sobrepeso u obesidad sometidos a un régimen de alimentación rico en carbohidratos complejos. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* **2009**, 59, 296-303.
- Greenspan, F.S.; Baxter, J.D. *Endocrinología Básica y Clínica*, 4ª. ed., Editorial El Manual Moderno: México, México 1998; p 697-702.
- Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 Washington DC OPS, **2008**, p1-82
- Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Washington DC OPS, **2008**, p1-82
- Hardt, D.P.; Brendel, D.M.; Kloer, U.H.; Bretzel, G.R. Is Pancreatic Diabetes (Type 3c Diabetes) Underdiagnosed and Misdiagnosed? *Diabetes Care* **2008**, 31, S165-S169.
- Hernández, T.M.; Ruiz, Á. V Obesidad una epidemia mundial. Implicaciones de la genética *Rev Cubana Invest Biomed* **2007**; 26, p1-9
- International Diabetes Federation disponible en línea en: [www.idf.org/](http://www.idf.org/) (accesada en 07 de noviembre de 2012).
- Juhl C.B.; Schmitz O, Pincus S. Holst J.J.; Veldhuis, J.; Porksen, N. Short-Term Treatment With GLP-1 Increases

- Pulsatile Insulin Secretion In Type II Diabetes Whit No Effect On Orderliness. *Diabetología* **2000**, 43, 583-588.
- Largay J. Case Study: New-onset Diabetes: How to tell the difference between type 1 and type 2 diabetes. *Clinical Diabetes* **2012**, 30, 25-26
- Leonard W.R.; Snodgrass J.J.; Robertson M.L. Effects Of Brain Evolution On Human Nutrition And Metabolism *Annu Rev. Nutr.* **2007**, 27, 311-27
- Lewis, J.E.; Xiloung, X. Abnormal Glomerular Permeability Characteristics in Diabetic Nephropaty *Diabetes Care* **2008**, 31, S202-S207.
- Lusingan, S.; Sadek, N.; Mulnier, H.; Tahir, A.; Russell-Jones, D.; Khunti, K. Miscoding, misclassification and misdiagnosis of diabetes in primary care. *Diabet Med* **2012**, 29, 181-189.
- Mak, K.-H.; Ma, S.; Heng, D.; Tan, E.S.; Topol, E.J.; Chew, S.K. Impact of Sex, Metabolic Syndrome, and Diabetes Mellitus on cardiovascular Events. *Am. J. Cardiol* **2007**, 100, 227-233
- Massi-Benedetti, M.; Orsini-Federici, M. Treatment of Type 2 Diabetes Whit Combined Therapy. *Diabetes Care* **2008**, 31, S 131-S135.
- Medical Education for Healthcare professionals disponible en: <http://www.novomedlink.pro/> (accesada en 07 de noviembre de 2012).
- Metzger, B.E.; Buchanan, T.A.; Coustan, D.R.; Leiva, A.; Dunger, D.B.; Hadden, D.R.; Hod, M.; Kitzmiller, J.L.; Kjos, S.L.; Oats J.N.; Pettit, D.J.; Sacks, D.A.; Zoupas, C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-conference on Gestational Diabetes Mellitus *Diabetes Care* **2007**, 30, S251-60
- MODIFICACIÓN a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994. *Rev. Mex. Patol. Clin.*, **2001**, 2, 83-109.
- Monnier, L.; Colette, C. Glucemic variability *Diabetes Care* **2008**, 31, S150-S154.
- Mountcastle Vernon B. *Fisiología Medica*, México La Prensa Medica Mexicana 1977, Volumen II Capítulo 73, P1680.
- Mountcastle, V.B.; Vol. II capítulo 73, en *Fisiología Medica*, México La Prensa Medica Mexicana: México, p1680.
- National Diabetes Data Group. Clasification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes* **1979**, 28, 1039-1057.
- Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010 Para la Prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
- O'Keefe, J.H.; BellD, S.H.; Postprandial Hyperglycemia/Hyperlipidemia (Postprandial Dysmetabolism) Is a Cardiovascular Risk Factor. *Am. J. Cardiol* **2007**, 100, 899-904.
- O'Mallye D., Reimann F., Simpson A. Gribble, F.M. Sodium-Coupled Glucose Cotransporters Contibute to Hypothalamica Glucose Sensing, *Diabetes*, **2006**, 55, 3381-3386.
- OMS Estrategia Mundial Sobre Régimen Alimentario, Actividad Física Y Salud, **2004**, 1-24
- OMS, Dieta, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas. Serie de Informes Técnicos 916 Ginebra 2003.
- Organización Mundial de la Salud Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud 2004, p 11.,
- Organización Panamericana de la Salud Estrategia regional y plan de acción para un enfoque integrado sobre la prevención y el control de las



- enfermedades crónicas. Washintgton DC, **2007**, pp 1-52
- Para el 2010 habrá 100 000 mil decesos por la diabetes. La Jornada: www.jornada.unam.mx (Jueves 15 de noviembre del 2007) México. Edición electrónica.
- Peña, M.; Bacallao, J. Malnutrition And Poverty *Annu. Rev. Nutr.* **2002**, 22, 241-53.
- Perez, P.E.L.; Barron, U.C.; Hermida, G.I.; Hishimura M.E. *Guía para el Educador en Diabetes*, ed. Soluciones Gráficas México abril de 1997, pp 1-213.
- Reinauer, H.; Home, P.D.; Kanagasabapathy, A.S.; Heuck, C.-C. Laboratoy Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus World Health Organization **2002**, p1-26
- Relimpio, F.; Martinez-Brocca, M.A.; Leal-Cerro, A.; Losada, F.; Mangas M.A.; Pumar, A.; Astorga, R. Variability In The Presence Of The Metabolic Syndrome In Type 2 Diabetic Patients Attending A Diabetes Clinic Influences Of Age An Gender *Diabetes Research And Clinical Practice* **2004**, 65, 135-142.
- Rosenbloom, A.; Jennie, J.R.; Young, R.S.; Winter, W.E. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth *Diabetes Care* **1999**, 22, 345-354
- Rosentock, J.; Baron, M.A.; Dejager, S.; Mills, D.; Schweizer, A. Comparison of Vildagliptin and Rosiglitazone Monotherapy in Patients Whith Type 2 Diabetes: 24-week, double-blind, randomized tria. *Diabetes Care* **2007**, 30, 217-223.
- Rubino, F. Is type 2 Diabetes an Operable Intestinal Disease *Diabetes Care* **2008**, 31, S290-S296.
- Saely, C.H.; Aczel, S.; Marte, T.; Langer, P.; Hoefle G.; Drexel, H. The Metabolic Syndrome, Insulin Resistence, And Cardiovascular Risk In Diabetic An Nondiabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab* **2005**, 90, 5698-5703.
- Salmeròn, J.; Hu, B.F.; Manson, J.E. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women *Am. J. Nutr* **2001**, 73, 1019-1026.
- Saydah, S.H.; Fradkin, J.; Cowie, C.C. Poor Control of Risk Factors for Vascular Disease Among Adults With Previously Daigned Diabetes, *JAMA* **2004**, 291, 335-342.
- Schillinger, D.; Grumbach, K.; Piette, J.; Association of Health Literacy With Diabetes Outcomes *JAMA*; **2002**, 288, 475-482.
- Schulze M. B. and Hu B. F. Primary prevention of diabetes: What Can Be Done and How Much Can Be Prevented? *Ann. Rev. Public Health* **2005**, 26, 445-67.
- Secretaría de Salud Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud Programa de Acción Específico; 2007-2012 Diabetes Mellitus **2008**, pp1-84
- Secretaría de Salud Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud Programa de Acción Especifico; 2007-2012 Diabetes Mellitus, **2008**, pp1-84.
- Sharon, H.S.; Judith, F.; Catherine, C.C.; Poor Control of Risk Factors for Vascular Disease Among Adults With Previously Diagnosed Diabetes *JAMA*, **2004**, 291, 335-342.
- Stancoven, A.; McGuire, D.K. Preventing Macrovascular Complicatiosn in Type 2 Diabetes Mellitus: Glucose Control and Beyond; *Am. J. Cardiol* **2007**, 99, 5H-11H
- Stone, M.A.; Camosso-Stefinovic, J.; Wilkinson, S.; Lusingnan, S. Hattersley, A.T.; Khuntl K. Incorrect and incomplete



- coding and classification of diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine* **2010**, 27, 491-497
- Suresh, V.; Rupnath, K.; Ramesh, V.; Rojarani, M.; Ramadevi, T.; Sambasivarao K.R.S. Television watching and sleep promotes obesity in urban and semi-urban children in India. *Journal of toxicology and Environmental Health Sciences* **2011**, 3, pp 001-007
- Szoke, E.; Shrayyef, M.Z.; Messing S.; Woerle, H.J.; Van Haften, T.W.; Mayer, C.; Mitrakou, A.; Pimenta, W.; Gerich, W. Effect of Aging on Glucose Homeostasis. *Diabetes Care* **2008**, 31, 539-543.
- Takahashi, M.M.; Oliveira, E.P.; Carvalho, A.L.R.; Dantas, L.S.; Burini, F.H.P.; Portero-Mnlellan, C.K.; Burini, R. Metabolic syndrome and dietary components are associated with coronary artery disease risk score in free-living adults: a cross-sectional study. *Diabetology & Metabolic Syndrome* **2011**, 3, 1-7.
- The DECODE Study Group On Behalf of The European Diabetes Epidemiology Group. Consequences of the New Diagnostic Criteria for Diabetes in Older Men and Women. *Diabetes Care* **1999**, 22, 1667-1671.
- Tirosh, A.; Shai, I.; Tekes-Manova, D.; Israeli, E.; Pereg, D.; Shochat T.; Kochba I.; Rudich A. Normal Fasting Plasma Glucose Levels And Type 2 Diabetes In Young Men. *N Eng J Med* **2005**; 353, 1454-62.
- Villaseñor A. El papel de la leptina en el desarrollo de la obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición* **2002**, 10, 135-139.
- Wahl, W.P.; Savage, P.J.; Psaty, B.M.; Orchard, T.J.; Robbins, J.A.; Tracy, R.P. Diabetes in older adults: comparison of 1997 american diabetes association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet* **1998**, 352, 1012-15.
- Welsh, J.; Dietz, W. Sugar-Sweetened Beverage Consumption Is Associates With Weight Gain and Incidence of Type 2 Diabetes *Clinical Diabetes*, **2005**, 23, 150-153
- World health Organization disponible en línea en: [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/en/](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/); [http://www.who.int/ncd\\_surveillance/infobase](http://www.who.int/ncd_surveillance/infobase) (accesada en 07 de noviembre de 2012).
- World Health Organization Management Of Diabetes Mellitus Standars Of Care An Clinical Practice Guidelines 1994 Alwan. A.A.A.S ed. WHO/EM/DIN6/E/G; P1-35
- Worldwide initiative for diabetes education disponible en: [www.worldwidediabetes.org/](http://www.worldwidediabetes.org/) (accesada en 07 de noviembre de 2012).
- Yamakoa, T.; Tango, T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, **2005**, 28, 2780-2786.
- Yeonsoo, K.; Park, J.Y.; Kim, S.B.; Jung, I.-K.; Lim Y.S.; Kim J.-H. The effects of Internet addiction on the lifestyle and dietary behavior of Korean adolescents *Nutr Res Pract* **2010**, 4, pp. 51-57.

---

## Bases moleculares de la diabetes tipo 2

---

María Luisa LAZO DE LA VEGA MONROY  
María Cristina FERNÁNDEZ MEJÍA

**L**A DIABETES se está posicionando como una de las enfermedades más frecuentes en el mundo. La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por hiperglucemia. Existen dos tipos principales de diabetes: tipo 1 y tipo 2. Es esta última cuyo aumento es considerado como epidémico. La diabetes tipo 2 se caracteriza por una acción debilitada de la insulina y/o una secreción deficiente de insulina. Una anomalía temprana en la enfermedad es la acción debilitada de la insulina, mejor conocida como resistencia a la insulina; un estado en el cual la insulina plasmática, es incapaz de ejercer sus efectos biológicos a concentraciones que son efectivas en los sujetos normales. La resistencia a la insulina lleva a una profunda disminución en la captación de la glucosa y en la síntesis de glucógeno en los tejidos periféricos. La resistencia a la insulina también provoca un defecto en la supresión de la producción de glucosa hepática. Igualmente, la resistencia a la acción antilipolítica de la insulina favorece la degradación de los triacilglicéridos en

el tejido adiposo y la generación de ácidos grasos libres, los cuales interfieren con las señales del receptor de insulina. Los cambios en la concentración de adipocinas en el suero, también son parte del estado de resistencia a la insulina. En etapas previas al inicio de la diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina tiene como consecuencia una menor entrada de glucosa, y por ende persistencia de concentraciones de glucosa elevadas en sangre, las cuales estimulan la secreción de insulina y ocasionan hiperinsulinemia. Inicialmente, esta hiperinsulinemia es capaz de superar a la resistencia a la insulina. El estado diabético se desarrolla cuando la secreción de insulina no puede compensar la resistencia a la insulina, y es en esta etapa que la hiperglucemia tanto en ayuno, como posprandial se hace aparente. Se han realizado abundantes esfuerzos para comprender las bases moleculares de la diabetes tipo 2. En la actualidad es aceptado que un defecto en la señalización de la insulina a nivel post-receptor es la principal característica involucrada en la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2, como resultado,

las acciones metabólicas de la insulina se ven afectadas. Varios mecanismos como la desfosforilación de la tirosina del receptor de insulina, el desequilibrio en la fosforilación serina/treonina, o la internalización del receptor de insulina, debilitan la señalización de la insulina. Un número de moléculas asociadas a la resistencia a la insulina como los ácidos grasos libres, la interleucina - 6 o TNF -  $\alpha$ , afectan la señalización del receptor de insulina. Interesantemente, la mayoría de ellos están relacionados con el tejido adiposo. Los factores transcripcionales como el receptor  $\gamma$  activado de proliferación de los peroxisomas (PPAR  $\gamma$ ) y el coactivador - 1  $\alpha$  del receptor  $\gamma$  activado de proliferación de los peroxisomas (PGC - 1  $\alpha$ ), también se han encontrado asociados a la resistencia a la insulina. La función de la célula  $\beta$  juega un papel crucial en la determinación del progreso hacia la diabetes tipo 2. Los defectos en la expresión de los genes de la célula  $\beta$ , como los encontrados en las formas monogénicas de diabetes (MODY); o defectos secundarios de la célula  $\beta$ , ocasionados por glucotoxicidad, aumento en los ácidos grasos libres, citocinas y/o disfunción mitocondrial, pueden estar participando en la fisiopatología de la diabetes tipo 2. Estudios fisiológicos clásicos, métodos bioquímicos, tecnologías en cultivo de tejidos, el uso de animales transgénicos, y las mutaciones que ocurren de manera natural en los pacientes han aportado indicios sobre las causas moleculares de la diabetes tipo 2 y han contribuido a una comprensión más profunda de los mecanismos moleculares involucrados en esta enfermedad.

## **Bases moleculares de la diabetes tipo 2**

La diabetes tipo 2 es una de las enfermedades más frecuentes en el mundo. Ha sido durante las dos últimas décadas, que esta enfermedad ha experimentado un aumento explosivo, alcanzando hoy en día proporciones epidémicas. Cambios en el estilo de vida, debido a un aumento en el consumo de azúcar y grasas, la facilidad en la disponibilidad de comida y la reducción de la actividad física, han dado como resultado los altos niveles actuales, de los índices de obesidad y diabetes.

Fenómenos ambientales también participan en el desarrollo de la enfermedad.

## **Historia de la diabetes**

En un papiro egipcio que data aproximadamente del año 1500 a. C., se refiere por primera vez una enfermedad con las características de la diabetes. El término “diabetes”, que significa “sifón” en griego, lo utiliza por primera vez Areteo de Capadocia en el siglo II d. C., quien describe una condición caracterizada por un aumento en la producción de orina (poliuria). Durante el mismo periodo, Galeno habló de dos casos de una rara enfermedad caracterizada por poliuria y por mucha sed (polidipsia). En los siglos V y VI dos notables médicos en la India, Susruta y Sharuka, describieron por primera vez, la asociación de poliuria con la presencia de una sustancia de sabor dulce en la orina y distinguieron dos tipos de pacientes: delgados y obesos. En el siglo XVII, Thomas Willis realizó varias observaciones acerca de la enfermedad, que se mantienen vigentes hoy en día. Él escribió que “la diabetes fue una enfermedad rara en los tiempos clásicos (Galeno), pero en nuestros tiempos disipados y de ingestión desmesurada de vinos

destilados, nos encontramos frecuentemente con ejemplos de esta enfermedad, se podría decir casi diario. Resulta difícil establecer proposiciones para su cura, debido a que su causa se encuentra profundamente escondida y tiene su origen tan profundo y remoto”. Desde entonces, numerosos esfuerzos se han hecho para esclarecer las causas profundas de esta frecuente enfermedad.

### **Definición**

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas, caracterizado por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambos.

### **Clasificación de la diabetes**

Existen dos tipos principales de diabetes: tipo 1 y tipo 2. La diabetes tipo 1 se debe a una destrucción autoinmune de las células- $\beta$  pancreáticas, ocasionando deficiencia de insulina. Los pacientes con diabetes tipo 1 requieren insulina exógena para sobrevivir. Su frecuencia es de cerca del 10% de todos los casos de diabetes. Existe una variación geográfica muy marcada en su prevalencia, siendo los países escandinavos los que muestran los índices más altos de este padecimiento.

La diabetes tipo 2 representa aproximadamente el 90% de los casos totales de diabetes, y se caracteriza por una disminución en la acción de la insulina y/o una secreción anormal de insulina. La epidemia mundial de diabetes se relaciona particularmente con la diabetes tipo 2. Además de la diabetes tipo 1 y tipo 2, existen otros tipos específicos de diabetes que se describen en el capítulo 8.

Para entender los mecanismos metabólicos y moleculares responsables de la diabetes tipo 2, es necesario comprender los principios básicos del metabolismo.

### **Principios básicos del metabolismo**

El cuerpo humano tiene un requerimiento constante de energía, parte de la comida que ingerimos es utilizada para nuestros requerimientos inmediatos y otra gran parte de ella, es almacenada en el organismo principalmente en forma de glucógeno en el hígado y en el músculo, y en forma de triacilglicéridos en el tejido adiposo. Estos nutrimentos almacenados son utilizados posteriormente para la obtención de energía en los períodos de ayuno. El almacenamiento y la utilización de estas sustancias se encuentran controlados por mensajes hormonales. En el estado posprandial, la coordinación entre la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas y la respuesta a la insulina de los principales tejidos que almacenan a la glucosa como: el músculo, el hígado y el tejido adiposo, controlan las concentraciones de glucosa en plasma. La insulina promueve la captación de glucosa al interior de las células, la síntesis de glucógeno en el hígado y músculo, la formación de lípidos que se almacenan en el tejido adiposo, y la síntesis de proteínas en la mayoría de las células. El transporte de glucosa hacia el interior de las células del músculo esquelético, representa más del 75% de la captación total de glucosa de todo el organismo. Paralelo al efecto estimulante de la insulina sobre la síntesis de reservas energéticas, en el estado posprandial, la hormona tiene funciones restrictivas sobre la producción de glucosa y la lipólisis (*Figura 9-1*).

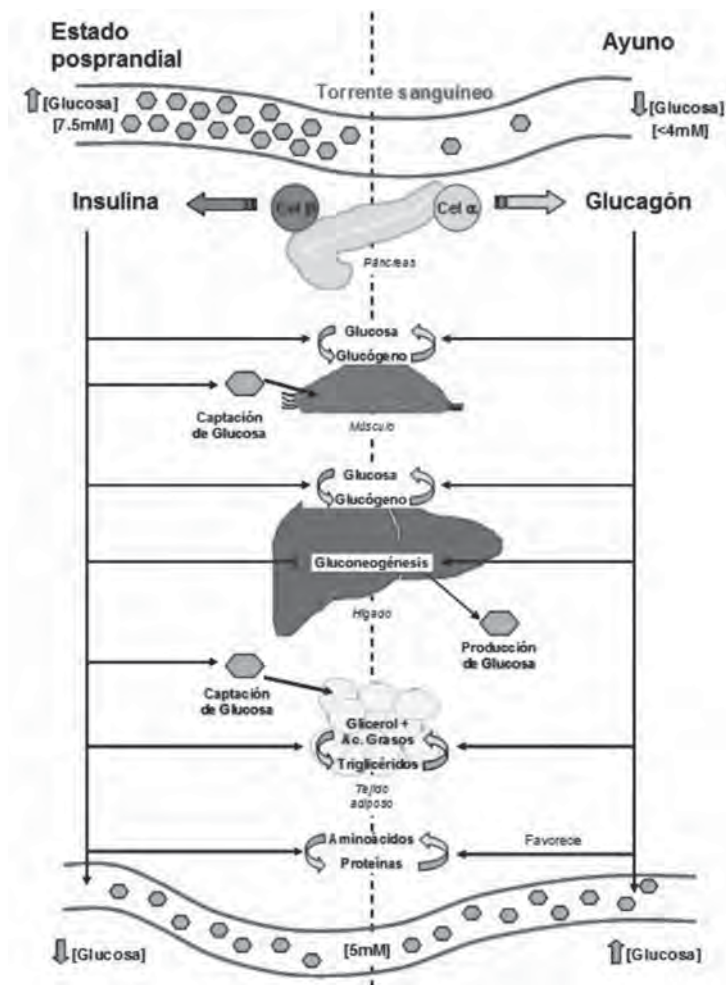
En el estado de ayuno, la disminución en la concentración plasmática de insulina y el aumento de hormonas que contrarrestan la acción de la insulina, como el glucagón, los glucocorticoides y las catecolaminas, contribuyen a la liberación al torrente sanguíneo de glucosa, por medio de la degradación

del glucógeno y la gluconeogénesis. Estas hormonas también favorecen la lipólisis, así como la disminución en síntesis de proteínas y el aumento en la degradación de las mismas.

Además de las clásicas hormonas reguladoras, existe evidencia considerable de que las hormonas del tejido adiposo o adipocinas, así como los ácidos grasos libres, influyen en el

metabolismo y el gasto de energía.

A continuación se describe el conocimiento básico de los mecanismos moleculares, que participan en la secreción de insulina y en la respuesta a la insulina en condiciones normales. También describimos el papel del tejido adiposo en el metabolismo energético.



**Figura 9-1. Integración del metabolismo en estados de ayuno y posprandial.** En el estado posprandial, la coordinación entre la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas y la respuesta a la insulina de los principales tejidos que almacenan a la glucosa como el músculo, el hígado y el tejido adiposo, controlan las concentraciones de glucosa en plasma. La insulina promueve la captación de glucosa al interior de las células, la síntesis de glucógeno en el hígado y músculo, la formación de lípidos que se almacenan en el tejido adiposo, y la síntesis de proteínas en la mayoría de las células. En el estado posprandial, la hormona tiene funciones restrictivas sobre la producción de glucosa y la lipólisis. En el estado de ayuno, la disminución en la concentración plasmática de insulina y el aumento de glucagón contribuyen a la liberación de glucosa por medio de la degradación del glucógeno y la gluconeogénesis. Esta hormona también favorece la lipólisis, así como la disminución en síntesis de proteínas y el aumento en la degradación de las mismas.



## Mecanismos moleculares involucrados en la regulación del metabolismo en condiciones normales

### Mecanismos moleculares de secreción de insulina

- *Las células  $\beta$  y la secreción de insulina*

Las células  $\beta$  son un tipo celular altamente especializado que se encarga de controlar la producción, procesamiento, almacenamiento y modulación de la secreción de insulina, en respuesta a incrementos en las concentraciones de nutrientes en sangre durante el estado posprandial, principalmente a las concentraciones de glucosa. Esta especialización radica en la capacidad de las células  $\beta$  para sentir la cantidad de glucosa en sangre, para lo cual participa el metabolismo de la glucosa dentro de la célula  $\beta$ . En el establecimiento y mantenimiento del fenotipo altamente especializado de las células  $\beta$  participan un grupo de factores transcripcionales que en su conjunto, modulan la expresión tanto de la insulina como de otros componentes claves en el proceso de acoplar la síntesis y secreción de esta hormona, a las demandas metabólicas del organismo.

- *La secreción de insulina*

La glucosa es el nutriente más importante para la secreción de insulina. El mecanismo por el cual la glucosa promueve la secreción de insulina requiere el sentir la cantidad de glucosa en sangre y el metabolismo de la glucosa dentro de la célula  $\beta$ , un proceso conocido como secreción de insulina en respuesta a glucosa.

La secreción de insulina en respuesta a

glucosa es pulsátil y bifásica. Los pulsos secretorios de la célula  $\beta$  están asociados a oscilaciones sincrónicas de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) en respuesta a los estímulos de glucosa y se ha sugerido que estas oscilaciones están acopladas a oscilaciones en la glucólisis dentro de la célula  $\beta$ . Los pulsos secretorios también están regulados y sincronizados con los otros tipos celulares del islote. La insulina y el glucagón tienen patrones de secreción asincrónicos, mientras que los pulsos de somatostatina están sincronizados con la secreción de insulina.

La secreción de insulina en respuesta a glucosa, también muestra un patrón bifásico. Poco después de que la célula  $\beta$  recibe el estímulo de glucosa hay un primer pico de secreción de insulina, seguido de una disminución en la secreción. Una segunda fase sostenida de secreción de insulina sigue a este decremento, la cual puede continuar durante horas hasta que se alcance la euglicemia (*Figura 9-2*). A pesar de que los mecanismos que participan en la primera fase de secreción de la insulina, (o fase de disparo) son bien conocidos, los mecanismos que regulan la segunda fase de secreción sostenida (o fase de amplificación) no han sido elucidados por completo, y se ha sugerido la participación de diversos agentes en esta fase. La mayoría de estos agentes se relacionan con el metabolismo de la glucosa, al interior de la célula  $\beta$ .

- *Primera fase de secreción de insulina: la vía de disparo*

La primera fase de secreción de insulina en respuesta a glucosa es un proceso complejo de múltiples pasos que requiere de: el transporte y la oxidación de la glucosa, cambios electrofisiológicos y la fusión de gránulos secretorios que contienen insulina, con la membrana plasmática de la célula  $\beta$



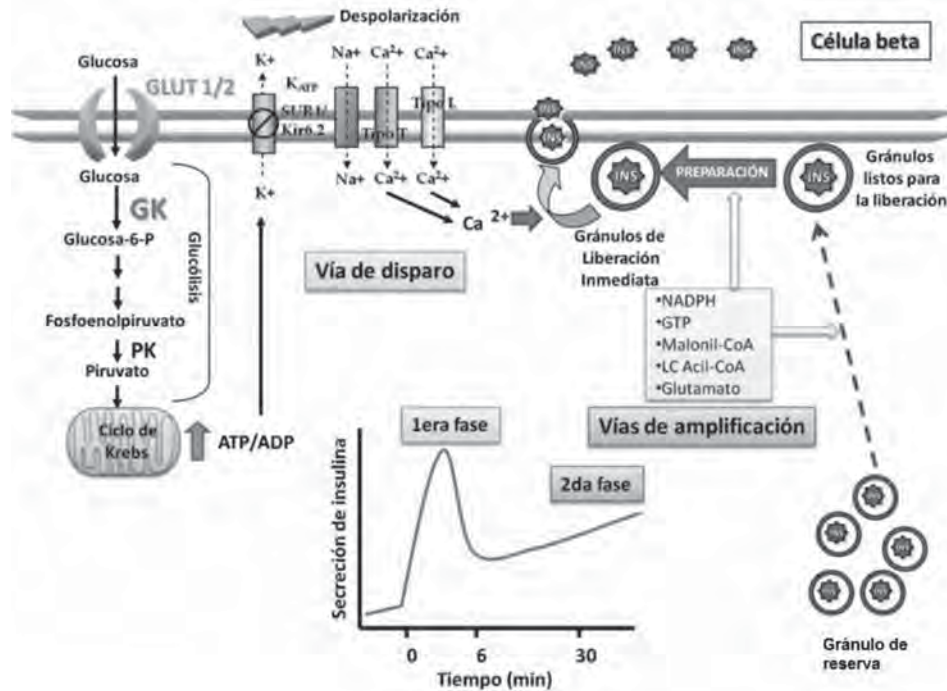
(Figura 9-2). La glucosa entra a la célula por difusión facilitada mediada por un grupo de proteínas transportadoras de glucosa relacionadas, caracterizadas por 12 dominios hidrofóbicos tipo hélice. Hasta la fecha, se han descrito al menos 12 GLUTs. En la célula  $\beta$  pancreática, la glucosa se transporta por la isoforma 2 del transportador de glucosa (GLUT2) en los roedores, y por la isoforma 1 en humanos. La glucosa es fosforilada para formar glucosa - 6 - fosfato por la glucocinasa. Esta enzima juega un papel crítico en la secreción de insulina en respuesta a glucosa y es considerada el sensor de glucosa de la célula  $\beta$  pancreática. Debido a sus características cinéticas, la glucocinasa es un factor determinante para la fosforilación de la glucosa y por tanto para su metabolismo a través de la glucólisis y la oxidación.

La generación de ATP por la glucólisis y el ciclo de Krebs provocan el cierre del canal de potasio sensible a ATP ( $K_{ATP}$ ) un hetero - octámero formado por cuatro subunidades de receptor a sulfonilurea 1 (SUR1) y cuatro unidades del canal rectificador de entrada de  $K^+$  Kir6.2. El cierre de estos canales inhibe la salida de potasio ( $K^+$ ), y permite la entrada de sodio ( $Na^+$ ). Estos dos eventos ocasionan la despolarización de la membrana, a un rango que permite la apertura de los canales de calcio ( $Ca^{2+}$ ) tipo T dependientes de voltaje y de los canales de sodio ( $Na^+$ ). La entrada de sodio y calcio despolariza aún más la membrana, ocasionando que se abran los canales de calcio tipo L y otros canales de calcio dependientes de voltaje. Su activación desencadena potenciales de acción que incrementan el calcio intracelular ( $[Ca^{2+}]_i$ ). Junto con el calcio movilizado de las reservas intracelulares,

este proceso lleva a la fusión de los gránulos secretores que contienen insulina, con la membrana plasmática y a la liberación de la insulina hacia la circulación. Posterior al metabolismo de la glucosa, el paso limitante para la primera fase se encuentra en la cascada de transducción de señales, que se encuentra entre la detección de los niveles de  $[Ca^{2+}]_i$  y la exocitosis de los gránulos de liberación inmediata.

- *Segunda fase de secreción de insulina: la vía de amplificación*

La existencia de una segunda fase de secreción de insulina fue reportada por primera vez en los años 60 Curry *et. al.*, observaron que al perfundir el páncreas total con glucosa, la secreción de insulina se incrementaba rápidamente a partir de los 2 minutos posteriores a la infusión con glucosa, y alcanzaba su pico máximo a los 4 min. Una segunda fase, más lenta, seguía a este incremento y se sostenía durante todo el periodo de infusión con glucosa. Por otro lado, cuando el páncreas se perfundía con tolbutamida, una sulfonilurea que bloquea los canales de potasio, sólo se observaba el primer pico de liberación rápida de insulina, sugiriendo que la secreción bifásica de insulina, sólo se genera en respuesta a glucosa. Durante los años 90 que se encontraron mecanismos de secreción de insulina, independientes de la acción iónica (activación de los  $K_{ATP}$ ). A partir de entonces, se sabe que la secreción de insulina en respuesta a glucosa comprende una primera fase rápida de secreción, ocasionada por una vía de disparo (o un mecanismo independiente de  $K_{ATP}$ ), seguida de una segunda fase sostenida que depende de una vía de amplificación (o un mecanismo independiente de  $K_{ATP}$ ).



**Figura 9-2. Mecanismo de la secreción bifásica de la insulina en respuesta a glucosa.** La glucosa entra a la célula  $\beta$  por los transportadores de glucosa GLUT2 en roedores y GLUT1 en humanos, y es fosforilada para su metabolismo a través de la glucólisis y la oxidación. La generación de ATP por estos dos procesos cierra los canales de  $K^+$  sensibles a ATP, inhibiendo la salida de  $K^+$  y permitiendo la entrada de  $Na^+$ , lo cual despolariza a la membrana y abre canales de  $Ca^{2+}$  tipo T y canales de  $Na^+$ . Estos eventos despolarizan aún más la membrana y abren los canales de  $Ca^{2+}$  tipo L, incrementando el calcio intracelular, lo que ocasiona la fusión de los gránulos de insulina con la membrana plasmática, y la primera fase de secreción de insulina. La segunda fase sostenida de secreción de insulina ocurre cuando los gránulos listos para la liberación se convierten en gránulos de liberación inmediata, proceso dependiente de ATP conocido como preparación o “priming”. La mayoría de las señales que participan en el “priming” se derivan del metabolismo mitocondrial derivado del metabolismo de la glucosa.

La naturaleza bifásica de la secreción de insulina, ha sido explicada por la existencia de diversas pozas de gránulos de insulina al interior de la célula  $\beta$ . Existe una poza de gránulos de reserva que se localiza en el citoplasma, la cual corresponde alrededor del 94% del total de los gránulos, y otra poza de gránulos liberables que se encuentran anclados a la membrana plasmática. Se ha sugerido que estos gránulos anclados poseen diferente habilidad para ser liberados, por lo que se dividen en dos grupos: los gránulos listos para la liberación (LL), y los gránulos de liberación inmediata (LI). Los gránulos de liberación inmediata son los primeros en secretar insulina, en respuesta

al incremento del  $[Ca^{2+}]_i$  durante la fase de disparo, ocasionando la primera fase de secreción de insulina. En el punto más bajo de secreción, encontrado entre las dos fases, los gránulos LL se convierten en gránulos LI, un proceso dependiente de ATP que se denomina preparación o “priming”. Se ha sugerido que esta preparación es el paso limitante para la exocitosis, y el proceso regulado por las señales que participan en la fase de amplificación que provoca la segunda fase de secreción de insulina (Figura 9-2). Se ha sugerido que la mayoría de estas señales se derivan del metabolismo de la glucosa.

La secreción de insulina inducida por glucosa puede ser aumentada o disminuida por neurotransmisores y hormonas por medio de la activación de receptores en la célula  $\beta$  pancreática. Por ejemplo, la acetilcolina, a través del receptor muscarínico tipo 3, activa la proteína cinasa C; de manera similar, el péptido similar a glucagón - 1 (*Glucagon - like peptide - 1* ó GLP - 1) promueve un incremento en el AMP cíclico y por tanto una activación de la proteína cinasa A, cascadas de señalización que aumentan la secreción de insulina en respuesta a la glucosa.

- *Población de células  $\beta$*

Además de una función adecuada de las células  $\beta$ , la población total (o masa) de células  $\beta$  de un organismo, también es importante para mantener una producción y secreción de insulina adecuadas. Está dada por el número y tamaño de células, y se incrementa progresivamente durante los periodos fetal y neonatal, alcanzando una meseta durante la etapa adulta y decayendo gradualmente con la edad.

En el mantenimiento de la masa de las células  $\beta$  participan diversos procesos, como neogénesis, proliferación, hipertrofia y apoptosis. A pesar de que se han identificado progenitores de la célula  $\beta$  en el páncreas, la participación de la neogénesis durante la etapa postnatal y adulta se considera limitada siendo la proliferación y la hipertrofia, los principales mecanismos responsables de la expansión postnatal de la masa de las células  $\beta$ . El organismo es capaz de modificar la masa de las células  $\beta$  de acuerdo con sus requerimientos de insulina. En estados de resistencia a insulina tales como el embarazo, la obesidad y la diabetes, la masa de las células  $\beta$  se ve

incrementada principalmente a través de un incremento en la proliferación.

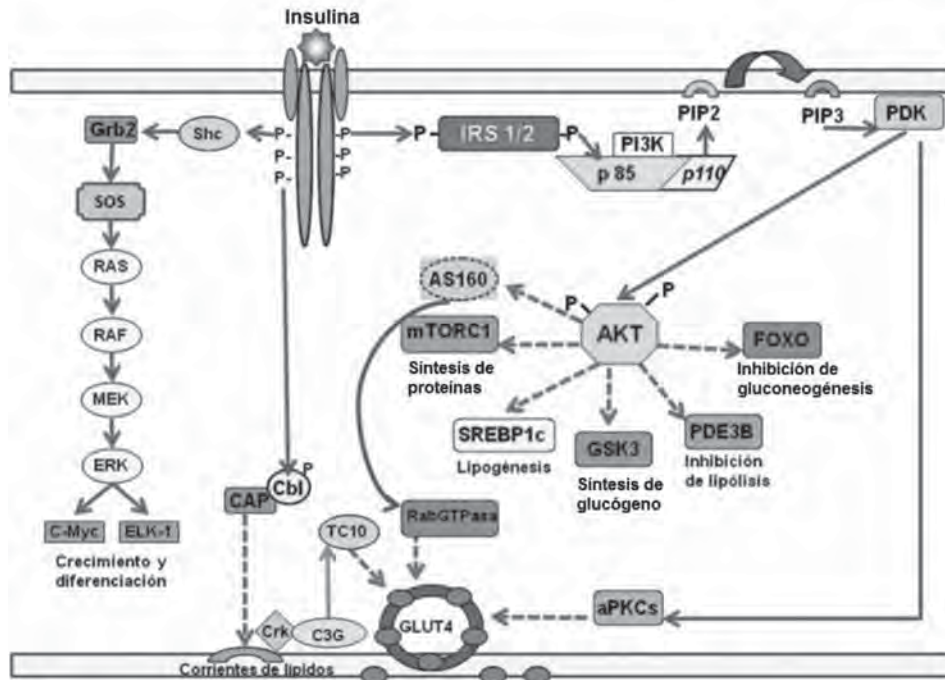
Algunos de los factores que regulan la proliferación de las células  $\beta$  adultas son los factores de crecimiento (la hormona del crecimiento, lactógenos, la misma insulina, los factores de crecimiento similares a insulina o IGFs), las incretinas, las proteínas del ciclo celular, factores de transcripción como PDX - 1.

## **Mecanismos moleculares de la señalización de la insulina**

La insulina comienza su función uniéndose a su receptor, provocando una cascada de eventos en la que participan, la fosforilación de proteínas y de fosfolípidos de membrana y la actividad del citoesqueleto (*Figura 9-3*).

- *Receptor de insulina*

El receptor de insulina es una proteína de membrana que pertenece a una subfamilia de receptores, con una actividad de tirosina cinasa de proteínas. El receptor está formado por dos subunidades  $\alpha$ , que se localizan extracelularmente, cuya función es la de unirse a la insulina; y dos subunidades  $\beta$ , de localización intracelular que tienen actividad de proteína cinasas. La insulina se une a las subunidades  $\alpha$  e induce un cambio en su conformación, que lleva a reacciones de auto-fosforilación rápida en las subunidades intracelulares  $\beta$ . El receptor fosforilado produce el reclutamiento de proteínas de señalización intracelulares que inician, a su vez, una cascada de reacciones de fosforilación de proteínas de diferentes vías. De esta manera se provocan los amplios efectos de la insulina sobre el metabolismo y el crecimiento celular.



**Figura 9-3. Mecanismos moleculares de la señalización de la insulina.** La interacción de la insulina con su receptor promueve su autofosforilación, y cataliza la fosforilación de proteínas celulares como los miembros de la familia de IRS y familias de Cbl. Posterior a la fosforilación de tirosina, estas proteínas interactúan con moléculas de señalización, lo que resulta en una serie de diversas vías de señalización, incluyendo la activación de PI3K y la activación de TC10. Estas vías actúan de forma concertada para coordinar la regulación del tráfico de vesículas que contienen la isoforma 4 del transportador de glucosa (GLUT4), la síntesis de proteínas, la activación e inactivación enzimática y la expresión de genes, lo cual resulta en la regulación del metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas.

Las vías de señalización de la insulina más importantes son:

- 1) La vía que se inicia con la fosforilación de las proteínas sustrato del receptor de la insulina (IRS, del inglés insulin receptor substrate). Esta produce las acciones metabólicas de la insulina, sobre el transporte de glucosa por el transportador de glucosa GLUT4, la síntesis de glucógeno, de lípidos y de proteínas, así como la inhibición de la lipólisis y la gluconeogénesis.
- 2) La vía de señalización mediada por la fosforilación de la proteína Cbl, la cual induce la actividad del citoesqueleto de actina para facilitar, junto con la vía de

IRS, el movimiento del transportador de glucosa GLUT4 del interior de la célula, hacia la membrana celular.

- 3) La vía que participa en la regulación de la insulina sobre la proliferación y la diferenciación celular.

- *Señalización de la insulina vía IRS*

Se han identificado al menos seis proteínas sustratos del receptor de insulina, siendo IRS - 1 e IRS - 2 de las que se conoce mejor su función. Estudios en ratones knockout han sugerido, que las proteínas IRS funcionan de manera complementaria, más que redundante, dentro de la señalización de la insulina. La fosforilación de los IRS facilita la interacción de las dos subunidades que

constituyen la forma activa de la enzima fosfoinositol - 3 - fosfato cinasa, una cinasa de lípidos heterodimérica que juega un papel crítico en las acciones de la insulina. La fosfoinositol - 3 - fosfato cinasa consiste de una subunidad reguladora (p85) que se asocia a la subunidad catalítica (p110).

La subunidad reguladora une a los IRSs, mientras que la subunidad catalítica fosforila los fosfatidilinositoles en la membrana para generar un segundo mensajero lipídico: fosfatidilinositol 3,4,5 - trifosfato. Éste producto promueve la activación de cinasas dependientes de fosfoinosítidos (PDK, del inglés Phosphoinositide - dependent kinase). En consecuencia, la activación de PDK fosforila a una proteína muy importante en la señalización de la insulina: la AKT, también conocida como PKB o proteína cinasa B. Se han identificado tres isoformas de Akt, que se expresan de manera ubicua: Akt 1, Akt 2 y Akt 3. Akt 1 y Akt 2 participan en la transducción de señales de la insulina en el músculo esquelético y el tejido adiposo. En contraste, Akt 3 no se activa por insulina en el hígado, el músculo o el tejido adiposo. Las formas fosforiladas de AKT/PKB regula a su vez la fosforilación de diversas proteínas, que participan en las múltiples acciones metabólicas de la insulina.

Mediante la fosforilación de la proteína AS 160 por AKT/PKB se induce el movimiento del transportador de azúcares GLUT4 desde el citoplasma a la membrana plasmática, generando un mayor transporte de glucosa hacia el interior de la célula. La fosforilación de la glucógeno sintasa cinasa - 3 (GSK 3, del inglés glycogen synthase kinase 3) que produce AKT/PKB, desencadena a su vez una serie de fosforilaciones que incrementan la síntesis de glucógeno.

Las acciones positivas de la activación de AKT/PKB sobre la lipogénesis se producen a través del factor de transcripción SREBP - 1c, proteína que aumenta la síntesis de las enzimas de esta vía. Por otro lado, la fosforilación mediada por AKT/PKB sobre el factor de transcripción FOXO - 1 (del inglés Forkhead box protein O1) provoca la inhibición de la síntesis de enzimas de la gluconeogénesis, en tanto que la fosforilación de la fosfodiesterasa 3B (PDE3B) produce la inhibición de la lipólisis.

- *Proteín cinasa C atípica (aPKC)*

Además de Akt, la aPKC  $\zeta$  y  $\lambda$  participan también en la señalización de la insulina. Contrario a las PKCs convencionales, las aPKCs no son activadas por su agonista clásico: el 1,2 - diacilglicerol. Las proteínas cinasas atípicas se activan por el inositol 3,4,5 - trifosfato.

- *Señalización mediada por la fosforilación de la proteína Cbl*

En esta vía participan fosforilaciones de proteínas como Cbl, CAP Crk, C3G y TC10. Estas fosforilaciones aunadas a la acción de secciones de la membrana, que contienen altas concentraciones de colesterol y de esfingolípidos conocidas como dominios de *lipid rafts*, y con la actividad del citoesqueleto de actina, actúan de manera coordinada con la vía de IRS, vía AS 160 y RabGTPasa, facilitando el movimiento del transportador de glucosa GLUT4 del interior de la célula hacia la membrana celular.

- *Vía de señalización de la insulina sobre la proliferación y la diferenciación celular*

La insulina estimula también la proliferación y la diferenciación celular, por la



vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAP) y la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK). Esta vía involucra la fosforilación en tirosina de las proteínas IRS y/o Shc, las cuales interactúan con la proteína adaptadora Grb 2, reclutando la proteína de intercambio *Son - of - sevenless* (SOS) hacia la membrana plasmática para la activación de Ras. Una vez activada, Ras funciona como un interruptor, estimulando una cascada de fosforilación de serín - cinasas a través de la activación de Raf, MEK y ERK. La ERK fosforilada activa a factores de transcripción que llevan a la proliferación celular o la diferenciación.

- *Inhibición de la señalización de la insulina*

Así como la fosforilación de las proteínas de la cascada de señalización de la insulina activa a esta vía, la desfosforilación la inhibe. Varias fosfatasa como: la proteína -tirosina fosfatasa - 1B (PTP 1B), la enzima homóloga de fosfatasa y tensina (PTEN), la tirosin - protein fosfatasa (SHP 2) y la proteína supresora de la señal de citosinas - 3 (SOCS - 3), desfosforilan y apagan la señalización.

Alteraciones en la vía de la transducción de señales de la insulina, sean por ineficiente fosforilación y/o por aumento de la actividad de las fosfatasas, provocan una disminución en la acción de esta hormona. Este es el mecanismo molecular, que da origen a la resistencia a la insulina, también conocida como insensibilidad a la insulina. La disminución en la acción de la insulina es uno de los componentes que participan en el desarrollo de la diabetes.

## Mecanismos moleculares de las acciones metabólicas de la insulina

- *Transporte de glucosa mediado por insulina*

En condiciones posprandiales el transporte de glucosa al interior de las células del músculo esquelético, representa la principal vía de captación de glucosa. En el músculo esquelético y el tejido adiposo, GLUT1 media el transporte basal de glucosa, mientras que GLUT4 es responsable del transporte de glucosa dependiente de insulina. En el estado basal, GLUT4 está principalmente de forma intracelular. La insulina estimula el movimiento de las vesículas que contienen GLUT4 hacia la membrana plasmática, donde facilitan el transporte de glucosa al interior de la célula. El mecanismo molecular requiere de dos vías, ambas mediadas por el receptor de la insulina: la primera, y mejor establecida, es la vía PI3K/Akt, la segunda vía que participa es la vía de la del complejo Cbl/CAP.

- *Síntesis de glucógeno mediada por insulina*

La insulina estimula la acumulación de glucógeno a través de un aumento coordinado del transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno. La hormona activa la glucógeno sintasa promoviendo su desfosforilación, a través de la inhibición de cinasas como PKA o GSK - 3, y la activación de la proteína fosfatasa - 1 (PP1). La insulina, vía PI3K/Akt, fosforila e inactiva a GSK - 3, disminuyendo el índice de fosforilación de la glucógeno sintasa, y aumentando así su estado activado. Por otro lado, el mecanismo por el cual la insulina activa la PP1 asociada a glucógeno



aún se desconoce; los inhibidores de PI3K bloquean este efecto, lo cual sugiere que las proteínasas dependientes de PtdIns(3,4,5)P3 se encuentran participando. (*Figura 9-4*).

- *Síntesis de lípidos mediada por insulina*

La insulina induce la transcripción de enzimas críticas para la síntesis de lípidos. El factor transcripcional SREBP - 1c (proteína de unión al elemento regulador por esteroides 1c) posee un papel crucial en la expresión de genes lipogénicos, y ha sido propuesto como un mediador clave de los efectos transcripcionales de la insulina. La insulina estimula la activación transcripcional de SREBP - 1c por la vía de PI3K, a la vez que ocasiona el rompimiento proteolítico del precursor de SREBP - 1c y la liberación de la forma activa que migrará al núcleo y transactivará los promotores de los genes de la glicólisis y la síntesis de ácidos grasos (como la ácido graso sintasa y la acetil coenzima A Carboxilasa 1).

- *Efectos represores de la insulina*

De forma paralela a las acciones anabólicas de la insulina (*v. gr.*, síntesis de glucógeno, lipogénesis) en el estado posprandial, esta hormona tiene funciones inhibitorias sobre la producción de glucosa y la lipólisis.

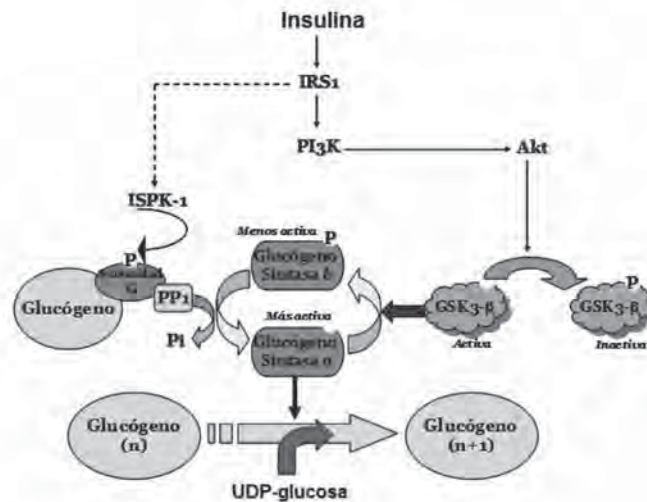
- *Represión de la producción de glucosa por insulina*

La insulina inhibe la producción y la liberación de glucosa por el hígado, bloqueando la gluconeogénesis y la gluco-genólisis. Esto ocurre a través de un efecto directo de la insulina sobre el hígado, así como por efectos indirectos de la insulina sobre la disponibilidad de sustrato, como ácidos grasos libres, lactato y aminoácidos.

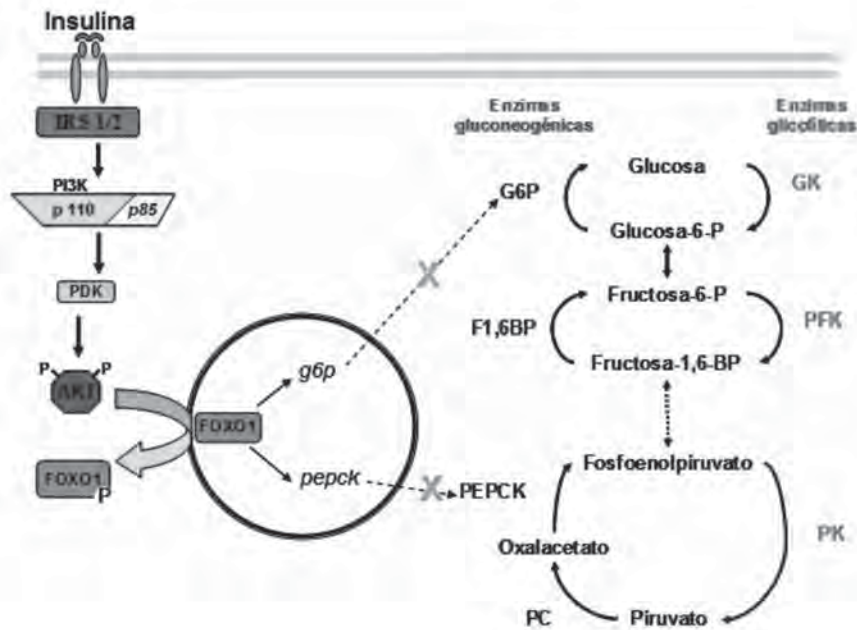
La insulina inhibe la transcripción de genes que codifican para la fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK), enzima que cataliza el paso limitante en la velocidad de la gluconeogénesis. La hormona también disminuye la transcripción de genes que codifican para la fructosa - 1,6 - bisfosfatasa y glucosa - 6 - fosfatasa. Este mecanismo se produce vía PI3K y Akt a través de la fosforilación del factor de transcripción Foxo1. En el estado de ayuno, Foxo1 se encuentra en su mayoría desfosforilado y está localizado en el núcleo, donde se une al coactivador del receptor activado de proliferación de peroxisomas (PGC) - 1 [52] y a Cbp/p300 para promover la transcripción de la fosfoenolpiruvato carboxicinas y la glucosa - 6 - fosfatasa. La fosforilación dependiente de insulina vía Akt disocia el complejo Foxo1/PGC - 1 y provoca que Foxo1 se transloque fuera del núcleo y consecuentemente se inhiba la expresión de sus genes blanco (*Figura 9-5*).

- *Represión de la lipólisis por insulina*

La insulina inhibe fuertemente la lipólisis en los adipocitos, a través de la inhibición de la lipasa sensible a hormonas. La insulina inhibe la actividad de esta lipasa principalmente a través de una reducción en los niveles de cAMP, debida a la activación de una fosfodiesterasa 3B específica para cAMP a través de la serín - treonínasas Akt. Las bajas concentraciones de insulina que se requieren para inhibir a la lipasa sensible a hormonas pueden explicar, por qué los pacientes con diabetes tipo 2 moderada e intolerancia a la glucosa son hiperglucémicos, en ausencia de un aumento significativo de ácidos grasos libres o cuerpos cetónicos en el plasma.



**Figura 9-4. Síntesis de glucógeno mediada por insulina.** La insulina estimula la acumulación de glucógeno a través de un aumento coordinado del transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno. La hormona activa la glucógeno sintasa promoviendo su desfosforilación, a través de la inhibición de cinasas como PKA o GSK-3, y la activación de la proteína fosfatasa-1 (PP1). La insulina, vía PI3K/Akt, fosforila e inactiva a GSK-3, disminuyendo el índice de fosforilación de la glucógeno sintasa, y aumentando así su estado activado. Por otro lado, el mecanismo por el cual la insulina activa la PP1 asociada a glucógeno aún se desconoce, sin embargo se cree que está regulada por la ISPK-1 (*Insulin Stimulated Protein Kinase-1*).



**Figura 9-5. Represión de la producción de glucosa por insulina.** La insulina inhibe la transcripción de genes que codifican para la fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK), enzima que cataliza el paso limitante en la velocidad de la gluconeogénesis. La hormona también disminuye la transcripción de genes que codifican para la fructosa-1,6-bisfosfatasa y glucosa-6-fosfatasa. Este mecanismo se produce vía PI3K y Akt a través de la fosforilación del factor de transcripción Foxo1. En el estado de ayuno, Foxo1 se encuentra desfosforilado y localizado en el núcleo promoviendo la transcripción de la fosfoenolpiruvato carboxilasa y la glucosa-6-fosfatasa. La fosforilación por vía Akt provoca que Foxo1 se transloque fuera del núcleo y de ese modo se inhiba la expresión de sus genes blanco.

- *Tejido adiposo*

El tejido adiposo es un tejido único en el metabolismo energético por varias razones:

- a) Almacena y libera el exceso de energía en forma de lípidos, modificando su tamaño y número de acuerdo al cambio en las necesidades metabólicas;
- b) Libera ácidos grasos libres que inhiben la captación y la oxidación de glucosa y la síntesis de glucógeno, a la vez que estimulan la producción hepática de glucosa;
- c) El metabolismo adiposo, específicamente el transporte de glucosa mediado por GLUT4, es capaz de influir sobre la acción de la insulina sobre los tejidos periféricos;
- d) Además, el tejido adiposo es capaz de integrar señales de otros órganos y de responder regulando la secreción de múltiples proteínas, denominadas adipocinas que modifican la acción de la insulina.

Las citocinas como TNF -  $\alpha$ , IL - 6 y resistina disminuyen la acción de la insulina. Por el contrario, la adiponectina y la visfatina poseen un efecto positivo sobre la acción de la insulina.

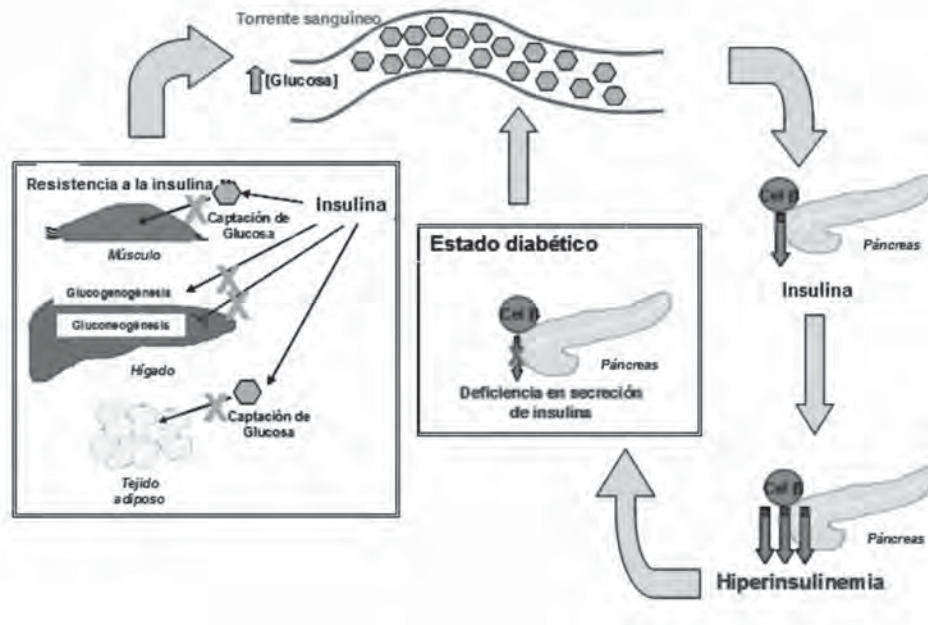
- *Metabolismo en la diabetes tipo 2*

La diabetes tipo 2 se caracteriza por un defecto en la acción y/o secreción de la insulina. Una anomalía temprana de la enfermedad es la resistencia a la insulina; un estado anormal en el cual la insulina, no es capaz de ejercer sus efectos biológicos en concentraciones plasmáticas que resultan efectivas en sujetos normales. La resistencia a la insulina ha sido propuesta, como el factor de unión clave en el síndrome

metabólico para la intolerancia a la glucosa, la hipertensión y la dislipidemia.

La resistencia a la insulina lleva a una profunda disminución en la captación de la glucosa y la síntesis de glucógeno en los tejidos periféricos. También se han observado defectos en el almacenamiento de glucógeno hepático y la actividad de la glucógeno sintasa asociados a la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina causa supresión defectuosa de la producción hepática de glucosa, tanto en estados de ayuno, como posprandiales. La resistencia a la acción antilipolítica de la insulina, también favorece el rompimiento de los triacilglicéridos en el tejido adiposo y la generación de ácidos grasos libres, los cuales inhiben el transporte de glucosa estimulada por insulina y el metabolismo en el músculo esquelético, estimulan la gluconeogénesis hepática e interfieren con la señalización del receptor de insulina. Los cambios en las concentraciones séricas de adipocinas también son parte del estado de resistencia a la insulina.

Previo a la aparición de la diabetes tipo 2, la resistencia a la acción hipoglucémica de la insulina, tiende a ocasionar un ligero aumento de la glucosa en sangre, lo cual estimula la secreción de insulina y causa hiperinsulinemia. Inicialmente, la hiperinsulinemia es capaz de contrarrestar la resistencia a la insulina. El estado diabético se desarrolla cuando la secreción de insulina es incapaz de sostenerse para compensar la resistencia a la insulina, y es en esta etapa que se hace aparente la hiperglucemia en ayuno y en el estado posprandial (*Figura 9-6*).



**Figura 9-6. Desarrollo del estado diabético.** Previo a la aparición de la diabetes tipo 2, la resistencia a la acción hipoglucémica de la insulina tiende a ocasionar un ligero aumento de la glucosa en sangre, lo cual estimula la secreción de insulina y causa hiperinsulinemia. Inicialmente, la hiperinsulinemia es capaz de contrarrestar la resistencia a la insulina. Cuando la secreción de insulina es incapaz de sostenerse para compensar la resistencia a la insulina, se hace aparente la hiperglucemia en ayuno y en el estado posprandial desarrollándose el estado diabético.

## Mecanismos moleculares afectados en la diabetes tipo 2

- *Resistencia a la insulina*

En la actualidad es aceptado que la señalización defectuosa post-receptor, del receptor de insulina es el mecanismo causal de la resistencia a la insulina presente en la diabetes tipo 2. Como consecuencia, las acciones metabólicas de la insulina se ven alteradas. Varios mecanismos, como la desfosforilación de proteínas de la vía de señalización por fosfatasa como PTEN, PTP1B, SHP2 tirosina, el desequilibrio de fosforilación serina/treonina, o la internalización del receptor de insulina dañan la señalización de la insulina. Diversas moléculas que afectan a estos mecanismos se han asociado con

la resistencia a la insulina, la mayoría de ellas son citocinas que se producen en el tejido adiposo y moléculas derivadas de los ácidos grasos como la ceramidas o el diacilglicerol.

- *Tejido adiposo*

La disfunción del tejido adiposo juega un papel crucial en el desarrollo de la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2. Tanto la obesidad como la lipodistrofia ocasionan resistencia a la insulina en el músculo. Datos recientes sugieren que las moléculas liberadas por los adipocitos, como los ácidos grasos libres, el TNF- $\alpha$ , la resistina y la interleucina 6 inhiben la señalización de la insulina e inducen resistencia a insulina.

- *Ácidos grasos libres*

Los ácidos grasos afectan la señalización de la insulina al transformarse en compuestos como el diacil-glicerol y las ceramidas. Se cree que el mecanismo de interferencia del diacil-glicerol con las proteínas PKC convencionales y/o atípicas interfiere con la interacción de IRS - 1 con la subunidad p85 de la fosfoinositol - 3 - cinasa y es de esta manera que interfiere con la señal de la insulina. En cuanto a las ceramidas se han propuesto diferentes acciones que afectan la señalización, una de ellas es el aumento de la interacción entre las PKC atípicas con Akt, lo que disminuye la posibilidad de Akt de interactuar con PDK1 y por ende la disminución de la vía de señalización.

- *Interleucina 6 (IL - 6)*

En los estados de resistencia a la insulina, se ha observado un aumento de dos a tres veces mayor en la IL - 6 circulante. La IL - 6 a través de la proteína SOCS, disminuye la fosforilación de la tirosina de IRS - 1 y disminuye la asociación de la subunidad p85 de la fosfatidilinositol 3 - cinasa con IRS - 1.

- *Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF -  $\alpha$ )*

El TNF -  $\alpha$  es una citosina, producida por los adipocitos que ha sido ampliamente relacionada con un factor causante de la resistencia a la insulina, asociada a obesidad y de la patogénesis de la diabetes tipo 2. Se han encontrado varios mecanismos mediante los cuales el TNF -  $\alpha$  produce resistencia a la insulina, estos incluyen la regulación negativa de la expresión de PPAR -  $\gamma$ , la disminución en la expresión de genes requeridos para la acción normal de la insulina, como GLUT4, la interferencia con la vía de señalización de la insulina

mediante la inducción de fosforilaciones de serinas en la proteína IRS, así como la elevación de los ácidos grasos libres, por la estimulación de la lipólisis.

- *Receptor  $\gamma$  activado de proliferación de peroxisomas (PPAR -  $\gamma$ )*

Los PPARs son receptores nucleares que regulan la transcripción de diversos genes. En particular, PPAR -  $\gamma$  se encuentra involucrado en la regulación de genes que participan en la acción de la insulina. Además, la activación de PPAR inhibe la expresión del gen de la leptina, así como la expresión de TNF -  $\alpha$ , el cual, a su vez, es un inhibidor de la expresión de PPAR. La idea de que los PPARs juegan un papel importante en la diabetes tipo 2 está fundamentada, por el reciente reporte de familias en las cuales mutaciones en PPARs causaron resistencia a la insulina severa y diabetes.

- *Oxidación de combustibles*

Diversas investigaciones han encontrado que la función mitocondrial podría estar involucrada en la patogénesis de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Estudios de microarreglos en sujetos obesos y diabéticos tipo 2 encontraron un decremento en la expresión de genes regulados por el coactivador - 1  $\alpha$  del receptor  $\gamma$  activado de proliferación de los peroxisomas (PGC - 1  $\alpha$ ) un factor transcripcional que juega un papel importante en la biogénesis de la mitocondria. Además, se ha encontrado menor actividad de las enzimas oxidativas mitocondriales en los pacientes diabéticos tipo 2. Estos datos apoyan el concepto de que la resistencia a la insulina, surge a partir de defectos en la oxidación



mitocondrial de los ácidos grasos, la cual a su vez, conlleva a un incremento en los metabolitos de los ácidos grasos (como acilCoAs y diacilglicerol) que interrumpen la señalización de la insulina. Evidencia adicional de la importancia de PGC - 1 en la regulación metabólica es su papel en la regulación de genes que participan en la gluconeogénesis hepática, como PEPCCK y glucosa - 6 - fosfatasa, y su interacción molecular con agentes diabetogénicos como los glucocorticoides. Los defectos en la oxidación de combustibles, también están involucrados en la secreción afectada de insulina y en los defectos genéticos que causan diabetes (ver más adelante).

- *Secreción de insulina*

La diabetes tipo 2 surge cuando las células  $\beta$  no logran secretar suficiente insulina, para responder a la demanda ocasionada por la resistencia a la insulina, debido a una disfunción secretora adquirida de la célula  $\beta$  y/o a una disminución en su masa. A excepción de los pacientes con defectos en la señalización de insulina (como aquellos con mutaciones en el receptor de la insulina), todos los pacientes con diabetes tipo 2 desarrollan algún defecto, en la capacidad de la célula  $\beta$  para producir o secretar insulina, independientemente del régimen terapéutico que sigan.

La falla progresiva de la célula  $\beta$  que se presenta en la diabetes tipo 2 puede deberse tanto a factores genéticos, como

a factores adquiridos. Los factores genéticos comprenden defectos en la expresión de los genes del metabolismo de la glucosa, en la célula  $\beta$  y los factores transcripcionales, mientras que los factores adquiridos incluyen el estrés oxidativo, la glucotoxicidad, la lipotoxicidad, el incremento en los depósitos de polipéptido amiloide del islote, la disfunción mitocondrial y la inflamación por citocinas en la célula  $\beta$ . La masa de las células  $\beta$  también juega un papel fundamental para determinar si un individuo evolucionará hacia diabetes tipo 2 o sólo cursará con resistencia a la insulina.

Se ha propuesto un modelo de cinco etapas detallando los daños que sufre la célula  $\beta$  durante la progresión de la hiperglucemia y la diabetes (*Tabla 9-1*), en el cual ocurren diversas manifestaciones funcionales, cualitativas y anatómicas de este daño asociadas a la diabetes tipo 2. Estos daños disminuyen la capacidad de la célula  $\beta$  para responder a las concentraciones de glucosa, ocasionando hiperglucemia franca. Así se inicia un círculo vicioso en el cual la exposición prolongada de la célula  $\beta$  a la hiperglucemia, la desensibiliza aún más y favorece su apoptosis, disminuyendo así su masa y generando un estado diabético severo, el cual conlleva una serie de complicaciones micro (ceguera, nefropatía, neuropatía diabética) y macro vasculares (ateroesclerosis, infarto al miocardio).



**Tabla 9-1. Etapas propuestas de la disfunción de la célula beta durante la progresión hacia la diabetes tipo 2. Tomada de Weir *et.al.* 2004.**

---

**Etapa 1: Compensación (Normogluemia)**

Hipertrofia de las células beta  
Hiperplasia de las células beta  
Cambio hacia la derecha en la curva de tolerancia a glucosa (menor umbral de secreción)  
Secreción de insulina en respuesta a glucosa normal o incrementada  
Perfil de expresión de genes normal  
Aumento de actividad de piruvato carboxilasa

---

**Etapa 2: Adaptación estable (Hipergluemia moderada, 90-125 mg/dL)**

Pérdida de la primera fase de secreción de insulina  
Secreción de insulina en respuesta a otros secretagogos (arginina) preservada  
Reservas de insulina cercanas a la normalidad  
Desdiferenciación temprana de la célula beta (pérdida de su fenotipo especializado)  
Disminución en la expresión de los genes de GLUT2, glucocinasa, mGPDH, piruvato carboxilasa, VDCC, SERCA3, IP3R-II y factores transcripcionales como PDX-1, Nkx6.1 y Pax6  
Aumento en la expresión de los genes de lactato deshidrogenasa (LDH), hexocinasa, glucosa-6-fosfatasa y el factor c-Myc

---

**Etapa 3: Descompensación inestable temprana (Hipergluemia franca 125-270 mg/dL)**

Pérdida progresiva de la segunda fase de secreción de insulina en respuesta a glucosa  
Pérdida de la secreción de insulina en respuesta a otros secretagogos  
Relación aumentada de proinsulina/insulina secretadas  
Disminución de las reservas de insulina intracelulares (degranulación de la célula beta)  
Dediferenciación severa de la célula beta  
Disminución en la expresión de los genes de insulina, IAPP, GK, Kir6.2, SERCA2B, PPAR-alfa y TFbeta2  
Aumento en la expresión de la glucosa-6-Pasa, 12-lipooxigenasa, COX-1, PPAR-gamma, FAS y C/EBPbeta  
Aumento de genes de estrés como la iNOS, A20 y la Hemooxigenasa-1

---

**Etapa 4: Descompensación estable (Glucemia en 270-360 mg/dL)**

Apoptosis  
Depósitos de amiloide  
Gotas de grasa intracelulares  
Depósitos de glucógeno  
Fibrosis

---

**Etapa 5: Descompensación severa (Glucemia > 360 mg/dL)**

Cetoacidosis diabética por destrucción de la célula beta (característica en la diabetes tipo 1)  
Necesidad de insulina exógena para sobrevivir

---

- *Glucolipototoxicidad*

El deterioro de la célula  $\beta$  en el desarrollo de diabetes puede tener diversas causas, como la hiperglucemia crónica o glucotoxicidad y la dislipidemia crónica o lipototoxicidad. Estos mecanismos generan un círculo vicioso en el que las anormalidades metabólicas disminuyen la secreción de insulina, lo cual agrava aún más el estado diabético. Más aún, se ha observado que la elevación concomitante de glucosa y ácidos grasos ocasiona un daño sinérgico a las células  $\beta$ , originándose el concepto de glucolipototoxicidad.

En las células  $\beta$  se activan diversas vías de señalización, en presencia de niveles elevados de palmitato y glucosa. En primer lugar, hay un incremento en las ceramidas sintetizadas de novo, lo cual activa la vía de ERK 1/2, ocasionando que el factor transcripcional PDX - 1 salga del núcleo, inactivándolo. Por otro lado, el palmitato bloquea la inducción de la glucosa sobre la expresión de PASK (Per - Arnt - Sim kinase), disminuyendo la expresión de PDX - 1. Por último, el palmitato reduce la expresión de MafA. Siendo PDX - 1 y MafA los dos factores transcripcionales principales que regulan la expresión de insulina, su inhibición ocasiona una reducción de la transcripción de insulina.

Las células  $\beta$  poseen bajos niveles de enzimas antioxidantes y se ha propuesto que los mecanismos moleculares de toxicidad por glucosa, involucran la generación de estrés oxidativo crónico. Además, la producción de superóxido en la mitocondria inducido por hiperglucemia, activa a la proteína desacopladora 2, que disminuye la relación ATP/ADP y por tanto reduce la respuesta secretora de insulina. También se sabe que las especies reactivas

de oxígeno, aumentan la actividad de NF $\kappa$ B -  $\beta$ , que potencialmente induce la apoptosis de la célula  $\beta$ .

- *Factores genéticos*

Después del descubrimiento de los desórdenes Mendelianos con diabetes como su característica fenotípica principal, se ha hecho evidente que la diabetes tipo 2 es un padecimiento heterogéneo y puede ser el resultado de defectos en una o más vías moleculares. Los defectos genéticos de la célula  $\beta$  se conocen como diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY). La mayoría de los subtipos de MODY son causados por mutaciones en factores de transcripción, los cuales participan en la regulación tejido-específica de la expresión de insulina y otros genes de la secreción de insulina. Otros factores genéticos relacionados se deben, a mutaciones en el receptor de la insulina.

- Defectos genéticos de la célula  $\beta$

- HNFs. HNF - 1  $\alpha$  y HNF - 1  $\beta$  son miembros de la familia de factores de transcripción que contienen un homeodominio, funcionan como homodímeros o heterodímeros entre ellos mismos. HNF - 4 $\beta$  también es miembro de esta familia, y regula la expresión de HNF - 1 $\alpha$ . Los HNFs son parte de una red transcripcional que regula la generación de células pancreáticas durante el desarrollo embrionario y la expresión de diversos genes en los tejidos adultos en los cuales se encuentran coexpresados. En la célula  $\beta$  pancreática, regulan la expresión de insulina así como de proteínas que participan en el transporte de

glucosa, la glucólisis y el metabolismo mitocondrial, procesos importantes en la regulación de la secreción de la insulina. Las mutaciones en HNF - 1 $\alpha$  (MODY3) ocasionan deterioro progresivo de la célula  $\beta$ , presentándose diabetes entre los 10 y los 30 años de edad. Las mutaciones en HNF - 1 $\beta$  (MODY 5) ocasionan desórdenes renales, particularmente quistes renales, de manera concomitante con diabetes, debida a defectos tanto en la secreción como en la acción de la insulina. Por su parte, los pacientes con mutaciones en HNF4 -  $\alpha$  (MODY 1) además de una disfunción progresiva de la célula  $\beta$ , presentan concentraciones alteradas de apolipoproteínas y triacilglicéridos.

◦ IPF-1/PDX-1. PDX1 es un miembro del conjunto de genes Parahox, importantes en el desarrollo embrionario. En la etapa adulta, PDX1 se expresa solamente en las células  $\beta$  del islote, en algunas células  $\delta$  y participa en la regulación transcripcional de varios genes críticos de la célula  $\beta$ , incluyendo la insulina, la glucocinasa y el transportador de glucosa 2 (GLUT2), así como en el mantenimiento y proliferación de las células  $\beta$ . Estudios de ratones transgénicos con ablaciones de *pdx1* tienen alterada la función de la célula  $\beta$ , presentan fenotipos diabéticos, o incluso agénesis del páncreas. En el humano, las mutaciones en IPF - 1, homólogo de PDX - 1, ocasionan diabetes MODY 4.

◦ NeuroD1/ $\beta$ 2. NeuroD1/ $\beta$ 2 es un factor de diferenciación neuronal y un activador de la transcripción de

insulina. En el páncreas, se expresa predominantemente en las células  $\beta$  maduras. NeuroD1 es requerido para el desarrollo pancreático y el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. La delección de este gen en ratones detiene la expansión de la población de células  $\beta$  y el desarrollo de los islotes pancreáticos en la etapa embrionaria, además de ocasionar diabetes severa (hiperglucemia, cetonuria y resistencia a la insulina) y muerte postnatal. Mutaciones en el gen humano *NeuroD1* se han asociado con susceptibilidad para desarrollar tanto Diabetes tipo 1 como diabetes MODY6.

◦ Glucocinasa. MODY 2 es causado por mutaciones en el gen de la glucocinasa. Ésta es una enzima tejido - específica expresada en el hígado, las células  $\beta$  pancreáticas y en ciertas células neuroendócrinas del cerebro y el intestino, y juega un papel clave en la homeostasis de la glucosa. En el hígado, su actividad es crítica para la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno en el estado posprandial. En la célula  $\beta$ , la glucocinasa regula de manera importante la secreción de insulina, en respuesta a glucosa. A diferencia de otros tipos de MODY, las mutaciones en glucocinasa no presentan diabetes severa, sino niveles ligeros de hiperglucemia, ocasionados por un defecto de la célula  $\beta$  para sentir la glucosa. Este defecto se traduce, en un aumento del umbral de glucosa necesario para la secreción de insulina. Aunado a ello, la reserva de glucógeno en el hígado puede estar disminuída, provocando un aumento en las concentraciones plasmáticas de glucosa.

° ADN mitocondrial. Una función mitocondrial alterada por mutaciones en el genoma mitocondrial, puede ocasionar diabetes. La mutación asociada a diabetes más común es una transición de A a G en el gen mitocondrial tRNA<sup>Leu</sup> (UUR) en la base 3,243. Los pacientes con esta mutación no presentan obesidad, sin embargo, poseen alteraciones en almacenamiento de triacilglicéridos en los adipocitos, deteriorando la función de las células  $\beta$  por los ácidos grasos, un efecto similar a la lipotoxicidad de la diabetes tipo 2. Esto provoca defectos en la secreción de insulina, incluyendo la incapacidad de la glucosa para estimular la respuesta secretora, y oscilaciones anormales de secreción de insulina.

• *Factores genéticos en la diabetes tipo 2 poligénica*

Durante las dos últimas décadas se han realizado considerables esfuerzos, con el objeto de identificar más genes responsables de otras formas poligénicas comunes de diabetes tipo 2. Más de 40 genes se han asociado con un incremento en el riesgo de padecer diabetes tipo 2. Sin embargo, para la mayoría de los genes identificados se desconoce la función y el papel que juegan en la predisposición a la diabetes.

El gen que posee mayor asociación con la susceptibilidad a la diabetes es TCF7L2, el cual incrementa el riesgo de padecer diabetes hasta 1.7 veces. Su función está relacionada con la vía de señalización de WNT, y se ha sugerido que participa en la secreción de insulina. Algunos genes de la célula  $\beta$  cuyos polimorfismos se han

asociado a diabetes y a alteraciones en la secreción de insulina, son el transportador de zinc Znt8, las subunidades del canal de  $K^+$  Kir6.2 y Sur1.

Existen otras variantes en genes que modulan el metabolismo de la glucosa y las acciones de la insulina, como PPAR -  $\gamma$ , la glucógeno sintasa, IRS - 1, PGC - 1 $\alpha$  y la calpaína 10, que también han sido asociadas al riesgo de padecer diabetes tipo 2.

## Conclusiones

Los estudios fisiológicos clásicos, los métodos bioquímicos, la tecnología de cultivo de tejidos, los estudios en ratones transgénicos y las mutaciones naturales en pacientes, han ayudado a esclarecer las causas moleculares de la diabetes tipo 2 y han contribuido a un entendimiento más profundo de los mecanismos moleculares involucrados en la enfermedad. Con algunas variaciones, las observaciones de Thomas Willis permanecen ciertas hoy en día. Ahora podemos escribir que: “La diabetes era una enfermedad rara en los tiempos clásicos (vida rural), pero en nuestros tiempos disipados (vida urbana) y de ingestión desmesurada de vinos destilados (refresco y comida industrializada), nos encontramos frecuentemente con ejemplos esta enfermedad, se podría decir casi diario. Resulta difícil establecer proposiciones para su cura, debido a que su causa se encuentra profundamente escondida y tiene su origen tan profundo y remoto”. Y son precisamente estas causas profundamente escondidas, el sujeto de estudio de las bases moleculares de la diabetes.

## Agradecimientos.

María Luisa Lazo de la Vega-Monroy fue becaria del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (número CVU/Becario: 217876/207055).

Trabajo apoyado por fondos del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (44266M) y la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (IN214811).

## Bibliografía

- Abel, E.D.; Peroni, O.; Kim, J.K.; Kim, Y.B.; Boss, O.; Hadro, E.; Minnemann, T.; Shulman, G.I.; Kahn, B.B. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 2001, 409, p. 729-33.
- Ackermann, A.M.; Gannon, M. Molecular regulation of pancreatic beta-cell mass development, maintenance, and expansion. *J Mol Endocrinol* 2007, 38, p. 193-206.
- Aguilar-Bryan, L.; Clement, J.P.; Gonzalez, G.; Kunjilwar, K.; Babenko, A.; Bryan, J. Toward understanding the assembly and structure of KATP channels. *Physiol Rev*, 1998, 78, p. 227-45.
- Ahlgren, U.; Jonsson J.; Jonsson, L.; Simu, K.; Edlund, H. beta-cell-specific inactivation of the mouse *Ipf1/Pdx1* gene results in loss of the beta-cell phenotype and maturity onset diabetes. *Genes Dev* 1998, 12, p. 1763-8.
- Aizawa, T.; Komatsu, M. Rab27a: a new face in beta cell metabolism-secretion coupling. *J Clin Invest* 2005, 115, p. 227-30.
- Aizawa, T.; Komatsu, M.; Asanuma, N.; Sato, Y.; Sharp, G.W. Glucose action 'beyond ionic events' in the pancreatic beta cell. *Trends Pharmacol Sci* 1998, 19, p. 496-9.
- Aizawa, T.Y.; Sato, Komatsu, M. Importance of nonionic signals for glucose-induced biphasic insulin secretion. *Diabetes* 2002, 51, p. S96-8.
- Anthonsen, M.W.; Rönnstrand, L.; Wernstedt, C.; Degerman, E.; Holm, C. Identification of novel phosphorylation sites in hormone-sensitive lipase that are phosphorylated in response to isoproterenol and govern activation properties in vitro. *J Biol Chem* 1998, 273, p. 215-21.
- Ashcroft, F.M.; Rorsman, P. Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years. *Cell* 2012, 148, p. 1160-71.
- Association A.D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2006, 29, p. S43-S48.
- Auwerx, J.; PPARgamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999, 42, p. 1033-49.
- Azzout-Marniche, D., Bécard, D.; Guichard, C.; Foretz, M.; Ferré, P.; Foufelle, F.; Insulin effects on sterol regulatory-element-binding protein-1c (SREBP-1c) transcriptional activity in rat hepatocytes. *Biochem J* 2000, 350, p. 389-93.
- Barroso, I.; Gurnell, M.; Crowley, V.E.; Agostini, M.; Schwabe, J.W.; Soos, M.A.; Maslen, G.L.; Williams, T.D.; Lewis, H.; Schafer, A.J.; Chatterjee, V.K.; O'Rahilly, S. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999, 402, p. 880-3.
- Barthel, A. and D. Schmolli, Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol*

- Endocrinol Metab* 2003, 285, p. E685-92.
- Baumann, C.A.; Ribon, V.; Kanzaki, M.; Thurmond, D.C.; Mora, S.; Shigematsu, S.; Bickel, P.E.; Pessin, J.E.; Saltiel, A.R. CAP defines a second signalling pathway required for insulin-stimulated glucose transport. *Nature* 2000, 407, p. 202-7.
- Bergsten, P.; Grapengiesser, E.; Gylfe, E.; Tengholm, A.; Hellman, B. Synchronous oscillations of cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> and insulin release in glucose-stimulated pancreatic islets. *J Biol Chem* 1994, 269, p. 8749-53.
- Bjornholm, M.; Zierath, J.R. Insulin signal transduction in human skeletal muscle: identifying the defects in Type II diabetes. *Biochem Soc Trans*, 2005, 33, p. 354-7.
- Boden, G.; Chen, X.; Ruiz, J.; White, J.V.; Rossetti, L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 1994, 93, p. 2438-46.
- Boden, G.; Shulman, G.I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002, 32, p. 14-23.
- Bogardus, C.; Lillioja, S.; Stone, K.; Mott, D. Correlation between muscle glycogen synthase activity and in vivo insulin action in man. *J Clin Invest* 1984, 73, p. 1185-90.
- Brady, M.J.; Nairn, A.C.; Saltiel, A.R. The regulation of glycogen synthase by protein phosphatase 1 in 3T3-L1 adipocytes. Evidence for a potential role for DARPP-32 in insulin action. *J Biol Chem* 1997, 272, p. 29698-703.
- Brownlee, M., A radical explanation for glucose-induced beta cell dysfunction. *J Clin Invest* 2003, 112, p. 1788-90.
- Brownlee, M.; *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications.* *Nature* 2001, 414 p. 813-20.
- Chae, J.H.; Stein, G.H.; Lee, J.E. NeuroD: the predicted and the surprising. *Mol Cells* 2004, 18, p. 271-88.
- Chou, M.M., et al., *Regulation of protein kinase C zeta by PI 3-kinase and PDK-1.* *Curr Biol*, 1998. 8(19): p. 1069-77.
- Cline, G.W.; Petersen, K.F.; Krssak, M.; Shen, J.; Hundal, R.S.; Trajanoski, Z.; Inzucchi, S.; Dresner, A.; Rothman, D.L.; Shulman, G.I. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 1999, 341, p. 240-6.
- Cross, D.A.; Alessi, D.R.; Cohen, P.; Andjelkovich, M.; Hemmings, B.A.; Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature*, 1995, 378, p. 785-9.
- Curry, D.L.; Bennett, L.L.; Grodsky, G.M. Dynamics of insulin secretion by the perfused rat pancreas. *Endocrinology*, 1968, 83, p. 572-84.
- De Camilli, P., Emr, S.D.; McPherson, P.S.; Novick, P. Phosphoinositides as regulators in membrane traffic. *Science* 1996, 271, p. 1533-9.
- DeFronzo, R.A. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988, 37, p. 667-87.
- Dor, Y.; Brown, J.; Martinez, O.I.; Melton, D.A. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature*, 2004, 429, p. 41-6.
- Ferre, T.; Riu, E.; Bosch, F.; Valera, A. Evidence from transgenic mice that glucokinase is rate limiting for glucose



- utilization in the liver. *Faseb J* 1996, 10, p. 1213-8.
- Flat, P.R. *The hormonal and neural control of endocrine pancreatic function*. Textbook of diabetes, ed. G.W. Pickup J.: Oxford: Blackwell Science, 1996. 9.1-9.15.
- Fleischmann, M.; Iynedjian, P.B. Regulation of sterol regulatory-element binding protein 1 gene expression in liver: role of insulin and protein kinase B/cAkt. *Biochem J* 2000, 349, p. 13-7.
- Foufelle, F.; Ferre, P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. *Biochem J* 2002, 366, p. 377-91.
- Foufelle, F.; Hegarty, B.; Bobard, A.; Hainault, I.; Bossard, P.; Ferré, P. [A new role for insulin in the control of energetic metabolism in liver]. *Med Sci (Paris)* 2005, 21, p. 569-71.
- Gembal, M.P.; Gilon, Henquin, J.C. Evidence that glucose can control insulin release independently from its action on ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in mouse B cells. *J Clin Invest* 1992, 89, p. 1288-95.
- Guz, Y.; Montminy M.R.; Stein, R. Expression of murine STF-1, a putative insulin gene transcription factor, in beta cells of pancreas, duodenal epithelium and pancreatic exocrine and endocrine progenitors during ontogeny. *Development* 1995, 121, p. 11-8.
- Hattersley, A.T.; Pearson, E.R. Minireview: pharmacogenetics and beyond: the interaction of therapeutic response, beta-cell physiology, and genetics in diabetes. *Endocrinology* 2006, 147, p. 2657-63.
- Hellerstrom, C. The life story of the pancreatic B cell. *Diabetologia*, 1984. 26, p. 393-400.
- Henquin, J.C. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes* 2000, 49, p. 1751-60.
- Henquin, J.C.; Regulation of insulin secretion: a matter of phase control and amplitude modulation. *Diabetologia* 2009, 52, p. 739-51.
- Hiriart, M. and L. Aguilar-Bryan, Channel regulation of glucose sensing in the pancreatic beta-cell. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008, 295, p. E1298-306.
- Holland, A.M.; Góñez, L.J.; Naselli, G.; Macdonald, R.J.; Harrison, L.C. Conditional expression demonstrates the role of the homeodomain transcription factor Pdx1 in maintenance and regeneration of beta-cells in the adult pancreas. *Diabetes* 2005, 54, p. 2586-95.
- Hotamisligil, G.S. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24, p. S23-7.
- Hubbard, M.J.; Cohen, P. On target with a new mechanism for the regulation of protein phosphorylation. *Trends Biochem Sci* 1993, 18, p. 172-7.
- Jarret, J.R. *The epidemiology of diabetes mellitus. Insulin-dependent diabetes mellitus*. Textbook of diabetes, ed. G.W. Pickup J. Oxford: Blackwell Science, 1991, 47-53.
- Jonsson, J.; Carlsson, L.; Edlund, T.; Edlund, H. Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice. *Nature* 1994, 371, p. 606-9.
- Joost, H.G., Thorens B. Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002. 282, p. E974-6.

- Kar, S.; Shankar D.R. Sustained simultaneous glycolytic and insulin oscillations in beta-cells. *J Theor Biol* 2005, 237, p. 58-66.
- Kitamura, T.; Kitamura, Y.; Kuroda, S.; Hino, Y.; Ando, M.; Kotani, K.; Konishi, H.; Matsuzaki, H.; Kikkawa, U.; Ogawa, W.; Kasuga, M. Insulin-induced phosphorylation and activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase 3B by the serine-threonine kinase Akt. *Mol Cell Biol* 1999, 19, p. 6286-96.
- Klip, A.; Paquet, M.R. Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation. *Diabetes Care*, 1990, 13, p. 228-43.
- Leahy, J.L.; Hirsch, I.B.; Peterson, K.A.; Schneider, D. Targeting beta-cell function early in the course of therapy for type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95, p. 4206-16.
- Lowell, B.B.; Shulman, G.I. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005, 307, p. 384-7.
- Maassen, J.A.; Kadowaki, T. Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia* 1996, 39, p. 375-82.
- Matschinsky, F.M. Banting Lecture 1995. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes*, 1996, 45, p. 223-41.
- Matschinsky, F.M. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes* 2002, 51, p. S394-404.
- Meier, J.J.; Butler, A.E.; Saisho, Y.; Monchamp, T.; Galasso, R.; Bhushan, A.; Rizza, R.A.; Butler, P.C. Beta-cell replication is the primary mechanism subserving the postnatal expansion of beta-cell mass in humans. *Diabetes*, 2008, 57, p. 1584-94.
- Montanya, E.; Nacher, V.; Biarnés, M.; Soler, J. Linear correlation between beta-cell mass and body weight throughout the lifespan in Lewis rats: role of beta-cell hyperplasia and hypertrophy. *Diabetes* 2000, 49, p. 1341-6.
- Mootha, V.K.; Lindgren, C.M.; Eriksson, K.F.; Subramanian, A.; Sihag, S.; Lehar, J.; Puigserver, P.; Carlsson, E.; Ridderstråle, M.; Laurila, E.; Houstis, N.; Daly, M.J.; Patterson, N.; Mesirov, J.P.; Golub, T.R.; Tamayo, P.; Spiegelman, B.; Lander, E.S.; Hirschhorn, J.N.; Altshuler, D.; Groop, L.C. PGC-1alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet* 2003, 34, p. 267-73.
- Mullen, K.L.; Pritchard, J.; Ritchie, I.; Snook, L.A.; Chabowski, A.; Bonen, A.; Wright, D.; Dyck, D.J. Adiponectin resistance precedes the accumulation of skeletal muscle lipids and insulin resistance in high-fat-fed rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009, 296, p. R243-51.
- Naya, F.J.; Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/neuroD-deficient mice. *Genes Dev* 1997, 11, p. 2323-34.
- O'Rahilly, S.; Moller, D.E. Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992, 36, p. 121-32.
- Owen, K.R. McCarthy, M.I. Genetics of type 2 diabetes. *Curr Opin Genet Dev*, 2007, 17, p. 239-44.

- Parnaud, G.; Proliferation of sorted human and rat beta cells. *Diabetologia* 2008, 51, p. 91-100.
- Perl, S.; Kushner, J.A.; Buchholz, B.A.; Meeker, A.K.; Stein, G.M.; Hsieh, M.; Kirby, M.; Pechhold, S.; Liu, E.H.; Harlan, D.M.; Tisdale, J.F. Significant human beta-cell turnover is limited to the first three decades of life as determined by in vivo thymidine analog incorporation and radiocarbon dating. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95, p. E234-9.
- Poitout, V.; Amyot, J.; Semache, M.; Zarrouki, B.; Hagman, D.; Fontés, G. Glucolipototoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochim Biophys Acta* 2010, 1801, p. 289-98.
- Puigserver, P.; Spiegelman, B.M. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev* 2003, 24, p. 78-90.
- Puigserver, P.; Rhee, J.; Donovan, J.; Walkey, C.J.; Yoon, J.C.; Oriente, F.; Kitamura, Y.; Altomonte, J.; Dong, H.; Accili, D.; Spiegelman, B.M. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1alpha interaction. *Nature* 2003, 423, p. 550-5.
- Rajala, M.W.; Scherer, P.E. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003, 144, p. 3765-73.
- Randle, P.J.; Newsholme, E.A.; Garland, P.B. Regulation of glucose uptake by muscle. 8. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan-diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem J* 1964, 93, p. 652-65.
- Rena, G.; Guo, S.; Cichy, S.C.; Unterman, T.G.; Cohen, P. Phosphorylation of the transcription factor forkhead family member FKHR by protein kinase B. *J Biol Chem* 1999, 274, p. 17179-83.
- Rhodes, C.J. Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science* 2005, 307, p. 380-4.
- Robertson, R.P.; Harmon, J.; Tran, P.O.; Tanaka, Y.; Takahashi, H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes* 2003, 52, p. 581-7.
- Rorsman, P.; Renstrom, E. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologia*, 2000, 46, p. 1029-45.
- Ryffel, G.U.; Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF)1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol* 2001, 27, p. 11-29.
- Saltiel, A.R. and C.R. Kahn, *Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism*. Nature, 2001. 414(6865): p. 799-806.
- Schinner, S.; Scherbaum, W.A.; Bornstein, S.R.; Barthel, A. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabet Med* 2005, 22, p. 674-82.
- Senn, J.J.; Klover, P.J.; Nowak, I.A.; Mooney, R.A. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002, 51, p. 3391-9.
- Senn, J.J.; Klover, P.J.; Nowak, I.A.; Zimmers, T.A.; Koniaris, L.G.; Furlanetto, R.W.; Mooney, R.A. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of

- interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003, 278, p. 13740-6.
- Shakur, Y.; Holst, L.S.; Landstrom, T.R.; Movsesian, M.; Degerman, E.; Manganiello, V. Regulation and function of the cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE3) gene family. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 2001, 66, p. 241-77
- Shulman, G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000, 106, p. 171-6.
- Stagner, J.I., E. Samols, and G.C. Weir, *Sustained oscillations of insulin, glucagon, and somatostatin from the isolated canine pancreas during exposure to a constant glucose concentration*. *J Clin Invest*, 1980. 65(4): p. 939-42.
- Stoffers, D.A.; Ferrer, J.; Clarke, W.L.; Habener, J.F. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997, 17, p. 138-9.
- Straub, S.G.; Sharp, G.W. Glucose-stimulated signaling pathways in biphasic insulin secretion. *Diabetes Metab Res Rev* 2002, 18, p. 451-63.
- Straub, S.G.; Sharp, G.W. Hypothesis: one rate-limiting step controls the magnitude of both phases of glucose-stimulated insulin secretion. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004, 287, p. C565-71.
- Sutherland, C.R.M.; O'Brien, Granner, D.K. New connections in the regulation of PEPCK gene expression by insulin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996, 351, p. 191-9.
- Tontonoz, P.; Hu, E.; Devine, J.; Beale, E.G.; Spiegelman, B.M. PPAR gamma 2 regulates adipose expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene. *Mol Cell Biol* 1995, 15, p. 351-7.
- Tordjman, K.M.; Leingang, K.A.; James, D.E.; Mueckler, M.M. Differential regulation of two distinct glucose transporter species expressed in 3T3-L1 adipocytes: effect of chronic insulin and tolbutamide treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989, 86, p. 7761-5.
- Turban, S.; Hajduch, E. Protein kinase C isoforms: mediators of reactive lipid metabolites in the development of insulin resistance. *FEBS Lett.* 2011, 585, p. 269-74.
- U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995, 44, p. 1249-58.
- Velho, G.; Byrne, M.M.; Clément, K.; Sturis, J.; Pueyo, M.E.; Blanché, H.; Vionnet, N.; Fiet, J.; Passa, P.; Robert, J.J. Polonsky, K.S. Froguel, P. Clinical phenotypes, insulin secretion, and insulin sensitivity in kindreds with maternally inherited diabetes and deafness due to mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) gene mutation. *Diabetes* 1996, 45, p. 478-87.
- Vondra, K.; Rath, R.; Bass, A.; Slabochová, Z.; Teisinger, J.; Vitek, V. Enzyme activities in quadriceps femoris muscle of obese diabetic male patients. *Diabetologia*, 1977, 13, p. 527-9.
- Walker, K.S.; Deak, M.; Paterson, A; Hudson, K.; Cohen, P.; Alessi, D.R. Activation of protein kinase B beta and gamma isoforms by insulin in vivo and by 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 in vitro: comparison with protein kinase B alpha. *Biochem J* 1998, 331, p. 299-308.
- Weir, G.C., et al., *Beta-cell adaptation and decompensation during the progression*

*of diabetes*. *Diabetes*, 2001. 50 Suppl 1: p. S154-9.

Weir, G.C.; Bonner-Weir, S. *Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes*. *Diabetes* 2004, 53 p. S16-21.

Weir, G.C.; Sharma, A.; Zangen, D.H.; Bonner-Weir, S. Transcription factor abnormalities as a cause of beta cell dysfunction in diabetes: a hypothesis. *Acta Diabetol* 1997, 34, p. 177-84.

Willis, T. *Pharmaceutica rationalis sive diatriba de medicamentorum operationibus in humano corpore*. Poftrama emendatio Editio: London, UK, 1677, 1674-1675.

Withers, D.J.; Gutierrez, J.S.; Towery, H.; Burks, D.J.; Ren, J.M.; Previs, S.; Zhang, Y.; Bernal, D.; Pons, S. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature*, 1998. 391, p. 900-4.

Wozniak, S.E.; Gee, L.L.; Wachtel, M.S.; Frezza, E.E. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009, 54, p. 1847-56.

Xing, H.; Northrop, J.P.; Grove, J.R.; Kilpatrick, K.E.; Su, J.L. Ringold, G.M. TNF alpha-mediated inhibition and reversal of adipocyte differentiation is accompanied by suppressed expression of PPARgamma without effects on Pref-1 expression. *Endocrinology* 1997, 138, p. 2776-83.

Zick, Y. Uncoupling insulin signalling by serine/threonine phosphorylation: a molecular basis for insulin resistance. *Biochem Soc Trans* 2004, 32, p. 812-6.

Zimmet, P.K.G.; Alberti, Shaw, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001, 414, p. 782-7.

---

## Genética de la diabetes, estrés oxidativo y efecto en el material genético

---

Eduardo Osiris MADRIGAL SANTILLÁN  
José Antonio MORALES GONZÁLEZ  
María del Carmen VALADEZ VEGA  
Karla Guadalupe PÉREZ AVILA

**E**L OBJETIVO del capítulo es describir a la diabetes como una enfermedad crónica degenerativa; explicando por qué su desarrollo está vinculado a una predisposición hereditaria, en donde participan diferentes genes y factores ambientales. El texto menciona las evidencias que existen sobre la vinculación entre la predisposición genética y la influencia de los estilos de vida, como son la interacción gen-gen y gen-ambiente, a los que se atribuye el desencadenamiento del padecimiento desde la adolescencia. También describimos a los genes de susceptibilidad, los cuales tienen una contribución parcial en el desarrollo de la enfermedad. Los genes causales, responsables de que se exprese la enfermedad; y finalmente, los polimorfismos genéticos, que se definen como variaciones de secuencias de un gen que provocan ligeras diferencias en la actividad proteica. Otros genes que se mencionan en el texto, son los locus de susceptibilidad, genes con una marca genética específica que se presentan con mayor frecuencia en diabéticos,

que en individuos sanos y que han facilitado la detección de personas con mayor riesgo. El texto analiza a los genes del complejo HLA (*Human Leukocyte Antigen*) involucrados en la diabetes tipo 1; así mismo, se menciona por que la diabetes tipo 2 no sigue un patrón de herencia mendeliana específico. Se explica brevemente cómo la diabetes, genera un estrés oxidativo que pueden afectar el material genético y finalmente, se describe la importancia de considerar parámetros genéticos, (como los micronúcleos), para determinar el daño de los radicales libres generados en la patología y la acción de los antioxidantes como agentes quimiopreventivos.

### Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica degenerativa, de etiología múltiple, con grados variables de predisposición hereditaria, ya



que en su desarrollo participan diferentes combinaciones de genes junto con factores ambientales. La diabetes tipo 1 generalmente aparece en los primeros años de vida y se origina por una destrucción autoinmune selectiva de las células  $\beta$  - pancreáticas. En esta diabetes la expresión clínica es muy heterogénea y puede confundirse con la del tipo 2, en pacientes que desarrollan la enfermedad a una edad avanzada. La participación genética en la diabetes se ha establecido al estudiar la concordancia de aparición entre gemelos, sin embargo el decremento en dicha concordancia implica la presencia de diversos factores ambientales (como virus y otros patógenos) en el desarrollo de la enfermedad. Las causas que desencadenan la diabetes tipo 2 se desconocen en un 70% a 85% de los pacientes, al parecer influye la herencia poligénica (en la que participa un número indeterminado de genes), junto con factores nutricionales y ambientales. Los factores de riesgo incluyen la obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, historia familiar de diabetes, dieta rica en hidratos de carbono, factores hormonales y vida sedentaria.

En la diabetes existe una predisposición genética, además de una influencia muy marcada del estilo de vida para el desarrollo de la patología, la cual se caracteriza por una interacción gen-gen y gene-ambiente que desencadena el padecimiento entre los 40 y 60 años de vida, y en ocasiones durante la adolescencia, si la persona sufre de obesidad. Los estudios genealógicos muestran saltos generacionales, la penetrancia de los genes, es decir la expresión génica que se observa como un fenotipo, es de sólo del 10% al 40% y se considera que muchos de estos genes se heredan de manera autosómica dominante; aunque hay autores que afirman que la suma de distintos genes de susceptibilidad, serán

los condicionantes para desarrollar la diabetes tipo 2.

Para comprender la etiología genética de la enfermedad, es importante conocer algunos términos que definen las características de los genes; por ejemplo: los genes de susceptibilidad son los que tienen una contribución parcial en el desarrollo de la enfermedad; los genes causales serán los que resultan suficientes de forma individual en el paciente para que se exprese la enfermedad; mientras que los polimorfismos genéticos, son variaciones de secuencias de un gen que provocarán ligeras diferencias en la actividad de la proteína que codifican. Es también importante analizar aquellos genes con una marca genética específica, que se presentan con mayor frecuencia en pacientes que en controles, con la finalidad de tener una asociación significativa que facilite la detección de personas con mayor riesgo (locus de susceptibilidad). En el caso de la diabetes tipo 1, el locus primariamente involucrado está representado por genes del complejo HLA (*Human Leukocyte Antigen*) este grupo de genes reside en el cromosoma 6 por lo que el locus de susceptibilidad para este tipo de diabetes reside en la región que codifica a las moléculas MCH-II, situada en el cromosoma 6p21 (HLA-D) los cuales codifican antígenos de clase I y II, involucrados en la discriminación entre lo propio y lo extraño, así como en la inducción y regulación de las respuestas celulares y humorales. Se ha sugerido que al menos 17 regiones cromosómicas pueden estar ligadas a la susceptibilidad para adquirir la enfermedad.

El primer gen no perteneciente al HLA asociado con esta enfermedad, es precisamente la insulina, cuyas repeticiones tándem en la región motora se asocian con la susceptibilidad a la enfermedad, el mecanismo aún no ha sido identificado pero es probable

que el polimorfismo asociado a la enfermedad, haga que la proteína sea menos funcional y de esta forma comprometa a la reserva funcional. Alternativamente, estos polimorfismos pueden influir en el nivel de expresión de la insulina en el timo y así alterar la selección negativa de las células T reactivas a la insulina.

En relación a la diabetes tipo 2, los estudios están encaminados a conocer la frecuencia de la enfermedad en distintas poblaciones, entre los familiares del paciente, así como la aparición por edad y sexo. Esta enfermedad no sigue un patrón de herencia mendeliana específico, pero como en la diabetes tipo 1, se ha sugerido que en su desarrollo participan genes de susceptibilidad. En la búsqueda de estos genes se han estudiado diversas regiones cromosómicas, microsatélites y cambios en la secuencia nucleotídica de gen. Entre los genes estudiados se encuentran los que codifican para las proteínas que participan en la incorporación y el metabolismo de la glucosa, así como la variación en la secuencia que condiciona una sutil disminución en la actividad glucógeno-sintetasa, gracias a un polimorfismo en un gen de susceptibilidad, así como en la señalización y secreción de la insulina. Se ha observado que estos genes presentan polimorfismo genéticos como el sustrato del receptor de la insulina (IRS), el gen de la glucocinasa, factores transcripcionales como calpaína - 10 y PPAR - g. La diabetes tipo MODY (*maturity-onset diabetes of the young*) se caracteriza por ser una diabetes no insulino - dependiente pero se presenta en edades tempranas, en la que se observa un tipo de herencia autosómica dominante (monogénica), asociada con un defecto en la síntesis o secreción de insulina; en las familias con este tipo de diabetes se observan mutaciones en 5 distintos genes.

Se ha sugerido que la diabetes está asociada con las reacciones oxidativas catalizadas por la

transición de metales descompartamentalizados y concuerdan con estudios donde sugieren que el estrés oxidativo (EOx) juega un papel relevante en la patogénesis de la enfermedad. Estos mecanismos que participan en la formación de radicales libres (RL) en diabéticos, no sólo incrementan la glucosilación no enzimática y la auto-oxidativa, sino que también al estrés metabólico, que es el resultado de cambios en la energía del metabolismo, en el nivel de los mediadores de la inflamación y en el estado del sistema antioxidante de defensa. Distintas teorías indican que el incremento en la producción de RL, como el ión superóxido o reducción del estatus antioxidante, juegan un importante papel para que se presente el EOx. Estos mecanismos incluyen a su vez la glucoxidación y la formación de productos avanzados de glucosilación, activación de la vía de los polioles, inactivación de las enzimas antioxidantes, del metabolismo del ascorbato y descontrol en el metabolismo del óxido nítrico (NO) y de las prostaglandinas.

En general el estado hiperglucémico por sí mismo, provoca la autoxidación de la glucosa, glicación de proteínas y activación del metabolismo de polioles, así como la formación de diversas reacciones oxidativas en forma de cadena; que dan lugar a cambios metabólicos y aceleran la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) incrementándose el EOx que daña lípidos, proteínas y el ADN en varios tejidos. Las alteraciones que con más frecuencia se observan en el ADN en condiciones de EOx, son un incremento en sus niveles de fragmentación y modificaciones oxidativas en las bases púricas y pirimidícas. La fragmentación del ADN es un proceso observado en determinados estados relacionados con el EOx, tales como necrosis, apoptosis, envejecimiento, determinadas carencias en la dieta e indiscutiblemente en la diabetes.

Por lo regular el daño al material genético provocado por el radical  $\cdot\text{OH}$ , se debe a la formación de éste a partir del peróxido de hidrógeno, el cual penetra fácilmente las biomembranas llegando al núcleo, en donde interactúa con iones de hierro o cobre presentes en él, reduciendo a los metales y dando como resultado la formación del radical hidroxilo y sus consecuencias biológicas. Los radicales hidroxilo son inestables y puede interactuar de manera indiscriminada con todos los componentes de la molécula de ADN, produciendo modificación de bases, sitios a básicos, deleciones, desfasamientos, rupturas de cadena, entrecruzamientos ADN - proteína y rearrreglos cromosómicos.

Para equilibrar el efecto oxidante, el organismo dispone de sistemas antioxidantes que contrarrestan la generación de RL. Pudiéndose destacar a las enzimas antioxidantes intracelulares súperóxido dismutasa (SOD) y la catalasa (CAT), así como diversos componentes plasmáticos (glutación, bilirrubina, ácido úrico y albúmina), además de las vitaminas antioxidantes A, C y E; los cuales han demostrado ser compuestos que disminuyen el número de micronúcleos (MN) formados por compuestos mutagénicos y la misma diabetes. Generalmente los antioxidantes colisionan con los radicales libres, donde le cede un e oxidándose a su vez y transformándose en un RL no tóxico.

### **Definición y clasificación**

La diabetes es una enfermedad sistémica, crónico degenerativa, de múltiple etiología

y con grados variables de predisposición hereditaria, ya que en su desarrollo participan diferentes combinaciones de genes junto con factores ambientales. Se caracteriza por una hiperglucemia crónica, debida a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que daña el metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas. La afección tiene una gran repercusión social y económica en nuestro país, ya que se encuentra entre las cinco enfermedades más frecuentes y su presencia puede derivar hacia numerosas complicaciones clínicas.

En los últimos 30 años se ha observado que la diabetes es un síndrome que comprende un grupo heterogéneo de enfermedades y aunque los diversos tipos, tienen causas y orígenes distintos, sus efectos patológicos son similares una vez que comienza. Uno de los elementos principales para la investigación epidemiológica y clínica, así como para guiar la conducta diagnóstica y terapéutica de esta enfermedad, es una clasificación apropiada, ya que un requisito fundamental para comprender la causa y la evolución natural de la diabetes, radica en que los profesionales de la salud identifiquen y distingan correctamente las distintas variedades, y las ubiquen en un marco etiopatológico racional. La diabetes se ha dividido según la *American Diabetes Association* a partir de 1997 y a raíz de la ambigüedad que representaban los términos no insulino dependientes e insulino dependientes en 4 tipos: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, otros tipos específicos de la diabetes y diabetes gestacional (*Tabla 10-1*).

**Tabla 10-1. Clasificación de la diabetes.**

Categoría	Generalidades
Tipo 1	Causada por la destrucción de células beta, a menudo de tipo inmunitario, que origina la pérdida de la secreción de insulina. También comprende los casos en que se desconocen las causas de la destrucción de las células beta. Representa entre el 5 y 10% de los casos del síndrome diabético.
Tipo 2	<p>Producida por una combinación de factores genéticos y no genéticos cuyas consecuencias son la resistencia insulínica y la deficiencia de insulina.</p> <p>No se conocen con exactitud los genes específicos. Algunos de los factores no genéticos son: edad avanzada, consumo excesivo de calorías, sobrepeso, adiposidad central, vida sedentaria.</p> <p>Corresponde entre el 90 y 95% de los casos de síndrome diabético.</p>
Tipos específicos de diabetes	Es un grupo heterogéneo que abarca los casos de diabetes en que las causas se establecen o por lo menos se conocen parcialmente. Son casos ocasionados por defectos genéticos conocidos, que alteran el funcionamiento de las células beta o la acción insulínica, trastornos del páncreas, endocrinopatías, alteraciones medicamentosas, químicas y enfermedades, aún no se ha establecido una causa precisa. Representa entre el 1 y 2% de los casos de síndrome diabético.
Tipo MODY (maturity-onset diabetes of the young)	Es poco frecuente, con característica de herencia dominante, no dependiente de insulina y generalmente la edad de inicio es en la niñez o pubertad, análisis moleculares ha mostrado que mutaciones en un mismo gen pueden causar MODY.
Tipo gestacional	Ocasionada por resistencia insulínica y deficiencia relativa de insulina durante el embarazo. Ocurre en 3 a 5% de los embarazos.

Modificado de Ramos-Ibarra, 2006.

## Principales factores etiológicos

La diabetes tipo 1 por lo general aparece en los primeros años de vida y se origina por una destrucción autoinmune selectiva de las células  $\beta$  - pancreáticas, en el proceso participa la respuesta humoral y la celular. El proceso autoinmune es progresivo y comienza años antes de que la destrucción sea total. En esta diabetes la expresión clínica es muy heterogénea y puede confundirse con la del tipo 2, en pacientes que desarrollan la enfermedad a una edad avanzada. La incidencia geográfica de la enfermedad es variable, lo que parcialmente puede explicarse por la variedad de factores ambientales involucrados, que constituyen una parte de su origen, ya que la otra está regida por los factores genéticos. Considerando este último aspecto, se ha sugerido que la variación geográfica se relaciona con una diferente distribución de genes de susceptibilidad. La participación genética en la diabetes se ha establecido al estudiar la concordancia de aparición entre gemelos; sin embargo el decremento en dicha concordancia implica la presencia de diversos factores ambientales (como virus y otros patógenos) en el desarrollo de la enfermedad. En general se acepta que la influencia genética varía entre 25% y 50 por ciento.

Las causas que desencadenan la diabetes tipo 2 se desconocen en un 70% a 85% de los pacientes, al parecer influye la herencia poligénica (en la que participa un número indeterminado de genes), junto con factores nutricionales y ambientales. La susceptibilidad familiar en la diabetes tipo 2 es muy alta, como lo sugiere que la concordancia promedio en gemelos monocigóticos es del 50% al 75%. En este tipo, la influencia genética es de 12.5% para la tercera generación, 25% para el segundo grado y puede llegar hasta 100% en gemelos monocigóticos. Los factores de

riesgo incluyen la obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, historia familiar de diabetes, dieta rica en hidratos de carbono, factores hormonales y vida sedentaria. Los pacientes presentan niveles elevados de glucosa y resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos.

En cuando a los otros tipos específicos de la diabetes vamos a encontrar diversos subtipos que abarcan problemas genéticos en la función de las células  $\beta$ , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, inducidas por fármacos o sustancias químicas, infecciones y otras formas infrecuentes de la diabetes autoinmunes, en conjunto representan menos del 10% de los casos; pero sin duda la que ha sido mayormente estudiada y de mayor importancia es la diabetes tipo MODY.

Por lo que respecta a la diabetes gestacional, ésta puede desarrollarse por una modificación en el sistema de regulación de la glucosa durante el embarazo y afectar del 2% al 7% de las mujeres. Después del parto, el metabolismo por lo general retorna a la normalidad, pero las pacientes con diabetes gestacional tienen un alto riesgo de desarrollar más tarde, diabetes tipo 2.

## Aspectos genéticos de la diabetes

Como se ha mencionado la diabetes se considera un padecimiento multifactorial, donde existe una predisposición genética, además de una influencia muy marcada del estilo de vida para el desarrollo de la patología; la cual se caracteriza por una interacción gene-gene y gene-ambiente que desencadena el padecimiento entre los 40 y 60 años, y en ocasiones durante la adolescencia, si la persona sufre de obesidad. Los estudios genealógicos muestran saltos generacionales, la penetrancia de los genes, es decir la expresión génica

que se observa como un fenotipo es de sólo el 10% al 40% y se considera que muchos de estos genes se heredan de manera autosómica dominante, aunque se sabe que puede ser también un efecto sumatorio de distintos genes de susceptibilidad, los cuales serán los condicionantes para desarrollar la diabetes tipo 2.

Por tanto para comprender la etiología genética de la enfermedad, es importante analizar aquellos genes con una marca genética específica (alelo polimórfico) que se presentan con mayor frecuencia en pacientes que en controles, con la finalidad de tener una asociación significativa que facilite la detección de personas con mayor riesgo (loci de susceptibilidad). En este sentido, la identificación de mutaciones ha derivado en el estudio de los llamados genes candidatos, y como en la diabetes es obvia la importancia de la acción de la insulina, los genes que la codifican, así como los de sus receptores, son los que se investigan intensamente.

En el caso de la diabetes tipo 1, el locus primariamente involucrado está representado por genes del complejo HLA (*Human*

*Leukocyte Antigen*), los cuales codifican antígenos de clase I y II, involucrados en la discriminación entre lo propio y lo extraño, así como en la inducción y regulación de las respuestas celulares y humorales. Se ha sugerido que al menos 17 regiones cromosómicas pueden estar ligadas a la susceptibilidad para adquirir la enfermedad, sin embargo la principal asociación se refiere a 2 genes, uno correspondiente al HLA (particularmente en la región IDDIABETES1 de la clase II), el cual representa entre un 40% y un 50% de riesgo para heredar la afección y el otro gen es el que codifica a la insulina en la región IDDIABETES2. Los genes del HLA se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) y la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1 se han relacionado con polimorfismos de los antígenos HLA (alelos DR3, DR4, DQb). El locus (INS-VNTR) de la región IDDIABETES2, se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.5), y sus modificaciones se relacionan con alteraciones en la expresión del gen de la insulina (*Tabla 10-2*).

**Tabla 10-2. Genes parcialmente responsables de la diabetes tipo 1.**

Locus	Localización cromosómica	Proteína/Gen involucrado
IDDM1	6p21	DQB/DQB del HLA (MHC)
IDDM2	11p15	Insulina / INS
IDDM3	15q26	Desconocido
IDDM4	11q13	Desconocido
IDDM5	6q24-q27	Desconocido
IDDM6	18q21	Desconocido
IDDM7	2q31	NEURODI / (neuronal development)
IDDM8	6q25-q27	Desconocido
IDDM9	3q21-25	Desconocido
IDDM10	10p11-q11	Desconocido
IDDM11	14q24-q31	Desconocido
IDDM12	2q33	CTLA4 (cytotoxic tlymphocyte associated 4)
IDDM13	2q34	Desconocido



Con relación a la diabetes tipo 2, los estudios están encaminados a conocer la frecuencia de la enfermedad en distintas poblaciones, entre los familiares del paciente, así como la aparición por edad y sexo. Esta enfermedad no sigue un patrón de herencia mendeliana específico, pero como en la diabetes tipo 1 se ha sugerido que en su desarrollo participan genes de susceptibilidad.

En la búsqueda de estos genes se han estudiado diversas regiones cromosómicas, microsatélites y cambios en la secuencia nucleotídica de gen. Entre los genes estudiados se encuentran los que codifican para las proteínas que participan en la incorporación

y el metabolismo de la glucosa, así como en la señalización y secreción de la insulina. Se ha observado que estos genes presentan polimorfismos genéticos como el sustrato del receptor de la insulina (IRS), el gen de la glucocinasa, factores transcripcionales como calpaína - 10 y PPAR -  $\gamma$ . También se conoce que en el cromosoma 2q37.3 se encuentra localizado el gen de la calpaína - 10, donde el tercer intrón es polimórfico en G/A. En cambio, no se han encontrado variaciones en el gen de la insulina, el receptor de la insulina (IR) y los transportadores de glucosa (GLUTs). (Tabla 10-3).

**Tabla 10-3. Genes parcialmente responsables de la diabetes tipo 2**

---

NEUROD1, NIDDM Neurogenic differentiation 1
GPD2 Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 2 (mitochondrial)
IRS1 Insulin receptor substrate-1
IGF2BP2, IMP2 Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2
WFS1, WFRS, WFS, DFNA6 Wolframin
NIDDM4 Diabetes, noninsulin-dependent-4
CDKAL1 CDK5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1
VEGF Vascular endothelial growth factor
ENPP1, PDNP1, NPPS, M6S1, PCA1 Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1
GCK, HNF3 Glucokinase (hexokinase-4)
TCF7L2, TCF4 Transcription factor 7-like 2
ABCC8, SUR, PHHI, SUR1, HNF1, TNDM2 ATP-binding cassette, subfamily C, member 8 (sulfonylurea receptor)
KCNJ11, BIR, PHHI, HNF2, TNDM3 Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11
MAPK8IP1, IB1 Mitogen-activated protein kinase 8-interacting protein 1
TCF1, HNF1A, MODY3 Interferon production regulator factor (HNF1), albumin proximal factor
IPF1 Insulin promoter factor 1, homeodomain transcription factor
IRS2 Insulin receptor substrate 2
HNF1B, TCF2, HNF2, MODY5, FJHN HNF1 homeobox B (transcription factor 2)
GCGR Glucagon receptor
RETN, RSTN, FIZZ3 Resistin
AKT2 Murine thymoma viral (v-akt) homolog-2
HNF4A, TCF14, MODY1 Hepatocyte nuclear factor 4, alpha (transcription factor-14)

---

Existen también estudios que nos hablan de genes de susceptibilidad, relacionados con el desarrollo de la diabetes tipo 2. Por ejemplo hay genes en donde se han considerado cinco regiones importantes, las cuales están descritas en poblaciones mexicana - americana: 2q37, 6q25 y 11p14, 15q21 y 10q. Dos regiones distintas en el cromosoma 1 en población finlandesa y asiática y dos regiones distintas en el cromosoma 20 en la población caucásica europea. Adicionalmente, dos regiones en cromosoma 12q distintas a la región donde se encuentra el gen HNF-1 $\alpha$ . Actualmente se están desarrollando estudios sobre la estructura de estos genes, para definir si existen polimorfismos genéticos que puedan

explicar su participación como genes de susceptibilidad.

En el subtipo diabetes MODY se han encontrado mutaciones en cinco distintos genes: el gen de la glucocinasa y los factores transcripcionales HNF -  $\alpha$ , HNF - 4 $\alpha$ , IPF - 1, HNF - 1 $\beta$ . Mientras que la enzima glucocinasa ha sido identificada como un regulador clave de la secreción de insulina en la célula  $\beta$  - pancreática, los 5 factores de transcripción participan como reguladores positivos mediante del gen de la insulina y otros genes pancreáticos, por lo que las mutaciones en cualquiera de los genes MODY se va a traducir como un defecto insulinoscretor (*Tabla 10-4*).

**Tabla 10-4. Genes responsables del fenotipo MODY y las características asociadas con mutaciones en cada uno de ellas.**

	Gen/Producto	Efecto de las mutaciones	Fenotipo clínico
MODY 1	HNF-4 $\alpha$	Alteraciones en síntesis y secreción	Hiperglucemia severa Frecuente requerimiento de insulina Nefropatía y retinopatía asociada
MODY2	GCK/glucocinasa (7p15-p13) más de 80 mutaciones registradas	Alteraciones en secreción	Hiperglucemia moderada Control con hipoglucemiantes y dieta
MODY3	HNF-1 $\alpha$ (12q24.2) más de 100 mutaciones reportadas	Alteraciones en síntesis y secreción	Hiperglucemia severa Requerimiento de insulina Asociado con nefropatía
MODY4	IPF-1 (13q12.1) 6 mutaciones reportadas	Alteraciones en síntesis y secreción Retraso en el desarrollo del páncreas (mutación homocigótica)	Hiperglucemia moderada Control con hipoglucemiantes Eventual requerimiento de insulina
MODY 5	HNF-1 $\beta$ (17q21.3) 5 mutaciones reportadas	Alteraciones en síntesis de secreción	Hiperglucemia severa Frecuente requerimiento de insulina Asociado con nefropatía

## Relación del estrés oxidativo y la diabetes

El estrés oxidativo (EOx) se define como el desequilibrio bioquímico entre la producción excesiva de especies reactivas (ER) y radicales libres (RL), que van a provocar daño oxidativo a las macromoléculas y este daño no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes de defensa.

Existen antecedentes de que la diabetes está asociada, con las reacciones oxidativas catalizadas por la transición de metales descompartimentalizados. Esta serie de hallazgos, concuerdan con estudios que presentan importantes evidencias en donde se sugiere que el estrés oxidativo (EOx) juega un papel relevante en la patogénesis y complicaciones de la enfermedad. Los mecanismos que contribuyen al incremento de dicho estrés en pacientes diabéticos son diferentes, en particular en aquellos individuos con deficiente control de la glucemia.

Estos mecanismos que participan en la formación de radicales libres (RL) en diabéticos, no solo incrementan la glucosilación no enzimática y la auto-oxidativa, sino que también al estrés metabólico, que es el resultado de cambios en la energía del metabolismo, en el nivel de los mediadores de la inflamación y en el estado del sistema antioxidante de defensa.

Se sabe que el daño causado por las especies reactivas del oxígeno, está mayormente incrementado en los pacientes con diabetes tipo 2, aun cuando este daño es alto en los diabetes tipo 1, la evidencia de dicha asociación se fundamenta en estudios, que muestran que el daño causado por los radicales de oxígeno está incrementado significativamente en este tipo de diabetes y además, en algunos estudios se han encontrado anomalías en las defensas antioxidantes de los pacientes diabéticos.

En este sentido, Šardaš *et al.*, (2001),

encontraron en pacientes diabéticos un incremento de ERO, tales como  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  y  $OH$ , lo que contribuyó a que se dañara el ADN de linfocitos en sangre periférica. Dicho daño oxidativo afecta tanto al ADN nuclear, como al mitocondrial. Al respecto Ames *et. al.*, (1993), estimaron que una célula humana recibe 10,000 impactos oxidativos en el ADN/día producidos por  $OH^-$ , es decir, de cada 1,012 moléculas de oxígeno que entran a la célula/día, es posible que 1 de cada 200 dañe al ADN.

En lo que respecta a la diabetes gestacional, el estrés oxidativo se ve aumentado durante el proceso diabético como enfermedad y por el embarazo mismo, aunque este último es un estado fisiológico en el que hay una adaptación metabólica. En los dos primeros tercios del embarazo, se realiza una adaptación anabólica que se caracteriza por la hiperfagia, que contribuye a desarrollar depósitos grasos en la madre, para que en la siguiente etapa catabólica, el feto crezca a expensas de la madre. El aumento de triacilglicéridos circulantes en el embarazo, potenciados de por sí, en la diabetes hace que incremente la oxidación de las LDL y otras fracciones lipídicas y productos derivados de la oxidación de los lípidos.

Existen estudios realizados *in vivo* en donde se especula que las alteraciones morfológicas encontradas en los productos de gestación probablemente se debieron a las modificaciones de factores del suero, asociadas a la diabetes en el medio ambiente intrauterino, desafortunadamente el mecanismo biológico exacto de teratogenicidad en esta patología no está completamente esclarecido. Además de estos estudios, hay otros que han aportado evidencias de que la glucosa puede mediar efectos embriotóxicos a través de la generación de ERO o a través de la liberación o catabolismo del ácido araquidónico, prostaglandinas o mioinositol.

Existen distintas teorías al respecto y las evidencias acumuladas, indican que el incremento en la producción de RL, como el ión superóxido o reducción del estatus antioxidante, juegan un importante papel para que se presente el EOX. Estos mecanismos incluyen a su vez, la glucoxidación y la formación de productos avanzados de glucosilación, activación de la vía de los polioles, inactivación de las enzimas antioxidantes, del metabolismo del ascorbato y descontrol en el metabolismo del óxido nítrico (NO) y de las prostaglandinas.

Por otra parte, se conoce que el EOX puede aumentar la producción de superóxido y NO, los cuales llevan a la formación del pro-oxidante peroxinitrito (ONOO<sup>•</sup>). Este compuesto es un potente oxidante, capaz de oxidar a las lipoproteínas de baja densidad, y por ende causar disfunción vascular, al actuar sobre los residuos de tirosina de las proteínas. Debido a que la producción de ONOO<sup>•</sup> es difícil de determinar, se ha propuesto la medición de nitrotirosina como marcador de su generación. Esta última ha sido investigada en fluidos biológicos como orina y plasma; sin embargo sólo se han detectado valores elevados de este compuesto, en pacientes con artritis reumatoide, con falla renal crónica, choque séptico, enfermedad celíaca y en diabéticos, pero no en sujetos sanos. Existen evidencias de que la hiperglucemia estimula la producción de RL, con activación del factor de necrosis  $\kappa\beta$  (NF -  $\kappa\beta$ ) y la proteína cinasa C. Ello aumenta la formación de productos finales de glucosilación intracelulares y la acumulación de sorbitol. Este estado de hiperglucemia produce en la mitocondria RL, los cuales se pueden disminuir por la acción de la CAT, la SOD, el ácido lipóico y la L-pionil carnitina.

Por otra parte los RL, junto con el NF -  $\kappa\beta$ ,

alteran el cociente de óxido-reducción de la célula, con caída del NADPH oxidasa. Esto se puede revertir por las estatinas, los antagonistas de la enzima convertidora y los bloqueadores de los receptores de angiotensina.

La alteración del cociente óxido-reducción de la célula ocasiona anioxa, con disminución del NO e incremento de los ONOO<sup>•</sup>. Ello activa las citoquinas inflamatorias y daña al ADN y al endotelio, lo que provoca complicaciones micro y macro vasculares en la diabetes. Así también, la reducción de la expresión de los GLUT4, conduce a la insulinoresistencia y al bloqueo de la  $\beta$  oxidación.

En resumen el estado hiperglucémico por sí mismo, provoca la autoxidación de la glucosa, glicación de proteínas y activación del metabolismo de polioles, así como la activación y formación de diversas reacciones oxidativas en forma de cadena; lo que da lugar a cambios metabólicos, que aceleran la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y especies reactivas de nitrógeno (ERN) y por tanto se incrementa el estrés oxidativo al oxidarse lípidos, proteínas y ADN en varios tejidos, induciéndose a la muerte celular, al sobresaturar el sistema antioxidante del organismo. Es decir el exceso en la formación de RL, es la causa principal de las complicaciones asociadas al desarrollo de la enfermedad y del daño ocasionado a las biomoléculas mencionadas.

Aun cuando hay evidencia del aumento del estrés oxidativo en pacientes diabéticos, no se sabe con certeza en qué grado la hiperglucemia va a debilitar las defensas antioxidantes o va a contribuir a la generación de radicales de oxígeno, o bien si los sujetos con defensas antioxidantes débiles son más propensos a desarrollar diabetes. El nivel elevado de azúcar en sangre, es capaz por sí mismo de dañar los sistemas antioxidantes, permitiendo que las

especies reactivas del oxígeno dañen a otras moléculas, incluso a proteínas estructurales; tanto la glucosa como sus productos de glicación son potentes reductores que van a generar radicales de oxígeno, en presencia de Fe y Cu por lo que los radicales van a ser en gran parte responsables del daño oxidativo.

### **Acción del estrés oxidativo producido por la diabetes sobre el material genético**

Como las evidencias han demostrado desde hace mucho tiempo, el ácido desoxirribonucleico (ADN) es una estructura relativamente compleja que se ha convertido en la molécula de almacenamiento y control de la información genética. Por desgracia el ADN puede ser alterado tanto por acción de agentes biológicos, químicos y físicos de origen extracelular, como por sustancias o compuestos de origen intracelular como las especies reactivas de oxígeno (ERO); las cuales al ser especies químicas altamente reactivas, de vida media o corta y producidas durante los procesos redox celulares, ya sea de manera normal o incontrolada; es decir en situaciones de estrés oxidativo (desequilibrio entre prooxidación y antioxidación), pueden lesionar de manera irreversible moléculas y estructuras (*v. gr.*, la membrana plasmática) claves para el mantenimiento de la función celular, llegando a producir incluso la muerte de la propia célula.

Diferentes alteraciones moleculares (mutaciones en el ADN), estructurales (aberraciones en cromosomas y núcleo) y mayor sensibilidad a determinados fármacos (bleomicina, mitomicina o adriamicina) han sido descritas en determinados estados relacionados con el EOx. Así por ejemplo, en situaciones tales como la anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, esclerodermia, cáncer, hipertensión

arterial, infecciones virales, envejecimiento, deficiencias nutricionales en antioxidantes (ácido fólico, ácido ascórbico o tocoferoles) y patologías en las que se observa una activación de leucocitos polimorfonucleares, se ha observado mayor nivel de roturas espontáneas en las cromátidas y pérdidas de fragmentos cromosómicos, llegando incluso a la pérdida total de determinados cromosomas, como el x en ciertos casos de envejecimiento en mujeres.

Una característica de los estados relacionados con el EOx es el elevado número de alteraciones que se inducen en macromoléculas biológicas, tales como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Las alteraciones que con más frecuencia se observan en el ADN en condiciones de EOx son: un incremento en sus niveles de fragmentación y modificaciones oxidativas en las bases púricas y pirimidícas. La fragmentación del ADN es un proceso observado en determinados estados relacionados con el EOx, tales como necrosis, apoptosis, envejecimiento, determinadas carencias en la dieta e indiscutiblemente en la diabetes.

Se ha observado que el daño al ADN se incrementa, cuando el organismo se expone a altas concentraciones de oxígeno, cuando se activan enzimas generadoras de ERO (como la xantina oxidasa), a la acción directa del peróxido de hidrógeno o de hidroperóxidos orgánicos. Además es muy probable que la producción de ERO participe conjuntamente con el daño ocasionado por la exposición al humo del tabaco, asbesto, ozono y metales pesados.

Usualmente el daño al material genético provocado por el radical OH se debe a la formación de éste a partir del peróxido de hidrógeno, el cual penetra fácilmente las biomembranas llegando al núcleo, en donde interactúa con iones de hierro o cobre presentes



en él, reduciendo a los metales mediante una reacción de Fenton (*Figura 10-1*), lo que da como resultado la formación del radical hidroxilo y sus consecuencias biológicas.

Se va observado que la vida media de los radicales hidroxilo es de aproximadamente  $10^{-9}$  segundos y es un radical tan inestable, que en tan corto tiempo puede interactuar indiscriminadamente con todos los componentes de la molécula de ADN, produciendo modificación de bases, sitios abásicos, deleciones, desfasamientos, rupturas de cadena, entrecruzamientos ADN-proteína y rearrreglos cromosómicos. Además, el radical  $\cdot\text{OH}$  puede contribuir al incremento del calcio intracelular, el cual puede estimular la formación de rupturas y la degradación del ADN al activar endonucleasas dependientes de este catión.

El daño oxidativo sobre el material genético trae como consecuencia, la ruptura de las cadenas, la formación de micronúcleos (MN) y la activación de procesos de teratogénicos y carcinogénicos.

Además del daño al ADN nuclear, el material genético mitocondrial también es susceptible al ataque de las especies reactivas de oxígeno (ERO); cuando éstas se incrementan en el interior de la membrana mitocondrial, se crea un desequilibrio en el transporte de electrones incrementándose la producción de superóxido y peróxido de hidrógeno, los cuales se tornan

en un mayor grado de daño hacia las proteínas celulares. La mitocondria es considerada el regulador central de la ruta de la apoptosis, pues durante este proceso la permeabilidad de la membrana externa de la mitocondria se incrementa, por acción de las proteínas Bcl-2 y el citocromo C se acumula en el citoplasma.

### Radicales libres y producción de micronúcleos

Los radicales libres son especies químicas (átomos, iones o moléculas) con un electrón desapareado en su orbital más externo. Lo que le dará una configuración espacial inestable y por consecuente una capacidad para reaccionar con otras sustancias de manera elevada. Se producen de manera fisiológica a nivel intra y extracelular provenientes de fuentes enzimáticas y no enzimáticas como parte de las reacciones orgánicas de oxidación-reducción.

Se conoce el efecto micronucleogénico que los RL provocan al ocasionar rompimientos en la cadena de ADN (efecto clastógeno) en algunas patologías. Dicho daño al material genético puede provocar fenómenos de teratogenicidad, carcinogenicidad, muerte y envejecimiento celular. Y en el caso de la diabetes, se conoce que el daño oxidativo es el responsable en buena parte, de las complicaciones que desarrolla el paciente a largo plazo.



**Figura 10-1. Reacción de Fenton.**



Existen evidencias que sugieren la hipótesis de que en algunas patologías; como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y diversos tipos de cáncer, en donde está demostrado que los pacientes sufren de EOX, se ha observado incremento de células micronucleadas en mucosa bucal. Asimismo en recién nacidos prematuros (RNP), provenientes de madres que presentaron hipertensión arterial, infección vaginal o diabetes durante la gestación, se encontró elevada la frecuencia de eritrocitos micronucleados (EMN) en sangre periférica. Este último estudio, ha sugerido que la elevada frecuencia de EMN en RNP, puede estar relacionada con la patología materna.

En los últimos años, el rol que tiene la inestabilidad cromosómica provocada por el daño oxidativo en el material genético y el acortamiento disfuncional de los telómeros observado en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y de la diabetes ha provocado un continuo crecimiento de investigaciones en esta área científica. El ensayo denominado Bloqueo de la Citocinesis de Micronúcleos (mejor conocido como CBMN, siglas provenientes de *Cytokinesis-block micronucleus assay*) es el biomarcador cromosómico más usado, en linfocitos humanos para evaluar la genotoxicidad y citotoxicidad de las sustancias tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*. Para desarrollar el ensayo CBMN, se emplea un citómetro de flujo por el cual se obtiene información sobre rompimientos cromosómicos, reordenamientos cromosómicos, amplificación de genes y eventos críticos de la muerte celular; como son la apoptosis y la necrosis. Es por esto, que el CBMN es considerado por diversos investigadores como una alternativa útil para predecir, y posiblemente, llevar un control clínico de las enfermedades crónicas

degenerativas, incluidas la diabetes y las ECV.

En el caso de la diabetes, las evidencias han mostrado que las complicaciones que se presentan en los órganos afectados, son producto de la elevada concentración crónica de glucosa en el organismo (hiperglucemia), que a su vez, incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), especies reactivas de nitrógeno (ERN) y por consiguiente el estrés oxidativo en estos pacientes.

La producción excesiva de ERO a través de la auto-oxidación de la glucosa y la glicación no enzimática, especialmente en pacientes diabéticos con mal control glicémico, puede incrementar el daño oxidativo a las macromoléculas, incluyendo los daños al ADN (el que tengo). Durante los últimos años, se ha documentado de manera más consistente, el daño oxidativo al material genético provocado por la diabetes; por lo que distintos autores sugieren, que si se analizaran los daños al ADN con técnicas como la CBMN serían controlables, antes de su complicación, patologías secundarias como la microangiopatía y la macroangiopatía. Esta propuesta se basa en el análisis de algunos estudios, entre los que destacan, los realizados con el ensayo cometa por Botto y cols. (2002) quienes observaron que el daño oxidativo al ADN es mayor, en individuos con enfermedades de arterias coronarias (EAC), dislipidemia y con diabetes tipo-2 (DT2). En el caso de la diabetes, indicaron que esta patología es un factor determinante en el daño al ADN cromosómico, tanto en diabéticos tipo 1 (DT1) como en los de tipo 2 (DT2); sin embargo, concluyeron que dicho daño es mayor en DT2 que en DT1. Así mismo, otro estudio donde analizaron la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas (ICHs) demostró que este parámetro es significativamente mayor, en pacientes DT1 en comparación con individuos sanos.

Con respecto al ensayo de micronucleos (MN), existen pocos estudios que demuestren que la diabetes puede inducir fenómenos clastogénicos y los que hay, presentan resultados contradictorios. Estudios desarrollados por Cinkilic y cols., (2009) encontraron que no existen diferencias significativas en la frecuencia de MN en pacientes DT1 en comparación con los controles. Por el contrario, Martínez-Perez y cols., (2007) observaron en individuos con edades entre 45 y 55 años y con diabetes tipo 2 (DT2) sin complicaciones micro vasculares o macro vasculares un incremento significativo de MN. Así mismo, otro estudio demostró que pacientes con DT2 sometidos a una angiografía coronaria, presentaron un incremento significativo en la frecuencia de MN en linfocitos circulantes; concluyendo que la diabetes es el principal factor determinante para este aumento de MN en pacientes con cardiopatía isquémica.

Finalmente, investigaciones realizadas por Zúñiga-González *et. al.*, (2007) demostraron que tanto en pacientes diabéticos controlados (niveles de hemoglobina glucosilada menores a 7%) como en aquellos no controlados (niveles de hemoglobina glucosilada mayores a 7%) mostraron un incremento de MN en muestras de mucosa bucal, dos veces mayor al observado en pacientes sanos; así mismo, evidenciaron un aumento significativo en la frecuencia de MN en pacientes DT1 sin control de su enfermedad (diabetes no controlada) en comparación con los pacientes que tenían un adecuado control metabólico. Además, observaron una reducción significativa del número de MN después de la suplementación de folato en su control alimenticio durante 30 días.

### **Enzimas PARP, PRAG y su influencia en el ADN bajo estrés oxidativo**

El incremento al daño del material genético también ha sido observado por estrés oxidativo en procesos inflamatorios, isquemia y al parecer, este daño produce la progresión de la aterosclerosis. Las rupturas al ADN causadas por estrés oxidativo tienen como consecuencia, la activación de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP - 1), la cual se encarga de dimerizarse y unirse en los extremos resultantes y formar a partir de NAD<sup>+</sup> nicotinamida y ADP-ribosa, este último producto se une posteriormente al glutamato o aspartato provenientes de proteínas aceptoras formando ramas de polímeros de ADP-ribosa. Esta modificación a la proteína modifica sus propiedades y regula esta función. El grupo de proteínas aceptoras polimerizadas incluyen a varias enzimas de reparación, factores de transcripción, histonas y a la misma PARP - 1 dando una retroalimentación negativa.

Esta poliADPribosilización es reversible gracias a la enzima PolyADPribosaglicohidrolasa (PARG) la cual degrada al polímero por sus actividades de endo y exoglicolasa. Se tiene la hipótesis de que PRAG puede proveer protección contra el daño oxidativo, al activar a la PARP cuanto ella está automodificada para entrar a un nuevo ciclo, por ejemplo cuando PARG se inhibió con taninos en los astrocitos, se observó un efecto neuroprotector impidiendo la alquilación del ADN y el daño citotóxico oxidativo en las neuronas y en otros modelos patológicos relacionados al estrés oxidativo.

Se ha observado que PARP - 1 tiene una gran variedad de actividades biológicas derivadas del sistema de reparación por escisión de bases, con lo cual se mantiene la integridad genómica durante los procesos de replicación, transcripción y degradación proteosomal. Sin embargo en estado de estrés oxidativo,

caracterizado por daño excesivo e irreparable del ADN, la sobreactivación de PARP - 1 provoca un gasto en vano de energía dentro de la célula; comprometiendo su capacidad para responder al estrés, tendiendo por tanto consecuencias deletéreas, es decir se ha demostrado que el daño severo al ADN dispara una respuesta suicida mediada por PARP, disminuyendo los depósitos de  $\text{NAD}^+$ , en respuesta se resintetiza nuevo  $\text{NAD}^+$ ; consumiendo aún mayor cantidad de ATP, lo cual tiene como consecuencia que al agotarse estas dos fuentes de energía la célula muera.

Se ha sugerido que la enzima PARP - 1 está involucrada en ambos tipos de muerte celular, en el caso de la apoptosis parece depender del estrés oxidativo moderado, donde interactúa con las caspasas para propiciar una señalización bioquímica que inicia el proceso. Aparte PARP - 1 activa rápidamente al gen p53 produciéndole una poliribosilación que media su transcripción. En el caso de la necrosis, ésta se presenta en caso de un estrés oxidativo muy severo, hay pérdidas de plasma al perderse la integridad de la membrana e hinchamiento celular.

La inhibición o ausencia de PARP - 1 también se relaciona con disfunciones a nivel de tejido, aunque no se tenga involucrada una muerte masiva celular. Por ejemplo en el caso de la diabetes, la disfunción endotelial es una de las mayores complicaciones, la hiperglucemia parece activar a la PARP - 1, desencadenando una respuesta apoptótica sólo en algunas células. Sin embargo la disfunción se presenta, aún en ausencia de la muerte celular, al parecer media la baja en los niveles de  $\text{NAD}^+$ , comprometiendo la respuesta fisiológica sin que se alcancen los niveles necesarios para inducir la apoptosis.

## **Acción de los antioxidantes en la diabetes**

Para equilibrar la respuesta oxidante el organismo dispone de una serie de sistemas antioxidantes que contrarrestan la generación de RL. Un antioxidante es una entidad química que a bajas concentraciones (en comparación con el oxidante), retarda o previene la oxidación de un sustrato, el cual incluye a lípidos, proteínas, hidratos de carbono y ADN. De estos podemos destacar, a las enzimas antioxidantes intracelulares superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa (CAT), así como diversos componentes plasmáticos, como el glutatión oxidado y reducido, la bilirrubina, el ácido úrico y la albúmina, además de los minerales selenio y zinc, las hormonas dehidroepian-drosterona, estrógenos y melatonina.

Las vitaminas antioxidantes A, C y E, así como el ácido fólico, disminuyen el número de MN, y son recomendados a mujeres embarazadas (por ser el más inocuo) para prevenir entre otros problemas, los del cierre del tubo neural.

Existen estudios en los que se han evaluado los efectos de la suplementación con vitamina E sobre el control glucémico, lipídico y el estrés oxidativo en los pacientes con diabetes, dichos estudios muestran que la suplementación con vitamina E disminuye la peroxidación lipídica y la oxidación de las lipoproteínas, pero sin mejoría significativa en el control glucémico, resistencia insulínica, perfil lipídico, ni en la presión arterial en la mayor parte de ellos.

Otros estudios realizados con cromo en dosis diversas o cromo combinado con biotina administrados a pacientes diabéticos demostraron que la hemoglobina glucosilada disminuyó hasta un 2% además de la glucemia posprandial, la fructosamina, la insulinemia, el colesterol total, el cociente HDL/LDL, los triacilglicéridos y el índice de aterogenicidad;

en el caso del ácido ascórbico se han encontrado beneficios metabólicos al suplementar con 3000 mg/día en pacientes tipo 2.

Los antioxidantes actúan de diferente manera, aunque en general al colisionar con el RL le cede un e- oxidándose a su vez y transformándose en un RL débil no tóxico y que en algunos casos, como la vitamina E, puede generarse a su forma primitiva por la acción de otros antioxidantes. Otra manera es la que ejerce, los llamados compuestos enzimáticos, que catalizan o aceleran reacciones químicas que utilizan sustratos que a su vez reaccionan con los RL.

De las numerosas clasificaciones que existen de antioxidantes, se recomienda adoptar la que los divide en endógenos, los que son sintetizados por la célula y exógenos o antioxidantes que ingresan a través de los alimentos.

Cada antioxidante posee una afinidad hacia un determinado RL o hacia varios. Por ejemplo, la vitamina E, el  $\beta$  - caroteno y el licopeno actúan en el medio liposoluble de la célula y su absorción y transporte se hallan muy vinculados con el de los lípidos; también neutraliza y captura el  $O_2^-$ , detiene RL hidroxilos y neutraliza peróxidos. La vitamina C también neutraliza el  $O_2^-$ , captura radicales hidroxilos, anión hiperóxidos y regenera la forma oxidada de vitamina E. Por último, el  $\beta$  - caroteno neutraliza el  $O_2^-$ . Independientemente de que cada antioxidante, tiene su forma muy particular de interaccionar con las moléculas oxidadas, es necesaria la incorporación al organismo de ciertos oligoelementos como el cobre ( $Cu^{2+}$ ), hierro ( $Fe^{2+}$ ), manganeso ( $Mn^{2+}$ ), zinc ( $Zn^{2+}$ ) y selenio ( $Se^{4+}$ ), pues forman parte del núcleo activo de las enzimas antioxidantes.

Por otra parte, entre otros antioxidantes no enzimáticos (a los cuales se les denominan barredores *scavengers* de RL), se encuentran

algunos aminoácidos como gli-cina, taurina y el tripéptido glutatión. En condiciones fisiológicas, estos mecanismos de defensa mantienen baja concentración de RL en la célula, a la vez que mantienen una actividad muy precisa y regulada; de aquí que el equilibrio entre la producción de ERO y las defensas antioxidantes determina el grado de EOx.

De manera muy general los antioxidantes pueden actuar de las siguientes formas:

- Disminuyen la concentración de oxidantes.
- Evitan la iniciación de la reacción en cadena al barrer (cubrir o detener una reactividad química elevada) a los primeros RL que se forman.
- Se unen a iones metálicos para evitar la formación de ERO.
- Transforman los peróxidos en productos menos reactivos.
- Detienen la propagación y el aumento de RL.

## Conclusiones

Como se pudo observar, la diabetes es una enfermedad en donde los genes propios de cada individuo y los factores ambientales juegan un papel relevante para el desarrollo de la enfermedad. Debido a que los genes pueden ser activados o alterados por el medio ambiente o por diversos agentes, la probabilidad de desarrollar esta patología es grande.

Después de leer el texto, podemos concluir que es sumamente difícil evitar que los genes sean alterados y que una vez que la diabetes se inicia, las complicaciones y la producción de un excesivo nivel de radicales libres es inminente. Por lo que, el uso de diferentes

antioxidantes puede ser una buena alternativa para disminuir la problemática de la patología. Así mismo, es importante considerar parámetros de evaluación genética (como son los micronúcleos, el cometa o los intercambios de cromátidas hermanas) para diagnosticar anticipadamente la enfermedad o evaluar los daños que pueda producir la patología a largo plazo.

## Bibliografía

- Andrassy, M.G. DNA damage, vascular senescence, and atherosclerosis. *J Mol Med* 2008, 86, 1033–1043.
- Andrassy, M.G.; Botto, N.; Simi, S.; Casella, M.; Manfredi, S.; Lucarelli, M.; Venneri, L.; Biagini, A.; Picano, E. Diabetes and chronic nitrate therapy as co-determinants of somatic DNA damage in patients with coronary artery disease. *J Mol Med* 2005, 83, 279-286.
- Ames, B.N.; Shigenaga, M.K. Oxidants are a major contributor to aging, in: Franceschi C, Crepaldi G, Cristofalo VJ, Vijg J. Aging and cellular defense mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 1992, 663, p. 85-96.
- Ames, B.N.; Shigenaga, M.K.; Hagen, T.M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90, 7915-7922.
- Arroyo, P.L.; Hatch, V.; Mower, H.F.; Cooney, R.V. Mutagenicity of nitric oxide and its inhibition by antioxidants. *Mutat Res* 1992, 281, p. 193-202.
- Auerbach, A.D.; Adler, B.; Chaganti, R.S.K. Prenatal and postnatal diagnosis and carrier detection of Fanconi anemia by a cytogenetic method. *Pediatrics* 1981, 67, p. 128-134.
- Batistatou, A.; Greene, L.A. Aurintricarboxylic acid rescues PC12 cells and sympathetic neurons from cell death caused by nerve growth factor deprivation: correlation with suppression of endonuclease activity. *J Cell Biol.* 1991, 115, 461-471.
- Baynes, J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991, 40, 405-412.
- Boehm, B.O.; Möller, P.; Högel, J. Lymphocytes of type 2 diabetic women carry a high load of stable chromosomal aberrations: a novel risk factor for disease-related early death. *Diabetes* 2008, 57, p 2950-2957.
- Botto, N.; Masetti, S.; Petrozzi, L.; Vassalle, C.; Manfredi, S.; Biagini, A.; Andreassi M.G. Elevated levels of oxidative DNA damage in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2002, 13, 269-274.
- Burkart, V.; Zhao, Qi.; Wang, Z.Q.; Radons, J.; Heller, B.; Herceg, Z.; Stingl, L.; Wagner, E.F.; Kolb, H. Mice lacking the poly(ADP-ribose) polymerase gene are resistant to pancreatic beta-cell destruction and diabetes development induced by streptozocin. *Nature Medicine* 1999, 5, p. 314-319.
- Cadenas, E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem* 1989, 58, p. 79-110.
- Ceriello, A.; Mercuri, F.; Quagliaro, L.; Assaloni, R.; Motz, E.; Tonutti, L.; Taboga, C. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia.* 2001, 44, p 834-838.
- Cinkilic, N.; Kiyici, S.; Celikler, S.; Vatan, O.; Ozgul, O.; Tuncel, E.; Bilaloglu, R. Evaluation of chromosome aberrations, sister chromatid exchange



- and micronuclei in patients with type-1 diabetes mellitus. *Mutat Res.* 2009, 676, p. 1-4.
- Clapes-Hernández, S. Diabetes estrés oxidativo y embarazo. *Rev Cubana Invest Biomed* 2000, 19, p. 191-5
- Collins, A.R.; Raslova, K.; Somorovska, M.; Petrovska, H.; Ondrusova, A.; Vohnout, B.; Fábry, R.; Dusinska, M. DNA damage in diabetes: correlation with a clinical marker. *Free Radic Biol Med* 1998, 25, p. 373-377.
- Conget, I. Diagnostico, clasificacion y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol.* 2002, 55, 528- 535
- Cruz, M.; Montoya, C.; Gutiérrez, M.; Wachter, N.H.; Kumate, J. Polimorfismo de genes relacionados con diabetes tipo 2. *Rev Med IMSS.* 2002, 40, p. 113-125.
- Dandona, P.; Thusu, K.; Cook, S.; Snyder, B.; Makowski, J.; Armstrong, D.; Nicotera, T. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet.* 1996, 347, p. 444-445.
- Darnell, J.E.; Doolittle, W.F. Speculations on the early course of evolution. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986, 83, 1.271-1.275.
- Davi, G.; Falco, A.; Patrono, C. Lipid peroxidation in diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal.* 2005, 7, p. 256-268.
- Diaz-Flores, M.; Baiza-Guzman L.A.; Ibañez-Hernández, M.A.; Pascoe-Lira, D.; Guzman-Greenfel, A.M.; Kumate-Rodriguez, J. Aspectos moleculares del daño tisular inducido por a hiperglucemia crónica. *Gac Méd Méx* 2004, 140, p. 437-447.
- Dorado, C.; Rugerio, C.; Rivas, S. Estrés oxidativo y neurodegeneración. *Rev Fac Med UNAM.* 2003, 46, p. 229-235.
- El-Missiry, M.A.; Othman, A.I.; Amer, M.A. L-Arginine ameliorates oxidative stress in alloxan-induced experimental diabetes mellitus. *J Appl Toxicol* 2004, 24, p. 93-97.
- Fenech, M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nat Protoc.* 2007, 2, p. 1084-1104.
- Fenech, M.; Morley, A.A. Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Mutat Res* 1985, 147, p. 29-36.
- Fernández, M. Biología molecular de la diabetes mellitus. *Rev Endoc Nutr* 1996, 4, 55-62.
- Gambaro, G.; Aglani, F.; D'Angelo, A. Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *Lancet* 2000, 355, p. 308-11.
- Gaster, B.; Hirsch, Y. The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 1998, 158, p. 134-140.
- German, J.; Bloom, D.; Archibald, R. Chromosome breakage in a rare and probably genetically determined syndrome of man. *Science* 1965, 148, p. 506-507.
- Gracy, R.W.; Talent, J.M.; Kong, Y.; Conrad, C.C. Reactive oxygen species: the unavoidable environmental insult? *Mutat Res* 1999, 428, p. 17-22.
- Gunes, A.; Ceylan, A.; Sarioglu, Y.; Stefek, M.; Bauer, V.; Karasu, C. The Antioxidants in Diabetes-induced Complications (ADIC) Study Group. Reactive oxygen species mediate abnormal contractile response to sympathetic nerve stimulation and noradrenaline in the vas deferens of chronically diabetic rats: effects of in vivo treatment with antioxidants. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005, 19, p. 73-79.



- Gutiérrez, A. Estrés oxidativo en la gestación: ¿una nueva óptica en la atención a la embarazada? *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2005, 31, p. 1-9.
- Guzmán, N.; Madrigal, E. Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus. *Bioquímica* 2003, 28, p. 14-23.
- Halliwell, B.; Gutteridge, J.M.C. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J.* 1984, 219, p. 1-4.
- Harley, C.B.; Futcher, A.B.; Greider, C.W. Telomeres shorten during aging of human fibroblasts. *Nature* 1990, 345, p. 458-460.
- Hech, F.; Kaiser-McCaw Hecht, B. Chromosome rearrangements in dysplastic nevus syndrome predisposing to malignant melanoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1988, 35, p. 73-78.
- Hinokio, Y.; Suzuki, S.; Hirai, M.; Chiba, M.; Toyota T. Oxidative DNA damage in diabetes mellitus: its association with diabetic complications. *Diabetologia* 1999, 42, p. 995-998.
- Hunter, C.; Hudson, P.R.; Mukherjee, S.; Davies, G.K.; Williams, C.P.; Harvey, J.N.; Child, D.F.; Williams, J.H. Folate supplementation reduces serum hsp70 levels in patients with type 2 diabetes. *Cell Stress Chaperones.* 2004, 9, 344-349.
- West, I.C. Radicales libres y estrés oxidativo en diabetes. *Diabet Med.* 2004, 17: p. 171-180.
- Oliver J.F.; de la Rubia G.; Rolli, V.; Ruiz-Ruiz, M.C.; de Murcia, G.; Ménissier-de Murcia, J. Importance of Poly(ADP-ribose) Polymerase and Its Cleavage in Apoptosis. *J Biol Chem* 1998, 273, p. 33533-33539.
- Julier, K.; Mackness, M.I.; Dean, J.D.; Durrington, P.N. Susceptibility of low- and high-density lipoproteins from diabetic subjects to in vitro oxidative modification. *Diabet Med* 1999, 16, p. 415-423.
- Kalogerakis, G.; Baker, A.M., Christov, S.; Rowley, K.G.; Dwyer, K.; Winterbourn, C.; Best, J.D.; Jenkins, A.J. Oxidative stress and high-density lipoprotein function in type 1 diabetes and end-stage renal disease. *Clin Sci, (Lond)* 2005, 108, p. 497-506.
- Lafleur, M.V.; Retel, J. Contrasting effects of SH-compounds on oxidative DNA damage: repair and increase of damage. *Mutat Res* 1993, 295, p. 1-10.
- Lash, L.H.; Hagen, T.M.; Jones, D.P. Exogenous glutathione protects intestinal epithelial cells from oxidative injury. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1986, 83, 4641-4645.
- Lazebnik, Y.A.; Kaufmann, S.H.; Desnoyers, S.; Poirier, G.G.; Earnshaw, W.C. Cleavage of poly(adp-ribose) polymerase by a proteinase with properties like ice. *Nature* 2002, 371, p. 346-347.
- LeRoit, D.; Taylor, S.I.; Olefsky, J.M. *Diabetes Mellitus. Texto básico y clínico.* 2ª ed., México: Mc. Graw-Hill, Interamericana., 2003p. 1331-1332.
- Lindahl, T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* 1993, 362, 709-715.
- MacGregor, J.T.; Schlegel, R.; Wehr, C.M.; Alperin, P.; Ames, B.N. Cytogenic damage induced by folate deficiency in mice is enhanced by caffeine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990, 87, p. 9.962-9.965.
- Mas-Olivia, J. *Diagnóstico molecular en medicina.* 1a ed. El Manual Moderno: México, México. 2004, p. 169-185.

- Martin, G.R.; Danner, D.B.; Holbrook, N.J. Aging-Causes and defenses. *Annu Rev Med*. 1993, 44, 419-429.
- Martin, S.J.; Green, D.R.; Cotter, T.G. Dicing with death: dissecting the components of the apoptosis machinery. *Trends Biochem Sci*. 1994, 19, p. 26-30.
- Martínez-Pérez, L.M.; Cerda-Flores, R.M.; Gallegos-Cabriales, E.C.; Dávila-Rodríguez, M.L.; Ibarra-Costilla, E.; Cortés-Gutiérrez, E.I. Frequency of micronuclei in Mexicans with type 2 diabetes mellitus. *Prague Med Rep* 2007, 108, p. 248-255.
- McCabe Jr, M.J.; Nicotera, P.; Orrenius, S. Calcium-dependent cell death. Role of the endonuclease, protein kinase C, and chromatin conformation. In: Franceschi C, Crepaldi G, Cristofalo VJ, Vijg J. Aging and cellular defense mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 1992, 663, p. 269-278.
- Migliore, L.; Bevilacqua, C.; Scarpato, R. Cytogenetic study and FISH analysis in lymphocytes of systemic lupus erythematosus (SLE) and systemic sclerosis (SS) patients. *Mutagenesis*. 1999, 14, p. 227-31.
- Mukherjee, A.; Agarwal, K.; Aguilar, M.A.; Sharma, A. Anticlastogenic activity of beta-carotene against cyclophosphamide in mice in vivo. *Mutat Res* 1991, 263, p. 41-46.
- Okutan, H.; Ozcelik, N.; Yilmaz, H.R.; Uz, E. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart. *Clin Biochem* 2005, 38, p. 191-196.
- Ortiz, G.G.; Reiter, R.J.; Zúñiga, G.; Melchiorri, D.; Sewerynek, E.; Pablos, M.I.; Oh, Ch.S.; García, J.J.; Bitzer-Quintero, O.K. Genotoxicity of paraquat: micronuclei induced in bone marrow and peripheral blood are inhibited by melatonin. *Mutat Res* 2000, 464, p. 239-245.
- Pitozzi, V.; Giovannelli, L.; Bardini, G.; Rotella, C.M.; Dolara, P. Oxidative DNA damage in peripheral blood cells in type 2 diabetes mellitus: higher vulnerability of polymorphonuclear leucocytes. *Mutat Res* 2003, 529, p. 129-133.
- Pugliese, A. Unraveling the genetics of insulin-dependent type 1 diabetes: the search must go on. *Diab Rev*. 1999, 1, p. 39-54.
- Ramos-Ibarra, M.; Batista-González, C.; Gómez-Meda, B.; Zamora-Pérez, A. Diabetes, estrés oxidativo y antioxidantes. *Investigación Médica*. 2006, 8, p. 7-15.
- Ramos, C.; Durazno, G.; Aceves, F.J.; Alcaraz, F.; Fuentes, F.; Michel, J.; Torres, O.; Ventura, A.; Zúñiga, G. Genotoxicity assessment using micronuclei assay in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2002, 20, 208-212.
- Ravussin, E.; Valencia, M.; Esparza, J.; Bennett, P.; Schulz, L. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diab Care* 1994, 17, 1067-1074.
- Rich, S.S. Mapping genes in diabetes: genetic epidemiological perspective. *Diabetes* 1990, 39, p. 1315-19.
- Rochea, E.; Romero, D. Alteraciones del ADN inducidas por el estrés oxidativo. *Med Clin* 1996, 106, 144-153.
- Rodríguez, J.M.; Menéndez, J.R.; Trujillo, Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cubana Med Milit*. 2001, 30, p. 36-44.
- Sai, K.; Hayashi, M.; Takagi, A.; Hasegawa, R.; Sofuni, T.; Kurokawa, Y. Effects of antioxidants on induction of micronuclei

- in rat peripheral blood reticulocytes by potassium bromated. *Mutat Res* 1992, 269, p. 113-118.
- Sakamaki, H.; Akazawa, S.; Ishibashi, M.; Izumino, K.; Takino, H.; Yamasaki, H.; Yamaguchi, Y.; Goto, S.; Urata, Y.; Kondo, T.; Nagataki, S. Significance of glutathione-dependent antioxidant system in diabetes-induced embryonic malformations. *Diabetes* 1999, 48, 1138-1144.
- Sánchez-Rodríguez, M.; Santiago-Osorio, E.; Vargas, L.A.; Mendoza-Nuñez, V.M. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquimia* 2004, 29, p. 81-90.
- Sánchez-Rodríguez, M.; Santiago-Osorio, E.; Vargas, L.A.; Mendoza-Nuñez, V.M. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquimia* 2004, 29, p. 81-90.
- Šardaš, S.; Yilmaz, M.; Öztok, U.; Çakir, N.; Karakaya, A.E. Assessment of DNA strand breakage by comet assay in diabetic patients and the role of antioxidant supplementation. *Mutat Res*. 2001, 490, p. 123-129.
- Schraufstatter, I.U.; Hyslop, P.A.; Hinshaw, D.B.; Spragg, R.G.; Sklar, L.A.; Cochrane, C.G. Hydrogen peroxide-induced injury of cells and its prevention by inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase. *Proc Natl Acad Sci, USA*. 1986, 83, p. 4908-4912.
- She, J.; Marron, P. Genetic susceptibility factors in type 1 diabetes: linkage, disequilibrium and functional analyses. *Curr Opin Immunol* 1998, 10, p. 682-689.
- Sheth, F.J.; Patel, P.; Vaidya, A.D.B.; Vaidya, R.; Sheth, J. Increased frequency of sister chromatid exchanges in patients with type II diabetes. *Curr Sci* 2006, 90, p. 236-240.
- Shin, C.S.; Monn, B.S.; Park, K.S.; Kim, S.Y.; Park, S.J.; Chung, M.H.; Lee, H.K. Serum 8-hydroxy-guanine levels are increased in diabetic patients". *Diabetes Care*. 2001, 24, p. 733-737.
- Spivak, G.; Hanawalt, P.C. Translesion DNA synthesis in the dihydrofolate reductase domain of uv-irradiated CHO cells. *Biochemistry* 1992, 31, p. 794-800.
- Takasu, N.; Koyima, I.; Asawa, T.; Nagasawa, Y.; Yamada, T. Streptozocin and alloxan-induced H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation and DNA fragmentation in pancreatic islets. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> as mediator for DNA fragmentation. *Diabetes* 1992, 40, p. 1.141-1.145.
- Taylor, S.I. *Diabetes mellitus. The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. 7a ed.; Mc. Graw-Hill, USA, 1995, pp. 843.
- Torres, O.; Ventura, A.; Zamora, A.; Gómez, B.C.; Ramos, M.L.; Morga, G.; Gutiérrez, A.; Zúñiga, G. Evaluation of cisplatin+ 5-FU, carboplatin+ 5-FU, and ifosfamide+ epirubicine regimens using the micronuclei test and nuclear abnormalities in the buccal mucosa. *Mutat Res* 2004, 565, 91-101.
- Van Tilburg, J.; Van, H.; Timon, W.; Pearson, P.; Wijmenga, C. Defining the genetic contribution of type 2. *J Med Gen* 2001, 38, 569- 578.
- Vega-Anaya, G.C.; Hernández-Lomeli, A.; Hernández-Montiel, H.L. Mecanismos de lesión inmunitaria en diabetes mellitus tipo 1. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2009, 47, 515-522.
- Wagman, A. Current therapies and emerging targets for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des* 2001, 7, 417-50.

- Wang, Y.; Storlien, L.; Jenkins, B.; Tapsell, L.  
Dietary variables and glucose tolerance  
in pregnancy. *Diab Care* 2000, 23, 460-  
464.
- Wintrob, N.; Sprecher, E.; Shoshana, I. Type  
1 diabetes environmental factors and  
correspondence analysis of HLA class II  
genes in the yemenite jewish community  
in Israel. *Diab Care* 2001, 24, 650-653.
- Wolff, S.P. Diabetes mellitus and free  
radicals. Free radicals, transition metals  
and oxidative stress in the aetiology of  
diabetes mellitus and complications. *Br  
Med Bull* 1993, 49, 642-652.
- Wolvetang, E.J.; Johnson, K.L.; Krauer,  
K.; Ralph, S.J.; Linnane, A.W.  
Mitochondrial respiratory chain  
inhibitors induce apoptosis. *FEBS Lett*  
1994, 339, 40-44.
- Yen, F.F.S.; Matsuyama, S.S.; Jarvik, L.F. X  
chromatin and chromosome examination  
in aged women. *Mech Ageing Dev.* 1981,  
16, 55-60.
- Yoshie, Y.; Ohshima, H. Synergistic induction  
of DNA strand breakage by cigarette tar  
and nitric oxide. *Carcinogenesis.* 1997,  
18, 1359-1363.
- Zúñiga-González, G.M.; Batista- González,  
C.M.; Gómez-Meda, B.C.; Ramos-  
Ibarra, M.L.; Zamora-Pérez, A.L.;  
Muñoz-Magallanes, T.; Ramos-Valdés,  
C.; Gallegos-Arreola, M.P. Micronuclei  
in diabetes: folate supplementation  
diminishes micronuclei in diabetic  
patients but not in an animal model.  
*Mutat Res* 2007, 634, 126-134.



# Sección III

---

---

Tratamiento integral de la diabetes

---





---

## El equipo multidisciplinario de salud en el tratamiento de la diabetes

---

Gloria SOLANO SOLANO  
Eduardo Osiris MADRIGAL SANTILLÁN  
Melissa GARCÍA MERAZ  
Fernando MONTEERRUBIO ROSALES

*La educación en diabetes no es parte del tratamiento, es el tratamiento mismo.*

*Elliot P. Joslin*

LA DIABETES es un problema creciente de salud pública y tiene una alta prevalencia a nivel mundial y nacional, es una enfermedad metabólica, crónica, incurable que compromete todos los aspectos de la vida diaria, que implica altos costos en la atención y frecuentemente incide desfavorablemente en la productividad y calidad de vida de las personas que la padecen, se ha probado que mantener un control metabólico estable, tiene beneficios al disminuir significativamente el desarrollo o progresión complicaciones; existe evidencia de prevención y/o retraso de las mismas si se interviene precozmente a partir de la educación en diabetes ED con enfoque de equipo e incluye metas individuales, plan de nutrición, actividad física, ejercicio, tratamiento con antidiabéticos orales y/o esquema de insulina, auto monitoreo de glucemia capilar e intervenciones psicosociales.

La ED, es considerada como parte fundamental en el manejo integral clínico de la diabetes, desde la década de 1930 con los trabajos iniciales en la clínica Joslin, en Boston, EUA. Con la finalidad de brindar atención con calidad a las personas con diabetes, fue indispensable la capacitación de los profesionales del área de la salud para su cuidado, se requiere de conocimientos teórico-metodológicos del proceso de enseñanza aprendizaje, técnicas didácticas, conocimientos y habilidades para el cuidado efectivo y adecuado, la ED tiene componentes de cuidados clínicos, administración, investigación y promoción de la salud, entendida como el proceso que permite fortalecer los conocimientos, aptitudes y actitudes de las personas para participar responsablemente en el cuidado de su salud y para optar por estilos de vida saludables, facilitando el logro y la conservación de un adecuado estado de salud

individual y colectivo, mediante actividades de participación social, comunicación educativa y para la salud.

El equipo multidisciplinario, debe cubrir un perfil profesional, basado en los principios y curriculum propuesto por la Federación Internacional de Diabetes (FID), con los conocimientos, habilidades y competencias necesarias para enfrentar con éxito la epidemia y brindar educación de calidad, así mismo es imprescindible que el equipo de salud desarrolle e implemente un programa académico, basado en las necesidades de educación de las personas, con la finalidad de que la persona con diabetes y su familia se involucren y conozcan la enfermedad, el tratamiento y las medidas preventivas de complicaciones, así mismo se pretende que los conocimientos redunden en la disminución de costos de atención. Según Brown, proporcionar apoyo psicológico y educacional a la persona con diabetes, constituye una parte esencial del cuidado.

Para el desarrollo del programa educativo es indispensable tener en cuenta las creencias sobre salud y enfermedad, así como la perspectiva de la persona respecto a los cuidados y el contexto sociocultural de la persona, ya que influyen en el cumplimiento o no, de las recomendaciones relacionadas con la conducta y el autocuidado.

## **Introducción**

La diabetes es un problema creciente de salud pública y tiene una alta prevalencia a nivel mundial y nacional, es una enfermedad metabólica, crónica, incurable que compromete todos los aspectos de la vida diaria, que implica altos costos en la atención y frecuentemente incide desfavorablemente en la productividad

y calidad de vida de las personas que la padecen, la hiperglucemia persistente es el principal factor para el desarrollo de complicaciones tardías, por lo que el tratamiento está dirigido a disminuir los niveles de glicemia hasta lograr cifras normales, así mismo es imprescindible mantener un control metabólico estable, ya que esto ha probado beneficios al disminuir significativamente el desarrollo o progresión de complicaciones; existe evidencia de prevención y/o retraso de las mismas si se interviene precozmente, a partir de la educación en diabetes con enfoque de equipo, e incluye aspectos de intervención psicosocial, metas individuales, plan de nutrición, actividad física y ejercicio, fármacos orales, esquema de insulina y auto monitoreo de glucemia capilar.

La educación para la salud de las personas con diabetes, es un instrumento para la promoción de la salud, que pretende facilitar los cambios de comportamiento hacia conductas saludables y eliminar factores de riesgo para influir positivamente en la salud.

Educar a las personas en cuanto a cómo cuidar, mantener o mejorar su salud les permite valorar sus capacidades para adaptarse a diferentes situaciones, que puedan poner en riesgo su salud, la ED con promoción de la salud, permite tomar decisiones informadas que favorecen el tratamiento y control adecuado, de la enfermedad.

Con el aumento del número de personas con diabetes, crece también la necesidad de profesionales del área de la salud con un perfil adecuado, que sean conocedores de la historia natural de la enfermedad, el tratamiento y los cuidados específicos, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en México como en la mayoría de los países es insuficiente la cantidad de profesionales especializados en el manejo de diabetes con respecto a la cantidad de personas que la

padecen, las causas son atribuibles por una parte, al aumento de la prevalencia y por otra a la insuficiente formación y capacitación del personal de salud, por parte de instituciones de educación superior como universidades.

El reconocimiento de la diabetes como una enfermedad que afecta en el año 2009, a casi 300 millones de personas en el mundo, ha motivado la búsqueda de diversos ámbitos de atención de salud, principalmente en relación con los conocimientos, las percepciones, actitudes y temores de las personas con diabetes, en el contexto familiar y de la comunidad.

El reto para los servicios de salud, las personas portadoras de diabetes, la familia y para los profesionales del área de la salud es; el manejo adecuado de esta compleja enfermedad, que incluye una serie de acciones para el control de glucemia capilar y venosa, de hemoglobina glucosilada ( $A_{1c}$ ), perfil de lípidos y peso corporal entre otros parámetros metabólicos y clínicos, haciendo énfasis en la prevención y detección temprana de complicaciones agudas y crónicas, con intervenciones multidisciplinarias en un contexto biopsicosocial, para asumir dicho reto se hace necesario el trabajo conjunto, que garantice el desarrollo de intervenciones y favorezca el adecuado apego al tratamiento, enfatizando la responsabilidad de la persona con diabetes para su autocuidado. La intervención educativa se sustenta en que si la persona conoce todo acerca de su enfermedad y de cómo cuidarse, es capaz de cumplir con las indicaciones para mantener un adecuado control.

Los programas educativos incluyen aspectos con enfoque médico - asistencial y biopsicosocial, impone un saber hacer y deben basarse en el respeto del hombre, sus derechos, valores y creencias, así como en su forma particular de enfocar la enfermedad,

con el objetivo de ayudar a las personas a incorporar la enfermedad de manera positiva como una condición más de su vida.

### **Antecedentes históricos de la educación en diabetes**

En 1914, Elliott Joslin publicó observaciones en donde resaltaba la importancia de formar enfermeros, para que aprendieran actividades educativas dirigidas a personas con diabetes, para propiciar el control y autocuidado de la población afectada, en esa época, la función del educador era labor exclusiva de las enfermeras.

En 1918 con base a sus observaciones Elliott Joslin afirma que la persona educada, tiene mayores probabilidades de éxito en la evolución de la enfermedad. Es en el año 1919 cuando Joslin publica su primer *Manual de Diabetes para el Médico y el Paciente*.

En 1936, las enseñanzas incluían la administración y manejo de insulina, así como el recuento de carbohidratos. La necesidad de que los profesionales de enfermería desarrollaran habilidades en educación, hizo que en E.U.A., existiera capacitación específica, con la finalidad de proporcionar apoyo a las familias de los jóvenes con diabetes, y fueran acompañantes a las citas en el hospital, efectuaran seguimiento con visitas domiciliarias y fungieran como asesores y guías.

En los años de 1950 se introdujeron los medicamentos hipoglucemiantes por vía oral para el tratamiento de la diabetes tipo 2, desde entonces la enfermedad es reconocida como problema de salud pública, creciente en todo el mundo y con necesidades concretas de educación, atención clínica y control permanente, es decir; requiere cuidado y atención los 365 días del año durante las 24 hrs, fue en esta década que los enfermeros especializados, se definían como alguien

que ofrecía una atención de alto nivel y eran capaces de funcionar de manera autónoma. La educación en diabetes fue de las primeras especialidades en enfermería y desde entonces ha servido como modelo para otras especialidades.

A principios de los años de 1970, se extendió la implementación del papel del educador en diabetes, en la mayoría de los países desarrollados y una década después, a muchos países en desarrollo, la atención de educación en diabetes pasó a establecimientos de consulta externa y las personas acudían a las clínicas de diabetes para realizarse monitorizaciones regulares de su afección, fue en estos años cuando se introdujeron programas formales para la formación de educadores en diabetes.

En la década de los años de 1990, la publicación de los resultados de los dos estudios de investigación sobre el control de la diabetes y sus complicaciones *Diabetes Control and Complications Trial*, (DCCT) en 1993, y del estudio prospectivo realizado en pacientes con diabetes tipo 2, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, (UKPDS) realizado en el Reino Unido en 1998, los que por sus resultados lograron un cambio en el enfoque de la atención a las personas con diabetes, que pasó de ser una mera reducción de los niveles de glucosa en sangre y tensión arterial, a la prevención activa de complicaciones y la intensificación del tratamiento con objetivos metabólicos estrictos y bien definidos, esto tuvo un efecto notable sobre el papel del educador en diabetes, pues se puso de manifiesto la necesidad de acompañamiento, apoyo y seguimiento de la persona con diabetes por un equipo de salud, estos estudios mostraron que las personas al ser acompañadas, de forma sistemática por un equipo de salud, previnieron y/o postergaron las complicaciones crónicas durante la evolución de la diabetes.

A partir de esos dos estudios, hubo un reconocimiento de la importancia del trabajo en equipo multidisciplinario para la educación de la persona con diabetes, como consecuencia, innumerables proyectos y programas educativos han sido desarrollados en todo el mundo.

Los equipos multidisciplinarios con capacitación como educadores en diabetes, en países desarrollados comenzaron a trabajar sobre aspectos clave del ajuste de las dosis de insulina, la modificación de los hábitos nutricionales, el monitoreo para la detección de complicaciones, los médicos, nutriólogos, podólogos, psicólogos y farmacéuticos comenzaron a especializarse en educación en diabetes, los profesionales de enfermería clínicos avanzados tienen una amplia gama de funciones que agrupan, la educación para la salud, e incluyen la prescripción de medicamentos, el envío de la persona con diabetes a especialistas médicos y la solicitud e interpretación de pruebas diagnósticas. Estas funciones suelen exigir una calificación a nivel de posgrado.

En 1993, se crearon las Secciones Consultivas sobre Educación en Diabetes y Diabetes en la Infancia y la Adolescencia de la Federación Internacional de Diabetes (FID), lo cual marca un papel de liderazgo a nivel mundial para los educadores, que continúa en expansión, se han desarrollado estándares y un currículo para la educación en diabetes y su impartición; en el año 2006 se publicaron una serie de temas, conceptos y definiciones detallados de apoyo para el currículo, con vigencia permanente por las revisiones y actualizaciones, algunos países tienen procesos de homologación para sus programas educativos y procesos de reconocimiento, acreditación y/o certificación para educadores en diabetes, que se están convirtiendo en un criterio

deseable para la contratación de empleo. En los países desarrollados, los educadores en diabetes son miembros necesarios y económicamente eficaces, integran los equipos multidisciplinarios y funcionan en forma consensuada para la toma de decisiones, con relación al tratamiento y evolución de cada caso.

La educación para la salud es la herramienta que permite a los profesionales *facilitar* a los individuos realizar cambios hacia hábitos y estilos de vida saludables. El abordaje educativo debe hacerse con el máximo rigor, al igual que el diagnóstico de un problema de salud o la instauración de una terapia, la función de la educación es fundamental para el control de la enfermedad y se centra en ayudar a las personas a aprender a vencer los desafíos de vivir con diabetes y solucionar los problemas que surgen de su propio cuidado, a lo largo de los años, se ha hecho patente la importancia del papel de la familia y el apoyo social, en el control de la persona con diabetes. En países como EUA, Canadá y Australia, el desarrollo de estándares para la educación en diabetes y el proceso de homologación, ha reflejado un reconocimiento creciente del valor de los educadores en diabetes.

Para 2025, según proyecciones de la FID, habrá más de 380 millones de personas diagnosticadas con diabetes; por lo que será necesario un mayor número de profesionales con conocimientos en el campo del control de la diabetes, la educación de los profesionales debe avanzar al mismo ritmo que la investigación basada en la evidencia, haciendo evolucionar y mejorar los sistemas de atención para la salud, como parte de la función de expansión de un equipo multidisciplinario, consolidado y eficaz, es importante el ejercicio de la profesión dentro del marco legal, para lo cual se hace imprescindible la certificación, lo que

compromete a los profesionales a asumir con responsabilidad la práctica, los conocimientos y las destrezas, a brindar atención de calidad, basada en evidencia científica, estar actualizados continuamente en relación a los avances científicos y conocimientos, ejercer la práctica avanzada, evaluación y control clínico, así como realizar investigaciones.

## Curriculum de los educadores en diabetes

La educación para la salud no depende únicamente de los conocimientos y habilidades que aportan las ciencias de la salud, sino que necesitan de otras fuentes de conocimiento, por lo que los educadores en diabetes deben estar entrenados y capacitados en diabetes y en educación para la salud. La FID y la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicaron en 2006, un curriculum en donde se especifican los conocimientos mínimo necesarios para la formación de educadores en diabetes, de manera general incluye conocimiento sobre ciencias biológicas y sociales, entre los que destacan: la psicología, las ciencias de la educación y de la comunicación, los conocimientos de fisiopatología, farmacología, factores de riesgo de la diabetes, definición, clasificación, prevención, diagnóstico, cuidados de acuerdo con la edad y las etapas de vida, seguimiento y manejo de complicaciones agudas y crónicas, cambios de comportamiento, técnicas de consejería, impacto psicosocial de vivir con diabetes y de cómo las necesidades psicosociales y el ambiente cultural que se relacionan, con las necesidades físicas de salud. El educador debe tener claro que es necesario poseer conocimientos sobre modelos y teorías de aprendizaje, que sirvan como un marco de referencia para su quehacer



profesional, así como el conocimiento sobre didáctica y técnicas de enseñanza, para desarrollar adecuadamente los programas educativos dirigidos a la persona, su familia y la comunidad; es importante que los educadores en diabetes propicien en las personas la toma de decisiones para su autonomía, desarrollen estrategias para que la persona aumente su autoestima y sus relaciones interpersonales.

La información proporcionada a los educadores en diabetes debe ser retroalimentada y actualizada en forma continua, así como el curriculum debe contener objetivos dirigidos al desarrollo de habilidades, conocimientos y destrezas para el desarrollo del proceso de aprendizaje.

Existe evidencia científica que confirma que la modificación de estilos de vida en los individuos con riesgo de padecer diabetes, retrasa la aparición, la previene o retrasa las complicaciones de quien ya la padece, por lo que los educadores en diabetes, según la ADA; deben enfocar sus acciones con estrategias para desarrollar un programa de educación de calidad y de mutuo acuerdo, con la persona y con el equipo, realizar un registro documental del proceso educativo, incluido el examen de conocimientos previos de los participantes, las acciones efectuadas durante el desarrollo del programa y dar seguimiento, evaluar los resultados de la atención y la educación por medio de los efectos en el control metabólico de la persona, los resultados del proceso de enseñanza aprendizaje pueden contribuir a diseñar planes estratégicos y políticas de salud relevantes para la prevención, la atención y la investigación en diabetes y llegar a consensos sobre los principios de la práctica clínica, en este mismo sentido es importante revisarlos y actualizarlos con regularidad, propiciar la comunicación con los miembros del equipo, realizar una revisión

anual de los objetivos de aprendizaje de los programas. Para los miembros del equipo, las actividades anteriores constituyen las funciones principales, por lo que se considera que el papel es dinámico y está conformado por el entorno en el que influyen los avances científicos y tecnológicos, teorías y modelos de aprendizaje y la promoción de la salud.

### **Teorías de aprendizaje y modelos de comportamiento respecto a la salud**

Para que la educación sea efectiva es indispensable observar en la persona cambios de conducta, por lo que el educador en diabetes debe conocer las teorías y modelos de aprendizaje que fundamenten científicamente su práctica.

### **Teoría de la autoeficacia**

La autoeficacia es una variable predictora de la adherencia al tratamiento, necesaria para el control adecuado de la enfermedad, existe evidencia de la utilidad de la autoeficacia en la predicción de cambios de conducta sostenidos, en una amplia variedad de áreas problemáticas, la autoeficacia se ha definido como la creencia en la propia capacidad de organizar y ejecutar las acciones necesarias para controlar una situación, su influencia sobre las elecciones que realizan las personas, el esfuerzo que aplican a una tarea y el tiempo que están dispuestas a perseverar cuando se vean confrontadas por obstáculos o fracasos, hacen de esta teoría una base teórica necesaria en el desarrollo de programas, las creencias en torno a la autoeficacia determinan el modo de sentir, pensar, motivarse y comportarse de las personas.

Los bajos niveles de autoeficacia son una importante preocupación en el control de la diabetes, los educadores en diabetes necesitan poder motivar a las personas, para que

afronten activamente su afección, aumentando las posibilidades de que el tratamiento tenga éxito, y reduciendo así los costos que genera el tratar las complicaciones agudas o crónicas de la enfermedad, un profundo entendimiento de cómo funciona la autoeficacia y sus beneficios es esencial para un educador, la autoeficacia puede estar influida por varios factores: las experiencias de la persona; la experiencia de los demás; el efecto de la persuasión social y el estatus psicológico de la persona.

**La experiencia personal:** se refiere al resultado favorable que surge a partir de la creencia de la persona en su propia capacidad, de aportar cambios positivos, aunque si no logra los objetivos el fracaso puede disminuir su creencia, las personas que experimentan logros fácilmente obtenidos, llegan a esperar resultados rápidos y podrían verse desanimadas ante un fracaso. Para que tenga una percepción de eficacia, es necesario que la persona adquiera experiencia en la superación de obstáculos, mediante sus propios esfuerzos, cuanto más difíciles sean las situaciones, más poderosa será la experiencia.

**La experiencia de los demás:** se refiere al aprendizaje a partir de ver a otras personas que hayan afrontado problemas similares en el control de su diabetes y que hayan conseguido superar dichos problemas, esto aumenta la creencia del observador en la posibilidad de una capacidad de éxito propio similar. El impacto de este tipo de modelos es influido por las similitudes, cuanto mayor sean las similitudes, más persuasivos serán los éxitos y fracasos del modelo.

**La persuasión social:** se refiere a los comentarios o acciones de persuasión que influyen sobre la autoeficacia de la persona y

la pueden motivar para que luche para lograr el éxito. Esta persuasión afecta al estado emocional o de ánimo de la persona y a su vez, el estado de ánimo influye sobre el modo de percibir la autoeficacia.

**El estatus psicológico:** se refiere a la confianza que la persona tiene en relación con su propia capacidad de lograr un cambio, puede verse positivamente afectada si se reducen los niveles de estrés, al reparar los sentimientos emocionales negativos, puede contribuir a la estabilización del estado físico de una persona.

La formación de grupos de autoayuda, es el escenario ideal para la mejora de la percepción de la autoeficacia, y mejora a su vez la motivación que es necesaria para adoptar y mantener un comportamiento saludable. La creación de grupos de autoayuda en la diabetes podría ser una buena solución. En reuniones semanales, las personas con diabetes pueden conocer a iguales, con el fin de compartir sus experiencias. Esto, en combinación con la información que aporte el educador en diabetes y un profesional de la salud mental, podría capacitar a las personas para que mejoren su autoeficacia.

## Modelo transteórico del comportamiento

El modelo transteórico MT de Prochaska y Di Clemente, explica cómo la motivación cambia a lo largo del tiempo y cómo esto es importante para evaluar la disposición para el cambio, está fundamentado en la premisa básica de que el cambio de comportamiento es un proceso y que las personas tienen diversos niveles de motivación, e intención de cambio. Esto es lo que permite planear intervenciones y programas educativos que responden a las

necesidades particulares de los individuos dentro de su grupo social o contexto natural comunitario u organizacional, el modelo explica el cambio espontáneo o inducido del comportamiento de los individuos según cinco variables o constructos teóricos intervinientes: etapas y procesos de cambio, balance decisorio, tentación y auto-eficacia, este modelo tiene una dimensión temporal, las etapas del cambio para integrar los procesos y principios explicativos del cambio de comportamiento, el cambio implica un fenómeno que ocurre con relación al tiempo, las etapas son: la pre-contemplación, la contemplación, la preparación, la acción y la terminación.

- **La pre-contemplación:** es la etapa en la cual las personas no tienen intención de cambiar o de realizar una acción específica de cambio de comportamiento, generalmente tiene una duración de varios meses, un subgrupo de las personas clasificadas en la etapa de pre-contemplación, puede estarlo por falta de información sobre las consecuencias a corto, medio o largo plazo de su comportamiento. Otro subgrupo puede haber tenido intentos de cambiar y ahora están desmoralizados en cuanto a su capacidad de hacerlo debido a fracasos anteriores. Es frecuente observar que en ambos subgrupos las personas evitan leer, hablar y pensar sobre sus comportamientos de riesgo que podrían ser modificados; están a la defensiva por las presiones sociales para cambiar y, principalmente, no están ni motivados ni interesados en participar de programas o intervenciones de promoción o educación en salud.
- **La contemplación:** es la etapa en la que la persona tiene una intención de cambio y potencialmente, hará un intento formal de cambio de su comportamiento en los

próximos meses. Los contempladores están conscientes de las ventajas del cambio, si se les compara con los pre-contempladores, pero el peso relativo de los factores contrarios al cambio es aún muy grande. Los contempladores comienzan a considerar el cambio, pero no lo asumen, razón por la cual pueden permanecer por largos periodos de tiempo en esta etapa en particular, contemplando la opción de cambiar hasta por dos años, hablando para sí mismas que van a cambiar algún día.

- **La preparación:** es la tercera etapa en la que las personas ya toman una decisión de cambio y tienen un compromiso propio para hacerlo; realizan pequeños cambios e intentan efectivamente cambiar en el futuro inmediato, son personas en preparación, por lo general, ya tienen experiencias concretas con relación al cambio, además, tienen una conciencia muy definida sobre los pros de cambiar su comportamiento. Estas personas tienen un plan para actuar o participar de alguna actividad, se considera que tienen un gran potencial para participar en programas orientados a la acción y son las personas típicamente reclutadas para las intervenciones.

- **Acción:** es la etapa en la que las personas realizan cambios objetivos, medibles y evidentes de su comportamiento, regularmente es en un periodo de tiempo que varía de uno a seis meses. Puesto que la etapa de acción es realmente observable, el cambio del comportamiento ha sido equiparada a la acción dinámica, siendo que, como se describe aquí, es sólo una de las seis etapas del cambio. En general, las personas en esta etapa tienen una valoración muy grande de las ventajas de cambiar y demuestran un nivel mayor de auto-eficacia. Es en esta etapa en la que ocurre la mayor

aplicación sistemática de los diversos procesos de cambio, siendo también ideal para las intervenciones tradicionales dirigidas al público en general. La acción es una etapa reconocida como inestable por el potencial de recaída o la rápida progresión a la etapa de mantenimiento, que se caracteriza por las tentativas de estabilización del cambio de comportamiento ya manifestado, es un periodo en el que las personas trabajan activamente en la prevención de la recaída, las personas tienen cada vez menos tentación por volver al comportamiento modificado y aumentan progresivamente su auto-confianza para mantener el cambio de comportamiento.

- **La terminación:** es la última etapa, en la que las personas no tienen tentaciones de ninguna naturaleza con relación al comportamiento específico que se cambió y tienen un 100% de confianza, de auto-eficacia frente a situaciones que previamente eran tentadoras.

Las estrategias y técnicas cognitivas, afectivas, de experiencias y comportamientos, que las personas usan regularmente para cambiar y en la perspectiva de intervenciones promotoras de la salud, son el eje de la facilitación y aceleración de los cambios esperados. Representan los principios básicos que diversos y reconocidos sistemas de psicoterapia, señalan como responsables de cambios de comportamiento al propio individuo. Son el elemento básico del modelo para ser aplicado en el diseño de programas e intervenciones promotoras de la salud.

El proceso de cambio pasa por un momento en que la persona reconoce ventajas o desventajas, de tomar una u otra decisión que le es benéfica y se denomina como *el balance decisorio*. Refleja el peso relativo que el

individuo otorga a los beneficios o desventajas del proceso de cambio de comportamiento de riesgo para la salud, la investigación acumulada respecto de este constructo permitió la simplificación de las dimensiones del balance decisorio en pros o beneficios y contras o costos de cambiar.

El logro de un comportamiento adecuado que tenga como consecuencia un control metabólico estable, en las personas con diabetes lo hace *auto-eficaz*; es decir, la confianza que una persona tiene de que puede enfrentar una situación de riesgo, sin tener una recaída en su comportamiento indeseado o nocivo para la salud. Este componente del MT es incorporado específicamente de la teoría cognitivo social de Alberto Bandura, en el proceso de cambio, la auto-eficacia ha demostrado ser un factor predictor altamente confiable de la progresión en las etapas de acción y mantenimiento. Durante el cambio, *la auto-eficacia* aumenta linealmente y los niveles de *tentación* disminuyen. Según Prochaska y Velicer, 1997 la tentación refleja la intensidad o urgencia experimentada por el individuo, para realizar o practicar un comportamiento específico, particularmente en la presencia de factores o estímulos condicionantes o contextos emocionalmente complejos.

### **Características de la educación en el adulto**

Dado que la DT2 afecta del 85 al 90% de la población que padece la enfermedad y su prevalencia aumenta con la edad, se considera indispensable que el educador en diabetes conozca las características del aprendizaje en la etapa adulta. Según Giordan en 1996, la persona adulta se mantiene en un continuo proceso de formación que implica cambios en sus modos de pensar, sus sentimientos

y sus conductas ante diferentes influencias y el éxito en el aprendizaje proviene de una transformación de las concepciones iniciales de la persona, la apropiación de un nuevo conocimiento surge de la confrontación con sus conocimientos anteriores y de sus propias concepciones de la nueva información, el cuestionamiento y el descubrimiento, son fundamentales en el proceso de aprendizaje del adulto. Este proceso de aprendizaje es emprendido por iniciativa propia, siempre que se encuentra una distancia o diferencia entre lo que “se sabe o hace y lo que se quiere saber o hacer”, se nutre y apoya en la experiencia de vida.

Cualquiera que sea su saber, toda persona tiene una experiencia, una historia, su propia respuesta del mundo, se orienta a la identificación y solución de los problemas de la vida diaria y se requiere que la persona tenga definidos los objetivos e intereses, Grueninger 1996, menciona que desde el punto de vista de la situación de enfermedad, la dimensión educativa también tiene sus características muy particulares.

El seguimiento a largo plazo de las personas portadoras de enfermedades crónicas, requiere un abordaje integrador con un enfoque médico social que obliga a los educadores a buscar métodos y técnicas que, junto al control del trastorno fisiológico, ayuden a estas personas a reflexionar sobre lo que es mejor para su salud y cómo aprenderlo a partir de la experiencia diaria. Mientras el aprendizaje normal siempre implica la adquisición de “algo nuevo”, en el caso de la enseñanza para la salud el primer paso, es renunciar a determinadas cosas y asumir otras imponiendo modificaciones de hábitos y conductas.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998, refiere que la iniciativa del adulto, propia del proceso de aprendizaje

general, encuentra en la educación para la salud una primera reacción de rechazo a aceptar la enfermedad, como parte de su vida por lo que las motivaciones para aprender, dependen del grado de aceptación de la enfermedad.

Según Lacroix A y Assal en el 2000, la experiencia de vida que nutre y apoya el proceso de aprendizaje del adulto, en la educación para la salud, se enfrenta a una diversidad de valores pues cada quien posee una concepción muy propia del proceso salud - enfermedad y da una interpretación individual a “su enfermedad”, que a menudo está muy lejos del modelo científico y fisiológico, las ideas, opiniones y criterios sobre aspectos de la salud influyen en las conductas, todos los tratamientos crónicos tienen un punto común: se inmiscuyen en la existencia de la persona, en sus relaciones familiares y en su desempeño social y dejan un sentimiento de pérdida de la integridad, con la percepción de un futuro con complicaciones, como expresión de aprendizaje, la educación para la salud se desarrolla en un contexto pedagógico menos favorable que el aprendizaje humano en general. En innegable que no se pueden seleccionar a los educandos o personas con diabetes que requieren de educación para la salud, pues incluyen diferentes grupos de edad, niveles de escolaridad, entre otras características que hacen a los grupos heterogéneos, el reto es lograr la eficacia en cualquiera de los casos, la necesidad de lograr que una persona sea autónoma y responsable de sí misma, se puede ver afectada ante la realidad de que el conocimiento adquirido, no garantiza la total independencia entre el equipo de salud y la persona enferma, sino que más bien se transforma en un aprendizaje de la gestión de dependencia, por lo que la educación para la salud del adulto debe asumir el compromiso de superar las contradicciones



existentes entre los dos polos del problema: la enfermedad con sus exigencias y la persona enferma con sus sentimientos, ansiedades y barreras percibidas ante la enfermedad.

### **Factores que influyen en el control de la diabetes**

Para una intervención efectiva es importante conocer y reconocer una serie de factores que influyen en el control de la diabetes, de tal manera que se efectúen acciones dirigidas, en forma específica de acuerdo con cada situación, con la finalidad de lograr un control metabólico estable o permanente, los factores que influyen van desde las intervenciones de tratamiento médico, gravedad de la enfermedad, el estado de nutrición, hábitos de alimentación, estado emocional, actitud ante la enfermedad, entorno familiar, profesional y social, motivación, valores y prioridades, experiencias vitales, variables psicológicas y apoyo emocional, conocimiento sobre la enfermedad, experiencias médicas previas, percepciones, gravedad, riesgos, beneficios, capacidad, obstáculos, locus de control, recursos económicos, dificultad del esquema, alteración de hábitos, métodos de aprendizaje y obstáculos percibidos.

Por lo anterior se considera que el programa educativo a desarrollar para proporcionar a la persona con diabetes, educación para la salud, debe contemplar en los objetivos el desarrollo de las destrezas y motivaciones para cumplir con las exigencias terapéuticas y desarrollar las capacidades que le permitan la toma de decisiones adecuadas, ante los ajustes diarios en el tratamiento y cuidados, así mismo considerar que las exigencias para el control son permanentes, que no existe una persona enferma prototipo, pues las características individuales y sociales son disímiles de una persona a otra, cada persona construye su propia ma-

nera de ver y entender la enfermedad, por tanto el programa debe trascender más allá de una consejería directa y fisiológica con la finalidad de facilitar el análisis de los problemas y la búsqueda de alternativas de solución.

Otro aspecto relevante para el desarrollo de un programa es el de contar con un soporte institucional para la educación, ya que es parte de los cuidados de las personas con diabetes. Se requieren de los recursos humanos (equipo multidisciplinario), para propiciar el trabajo en forma coordinada, así mismo se requiere de un espacio físico adecuado como aulas de enseñanza, que sean confortables, con iluminación natural y bien ventilados, espacio limpio, agradable, privado, con medidor de glucosa, báscula, equipo para medición de la presión arterial, libreta de pacientes, cuadros y gráficas, modelos de alimentos, modelos de medidas, es importante contar con la disponibilidad de literatura y de los materiales educativos apropiados (revistas, libros, videos, carteles, trípticos, manuales), también se requiere de recursos tecnológicos como proyectores, televisores y video caseteras.

### **Métodos de enseñanza**

La educación propicia la interacción y participación activa entre la persona y el educador, es importante conferir a la persona el poder para la toma de decisiones efectivas para su auto cuidado, y usar los servicios de salud cuando lo considere necesario, educar a las personas con diabetes es un proceso activo a través del cuál las personas aprenden sobre su enfermedad, para aumentar sus probabilidades de sobrevivencia, con una mejora en su calidad de vida. A partir de sus necesidades, los procesos activos de aprendizaje se discuten para elegir el método de abordaje teórico educativo y enfatizar aspectos prácticos para el desarrollo de habilidades concretas.



**Aprendizaje autodirigido.** Consiste en propiciar que la persona se oriente hacia el cumplimiento de una tarea, un problema o una meta específica, con la finalidad de que adquiera experiencia en la situación de aprendizaje, este tipo de aprendizaje es altamente significativo, si la tarea o el problema tienen relevancia personal.

**Aprendizaje del adulto.** Consiste en la modificación, transformación y reintegración de significados, (aprendizaje significativo), valores, estrategias y destrezas, experiencias anteriores, componente activo del aprendizaje posible recurso representación válida de la experiencia de la persona. Se parte de la premisa de que el adulto tiene un bagaje de conocimientos previos, resultado de su experiencia y años de vida, los adultos tienen más probabilidades de aprender cuando los contenidos y los materiales de la enseñanza tienen relevancia y/o significado personal.

La elección del método educativo estará determinado entre otros parámetros por el tipo de objetivo que se pretende conseguir: los métodos para el abordaje son principalmente.

- **Métodos expositivos:** que suponen la transmisión de datos y conocimientos del educador a un individuo o grupo. Recomendado para trabajar objetivos cognitivos, es decir, relacionados con los conocimientos.
- **Métodos demostrativos:** suponen que un individuo realice una acción sin una reflexión previa, útil para lograr objetivos psicomotores o de habilidad.
- **Métodos interrogativos:** suponen con la ayuda del educador, que el individuo descubra sus capacidades, limitaciones y actitud frente a situaciones concretas. Adecuado para reforzar la autoestima y trabajar objetivos afectivos.

- **Métodos activos:** permiten integrar los tres tipos de objetivos. Favorece el cambio de actitud y/o conducta. Indicados para trabajar los objetivos afectivos. Al igual que para un adecuado abordaje clínico o farmacológico se necesita de una valoración previa en la cual se recogen datos objetivos o subjetivos, signos o síntomas, con el fin de establecer el diagnóstico educativo y determinar la fase del proceso en la que se encuentra el individuo, lo cual permite definir la actuación concreta para cada una de ellas, teniendo en cuenta la priorización de la o las conductas a modificar.

- **Métodos para el logro de acuerdos:** mediante la negociación se establecerá la implicación activa del individuo en el proceso educativo, determinando qué aprenderá, cómo y en qué circunstancia se llevará a cabo el aprendizaje.

Los contenidos educativos deben orientarse en tres sentidos: reforzar y mantener los conocimientos ya adquiridos, profundizar en conocimientos y habilidades y proporcionar herramientas que les permitan ser autónomos en materia de salud sobre los hábitos y estilos de vida saludables. La priorización de los mismos es de suma importancia ya que una vez asumidos los contenidos, se ofrecerán aspectos básicos, importantes y finalmente lo que toda persona debe saber para controlar su enfermedad.

Cualquier intervención preventiva debe partir de una teoría y modelo teórico, el cual debe estar derivado de la observación, comprobación y elaboración de un marco conceptual, que permita comprender la realidad sobre la que se elaboró, bajo qué teoría o modelo, así mismo es relevante elegir el mejor método para la enseñanza.

## Componentes de un programa educativo

Dada la importancia de la educación para la salud, como elemento terapéutico a proporcionar de forma constante o permanente en la práctica profesional para la prevención y control de la diabetes, se han incorporado en este capítulo las características generales de un programa educativo.

- Valoración inicial.
- Establecer el programa educativo: con objetivos, contenidos, metodologías y actividades.
- Seguimiento.
- Evaluación.

### Valoración inicial

El programa de educación para la salud implica una valoración inicial y sirve para definir prioridades, define el papel de la familia u otro tipo de apoyo y se identifican los obstáculos que podrían impedir el aprendizaje. La valoración inicial genera ahorro en tiempo, determina métodos de aprendizaje y herramientas didácticas de apoyo, es importante que en la planeación del programa educativo, se consideren las preocupaciones más apremiantes de la persona, los conocimientos previos, las prácticas actuales de autocuidado, las creencias culturales y sobre la salud, además de propiciar una adecuada comunicación, hay que tener en cuenta el entorno físico y socioeconómico así como las características psicofísicas.

### Establecer el programa educativo

Para el diseño del programa es importante hacer uso de la información obtenida en la valoración inicial, no crear falsas expectativas, dosificar los contenidos en función de la dificultad del cambio, relacionar los benefi-

cios a obtener con la situación de salud, de la persona, fijar objetivos alcanzables, medibles y cuantificables.

El educador en diabetes debe planificar el programa de tal manera, que utilice una combinación de métodos, como la enseñanza, el asesoramiento y las técnicas necesarias para lograr una modificación conductual de los estilos de vida, la planificación incluye las estrategias operativas para que el individuo se sienta escuchado y no sólo interrogado, es importante partir de la premisa fundamental de establecer una relación bidireccional, antes de la intervención educativa, se requiere de contar con herramientas de evaluación, para cada persona, así como un historial de la persona, se recomienda aplicar un examen de conocimientos antes y después de la intervención.

El uso de técnicas de comunicación como la empatía, la relación amistosa, la escucha activa, la asertividad en la comunicación verbal y no verbal debe estar presente en cualquier tipo de entrevista que se utilice, la recopilación de información debe reunir criterios de prioridad, investigando aquellos datos imprescindibles para cada momento del abordaje educativo, inicialmente y para poder establecer el diagnóstico educativo, es fundamental investigar los aspectos relacionados con: aceptación de la enfermedad o problema de salud, motivación para el cambio de conducta, dependencia de la conducta a modificar, aspectos familiares y laborales, el número de entrevistas necesarias para la valoración dependerá de las características de cada individuo, iniciando la recopilación de la información desde los primeros momentos oportunos y a lo largo de todo el proceso educativo, lo cual permitirá la adaptación permanente del mismo, a las necesidades individuales.

Los programas educativos para la salud de las personas con diabetes tienen la finalidad de mejorar la calidad de vida de la persona portadora de la enfermedad, familia y comunidad, a costos accesibles, brindar la información necesaria para promover el autocuidado y desarrollar habilidades para el autocontrol. El desarrollo del proceso de enseñanza aprendizaje va dirigido en forma individual o grupal, de tal manera que se transmita información, adecuada y pertinente, particularmente interesante a cada individuo o grupo. Es indispensable en el desarrollo de este proceso, reconocer los sentimientos y actitudes, así como la voluntad del individuo para participar activamente en un proceso de cambio de conducta, por lo que se hace imprescindible el abordaje de la motivación desde el inicio del proceso educativo.

El individuo adulto necesita conocer los beneficios o riesgos para la salud, que conlleva su estilo de vida, por lo que el educador debe ser capaz de *informar e interesar* sobre dicha situación para generar en éste, la *necesidad* de tomar una *decisión* sobre sus hábitos o conductas, la decisión de cambio de conducta puede ser para introducir una nueva, para abandonar una instaurada o bien para reducir o aumentar una conducta habitual. Según los expertos el aprendizaje en grupo, es el más indicado cuando se desean interiorizar y socializar conductas. Los métodos grupales deben ser fundamentalmente interrogativos y activos, para favorecer y garantizar el protagonismo de los componentes del grupo.

### **Seguimiento**

Una vez establecido un programa de educación para la salud, el proceso avanza paso a paso, por lo que se requiere probar los beneficios y si los resultados obtenidos satisfacen las expectativas de la persona y el

equipo de salud, se requiere de registrar si la persona incorpora los conocimientos a su estilo de vida, si existe o no modificación de la conducta, si existe en la persona insatisfacción o retroceso a la conducta anterior, la intervención del educador debe encaminarse a reiniciar el proceso de enseñanza y motivación si lo considera necesario, usando como apoyo la experiencia vivida por el individuo, evidenciando los beneficios y valorando los obstáculos para facilitarle el mantenimiento de la nueva conducta, para la intervención es importante partir de la premisa de que la educación para la salud, es un proceso que debe adaptarse en cada momento a las necesidades del individuo, teniendo en cuenta las características, limitaciones y capacidades psicosociales y culturales de la persona.

### **La evaluación**

Es indispensable evaluar el aprendizaje, con instrumentos preferentemente validados, las variables a considerar en la evaluación del aprendizaje, son los conocimientos relacionados con la enfermedad, tratamiento y complicaciones, así como con cuidados espe-cíficos, habilidad práctica, necesaria para la ejecución de técnicas, modificación de conducta alimentaria, ejercicio y apego a tratamiento, que se ven reflejados en el control metabólico.

La evaluación continua garantiza la eficacia de un programa educativo, sin olvidar que lo aprendido no siempre es integrado eficazmente en la conducta del individuo, indica sólo que *RECUERDA* de forma puntual lo enseñado. Una correcta evaluación debe informarnos, sobre el logro de los objetivos, el nivel de conocimientos y comprensión de los datos cognitivos, el desarrollo de habilidades prácticas, la disposición o actitud para llevar a cabo las nuevas conductas.

Con relación a los programas y actividades del educador; se debe evaluar la adecuación de los elementos del proceso educativo, los métodos de enseñanza utilizados por el educador, los contenidos educativos, las técnicas de enseñanza, la actuación del educador, la cual debe garantizar la participación activa del individuo y si se favoreció un clima de la responsabilidad del individuo para el manejo de su salud, así mismo es importante evaluar los factores psicológicos que pudieran influir en el éxito del programa.

## Conclusiones

Con el aumento de la prevalencia y la complejidad de la epidemia de la diabetes, es necesario ofrecer a la población una atención integral, por lo que se requiere un trabajo en equipo multidisciplinario, con capacidad para apoyar a la persona con diabetes para efectuar el proceso de adopción de estilos de vida saludables, por medio de programas de educación basados en evidencia científica, con una visión positiva del tratamiento, en la que la persona con diabetes, encuentre alternativas aplicables a su contexto socioeconómico y cultural, para lo cual se hace necesario conocer y aplicar teorías educativas y métodos de enseñanza, que favorezcan la comunicación terapéutica, en el marco de respeto a las percepciones y valores del hombre e identificando el significado particular que cada quien da a su enfermedad, de tal manera que la intervención ayude a las personas a incorporar la enfermedad de manera positiva como una condición más de su vida.

## Bibliografía

- Allen N. The History of Diabetes Nursing, 1914-1936. *The Diabetes Educator* **2003**, 29, p. 976-989.
- American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. *Diabetes Care* **1998**, 21, 296-309.
- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002. *Diabetes Care* **2003**, 26, 917-932.
- Anderson B.J.; Rubin R.R. Eds. *Practical Psychology for Diabetes Clinicians*. 2<sup>nd</sup> ed.; Alexandria: American Diabetes Association, USA, 1996.
- Assail, J.P.; Mühlhauser, A.; Pernet, R.G.; Gfeller, R.; Jörgens V.; Berger M. Patient education as the basis for diabetes care in clinical practice and research. *Diabetologia* **1985**, 28, p. 602-613.
- Australian Government Department of Health and Ageing. National Strategy for Quality Use of Medicines, Canberra 2002. [www.health.gov.au/haf/nmp/advisory/pharma.htm](http://www.health.gov.au/haf/nmp/advisory/pharma.htm) (16 /enero/ 2012).
- Bandura A. *Self-efficacy: the exercise of control*. Freeman: New York, USA. 1997.
- Funnell, M.; Brown, T.L.; Childs, B.P.; Haas, L.B.; Hosey, G.M.; Jensen, B.; Maryniuk, M.; Peyrot, M.; Piette, J.D.; Reader, D.; Siminerio, L.M.; National Standards for Diabetes Self-Management Education. *Diabetes Care* **2007**, 30, 1630-1637.
- Brown S. Studies of educational interventions and outcomes in diabetic adults a meta-analysis revised. *Patient Educ Couns* **1990**, 16, p. 189-215.
- Cotugna N, Vickery CE. Diabetic diet compliance: student dietitians reverse

- roles. *Diabetes Educ* **1990**, 16, p. 123-6.
- Diabetes Control and Complication Trial Research group - DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **1999**, 329, 977-86.
- Education for Adults With Type 2 Diabetes A meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* **2002**, 25, p. 1159-1171.
- El Currículo internacional para la educación de profesionales en sanidad diabética de la Federación Internacional de Diabetes (FID) y sus contenidos suplementarios, módulos de educación diabética, [http://www.idf.org/webdata/docs/Curriculum\\_Final%20041108\\_ES.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Curriculum_Final%20041108_ES.pdf) (domingo, 11 de noviembre de 2012).
- Georgopoulos, B.S.; Christman, S. The Clinical Nurse Specialist: A Role Model. *Am J Nurs* **1970**, 70, p. 1030-1039.
- Greenfield, S.; Kaplan, S.H.; Ware, J.E.; Yano, E.M.; Frank, H.J. Patients' participation in medical care: effects on blood sugar control and quality of life in diabetes. *J Gen Intern Med* **1988**, 3, 448-57.
- International Standards for Diabetes Education-International Diabetes Federation <http://www.idf.org/education/resources/standards> (11 de noviembre de 2012).
- Jönsson, B. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia* **2002**, 45, S5 S12.
- Joslin E.P. *The Treatment of Diabetes Mellitus: With Observations Upon the Disease Based Upon One Thousand Cases*. Lea and Febinger: Philadelphia, USA. 1917.
- King, H.; Aubert, R.E.; Herman, W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* **1998**, 21, p. 1414-1431.
- Knowler, W.; Barrett-Connor, E.; Fowler, S.; Hamman, R.; Lachin, J.; Walker, E.; Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle. *N Engl J Med* **2002**, 346, 393-403.
- Lennon, G.M.; Taylor, K.G., Debney, Barley, C.J. Knowledge, attitudes, technical competence and blood glucose control of type I diabetic patients during an after education program. *Diabetic Med.* **1997**, 7, p. 825-832.
- Llacuna Morera, J. *La enseñanza del alumno, la experiencia laboral*. Colección Janus: Madrid, España, 1991.
- Manual de Educación Sanitaria del paciente*. Springhouse Corporation, ed. original 1987. Ed. Doyma, S. A: edición española. Barcelona, 1989. Barcelona, 1992.
- Mazze, R.; Burman, R.; Castle, G.; Sundem, S.; Simonson, G.; Strock, E.; Assessment of diabetes care in rural primary care settings one year after implementation of staged diabetes management™. *Diabetes* **1997**, 46, p. 179-186.
- Menzin J. Potential short-term economic benefits of improved glycemic control: A managed care perspective. *Diabetes Care.* **2001**, 24, p. 51-55.
- Page, P.; Verstraete, D.G.; Robb, J.R.; Etwiler, D.D. Patient recall of self-care recommendations in diabetes. *Diabetes Care* **1981**, 4, p. 96-98.
- Prochaska, J.O.; Prochaska, J.M. Modelo transteórico de cambio para conductas adictivas. En: M.C. Brugué & M. Gossop (eds) *Tratamientos Psicológicos*



- en Drogodependencias: Recaida y Prevención de Recaidas*. Barcelona: Ediciones Neurociencias, España. 1993, p. 85-136.
- Rhee, M.K. Barriers to diabetes education in urban patients: perceptions, patterns, and associated factors. *Diabetes Educ* **2005**, 31, p. 410-417.
- Ruggerio, L.A.; Prochaska, J.O. Application of the Transtheoretical Model to diabetes. *Diabetes Spectrum* **1993**, 6, p. 22-58.
- Schlundt, D.G.; Pichert, J.W. Grgory, B.; Davis, D. Eating and Diabetes: A Patient-entered Approach. en Anderson, B.J.; Rubin, R.R.; eds. *Practical Psychology for Diabetes Clinicians*. Alexandria: American Diabetes Association, 1996; p. 63-72.
- Shen, T.K.; Mc Daniel, G.; Gay, J.T. Diabetes self-care knowledge behaviors and metabolic control of older adults the effect of a posteducational follow up program. *Diabetes Educ* **1993**, 19, 25-30.
- Norris, S.L.; Lau, J.; Smith, S.J.; Schmid C.H.; Engelgau M.M. Self-Management Education for Adults With Type 2 Diabetes A meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* **2002**, 25, p. 1159-1171.
- Dunning, T. The diabetes educator: evolution of a nurse specialist. *Practical Diabetes* **1992**, 6, 22 0-2.
- Dunning, T. El papel complejo y en constante evolución de los educadores diabéticos. *Diabetes Voice* **2007**, 52, p. 9-11.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS Group). Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **1998**, 352, 837-853.
- Wild, S.; Roglic, G.; Green, A.; Sicree, R.; King, H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* **2004**, 27, p. 1047-1053.
- Wooldridge, K.L.; Wallston, K.A.; Graber, A.L.; Brown, A.W.; Davidson, P. The relationship between health beliefs, adherence, and metabolic control of diabetes. *Diabetes Educator* **1992**, 18, p. 495-500.





---

## Atención médica integral del paciente y la familia diabética

---

Alejandro Augusto MAZA GARCÍA

**S**E PROPONE la atención médica del paciente diabético y su familia a través del paradigma de la **Atención Integral de la Salud Familiar**.

Dentro del eje de las funciones eminentemente se ubica el servicio médico, incluyendo los momentos de intervención en: la prevención, la detección oportuna, el diagnóstico integral, es decir, biopsicosocial, el tratamiento integral, que incluya el ámbito del paciente, su familia y trascienda a la comunidad con acciones de salud pública, las funciones auxiliares pueden multiplicar el impacto benéfico de la intervención del médico y el equipo multidisciplinario de salud, al desarrollar la docencia tanto individual como grupal, ya que la diabetes tipo 2, es considerada como una de las principales enfermedades biográficas, que tienen importantes factores de riesgo en la conducta, estilos de vida, ocupación y cultura, mismos que se pretende modificar instruyendo al paciente especialmente en sus hábitos dietéticos, apego al tratamiento y práctica de ejercicio, por último cabe destacar que la función de investigación, inherente al proceso de la atención médica es finalmente

la única manera objetiva de evaluar el impacto de las intervenciones médicas y del equipo multidisciplinario de salud, en el bienestar de nuestros pacientes sus familias y la comunidad.

Por tanto, la atención integral del paciente diabético debe reunir las siguientes características, mismas que garantizan una atención médica de calidad:

- Oportuna.
- Incluyente.
- Biopsicosocial.
- Educación para la salud.
- Investigación en salud.
- Trascender a la familia y a la comunidad.

La suma de estas intervenciones de manera coordinada, potencializan el impacto benéfico, tanto en el paciente como en su grupo primario, ya que en la intersección de los círculos, se atiende de manera integral el problema de la diabetes tipo 2 y que la interdependencia de las esferas convierte el círculo vicioso de la enfermedad; depresión, desintegración y disfuncionalidad familiar, bajo rendimiento laboral etc., en un círculo

virtuoso; optimismo, apoyo grupal y un mejor control del padecimiento, mejor rendimiento laboral, mejora el pronóstico con más años de vida, calidad de vida y diferimiento de la presentación de las complicaciones y disminución en los costos de la atención.

## **Epidemiología de la diabetes en México**

En México se estima que entre el 7.7 y 12.3 % de la población general padece diabetes tipo 2, sin embargo, si se ajusta la prevalencia a la población de 40 y más años, ésta se incrementa al 17% es decir, 17 de cada 100 mexicanos de 40 años y más son diabéticos, ocupando el tercer lugar de prevalencia en América, donde sólo nos superan Uruguay con 18% y los Estados Unidos de América con el 20 por ciento.

En el Sector Salud de México la demanda de consultas subsecuentes por diabetes y sus complicaciones, implica el 7% de todas las consultas otorgadas sólo por debajo de la hipertensión arterial sistémica, que ocupa el primer lugar con el 9%, si consideramos a los pacientes con síndrome metabólico que implica ambos padecimientos, más obesidad y/o trastornos en el metabolismo de los lípidos en el mismo paciente, pudiéramos estimar que 10% de las atenciones médicas tienen correlación con la diabetes tipo 2, por último se ha estimado a nivel mundial, que de todos los tipos de diabetes, la tipo 2 representa el 90 por ciento.

## **Clasificación de la diabetes**

Clasificación Internacional de Enfermedades 10° y 9° revisión (CIE-10 y CIE9) Capítulo IV: Enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas E10-E14, E22.2, CIE9 277.7 y O24.

Diabetes.

- (E10) Diabetes dependiente de insulina o tipo 1.
- (E11) Diabetes no - dependiente de insulina o tipo 2.
- (E12) Diabetes relacionada con malnutrición.
- (E13) Otras diabetes especificadas.
- (E14) Otras diabetes sin especificar.
- (E22.2) *Síndrome* de la secreción inapropiada de la hormona antidiurética o diabetes insípida
- (O24) *Diabetes gestacional* es una forma de *diabetes*, inducida por el embarazo en pacientes en las que no se conoce una hiperglucemia previa, la incidencia de la diabetes gestacionales es de un 3 a 10% de las mujeres embarazadas.
- (CIE-9 277.7) Síndrome metabólico, caracterizado por la presencia de trastornos metabólicos que aumentan el riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular. El aumento de la prevalencia de obesidad, se asocia con un incremento de la incidencia y la prevalencia de síndrome metabólico sobre todo en los países occidentales, el síndrome metabólico, también es conocido como síndrome X, síndrome plurimetabólico, síndrome de insulino - resistencia, síndrome de Reaven o CHAOS, de acuerdo con las definición de Síndrome metabólico hecha por la “*National Cholesterol Education Program-Adult Treatment*”, alrededor del 25% de la población mayor de 20 años en Norteamérica, padece del síndrome metabólico, el punto donde el individuo tiene la concomitante característica de obesidad central o localizada en el abdomen y resistencia a la insulina.
- *Nota: las siguientes son complicaciones de cada código entre E10-14 y O24*

- (E1x.0) Coma diabético.
- (E1x.1) Cetoacidosis diabética.
- (E1x.2) Nefropatía diabética.
- (E1x.3) Retinopatía diabética.
- (E1x.4) Neuropatía diabética.
- (E1x.5) Angiopatía diabética.
- (E1x.6) Artropatía diabética.
- (E15-E16) Otros desórdenes de la regulación de la glucosa y secreción interna pancreática.
- (E15) Coma hipoglucémico no-diabético.
- (E16) Otros desórdenes de secreción interna pancreática.
- (E16.0) Hipoglucemia inducida por drogas sin coma.
- (E16.1) Otras hipoglucemias.
- (E16.2) Hipoglucemia, sin especificar.
- (E16.3) Incremento de la secreción de glucagón.
- (E16.4) Secreción anormal de gastrina.
- (E16.8) Otros desórdenes especificados de secreción pancreática interna.
- (E16.9) Desorden de secreción pancreática interna sin especificar.

## Diagnóstico integral de diabetes tipo 2

La diabetes es causada por un problema en la forma como el cuerpo produce o utiliza la insulina. La insulina es necesaria para mover la glucosa sanguínea hasta las células, donde ésta se almacena y se usa posteriormente como fuente de energía. Cuando se padece diabetes tipo 2, la grasa, el hígado y las células musculares normalmente no responden a dicha insulina. Esto se denomina resistencia a la insulina, como resultado, la glucosa de la sangre no entra en las células con el fin de ser almacenada o metabolizada para obtener energía. Al no ingresar la glucosa a las células, se acumulan niveles anormalmente altos en la

sangre, lo cual se denomina hiperglucemia, misma que de manera sostenida es la génesis de la microangiopatía diabética, es decir, una disminución gradual de la luz de las arteriolas por acúmulos en la capa íntima de placas de ateroma, cuyos precursores son los triacilglicéridos y el colesterol, este daño a la micro circulación condiciona a la postre riesgo coronario, insuficiencia renal, retinopatía diabética, necrobiosis diabética especialmente distal y neuropatía diabética, la prevención de todas estas complicaciones, requiere indefectiblemente de un adecuado control metabólico, manteniendo los niveles de glucemia por debajo de 126 mg/dL en ayunas, desde la esfera biológica ésta debe ser la meta del tratamiento, siendo fundamental el adecuado control de la glucemia.

Por lo general, la diabetes tipo 2 se desarrolla lentamente con el tiempo. La mayoría de las personas con esta enfermedad tienen sobrepeso en el momento del diagnóstico. El aumento de la grasa le dificulta al cuerpo el uso de la insulina de manera correcta.

## Metabolismo de la glucosa

La glucólisis se inicia en el citosol y produce dos ácidos pirúvicos a partir de cada molécula de glucosa, de tal manera que cada conjunto de reacciones de matriz ocurren dos veces durante el metabolismo de una sola molécula de glucosa, en la matriz mitocondrial ocurre la formación de coenzima A (CoA) y el ciclo del ácido cítrico o ciclo de Krebs, llamado así en honor de su descubridor Hans Krebs.

### 1° Etapa:

Formación de acetil coenzima A; el ácido pirúvico se divide en  $\text{CO}_2$  y un grupo acetil. El grupo acetil se une a la coenzima - A para formar acetil CoA. Simultáneamente la enzima **nicotinamida adenina dinucleótido**

(NAD<sup>+</sup>) coenzima que sufre óxido-reducción y recibe dos electrones y un ión hidrógeno para formar el NADH. El acetil CoA entra a la segunda etapa de las reacciones en la matriz.

## 2° Etapa:

### Ciclo del ácido cítrico o ciclo de Krebs

El acetil CoA cede su grupo acetil al ácido oxalacético para formar ácido cítrico, el ácido cítrico se reordena para formar ácido isocítrico, el ácido isocítrico cede un carbono para el CO<sub>2</sub> formando ácido isocetoglutárico; se forma NADH a partir de NAD<sup>+</sup>, el ácido isocetoglutárico pierde un carbono hacia CO<sub>2</sub>, formando ácido succínico, se forma NADH a partir de NAD<sup>+</sup> y energía adicional que está almacenada en forma de ATP. En este punto, se han producido dos moléculas de CO<sub>2</sub>. Estas dos moléculas de CO<sub>2</sub>, junto con la que fue liberada durante la formación de acetil CoA se toman en cuenta para los tres carbonos del ácido pirúvico original, el ácido succínico se convierte en ácido fumárico, y el transportador de electrones FAD es cargado para formar FADH<sub>2</sub>. El ácido fumárico se convierte en ácido maléico, el ácido maléico se convierte en ácido oxalacético y se forma NADH a partir de NAD<sup>+</sup>, el ciclo del ácido cítrico produce tres moléculas de CO<sub>2</sub> y NADH, una de FADH<sub>2</sub> y una de ATP por cada acetil CoA, el NADH y el FADH donarán sus electrones al sistema de transporte de electrones de la membrana interna, donde la energía de los electrones se utilizará para sintetizar ATP, los electrones de los transportadores de electrones NADH y FADH<sub>2</sub> entran al sistema de transporte de electrones de la membrana mitocondrial interna. Aquí su energía se utiliza para elevar el gradiente de iones hidrógeno. El movimiento de iones hidrógeno hacia su gradiente a través de las enzimas que sintetizan ATP produce

la síntesis de 32 a 34 moléculas de ATP. Al final del sistema de transporte de electrones, se combinan dos electrones con un átomo de oxígeno y dos iones hidrógeno para formar agua. De cada gramo de carbohidratos de la dieta se obtienen 4 calorías, de cada gramo de proteínas 4 calorías, de cada gramo de grasa 9 calorías y de cada gramo de alcohol 7 calorías, evidentemente si por insuficiente producción de insulina, resistencia a la insulina en los receptores tisulares o ambas los carbohidratos especialmente los azúcares simples, no podrán ser utilizados por el organismo para obtener energía hecho que se traduce en astenia y adinamia, al incrementarse aún más la glucemia por arriba de 180 se excederá el umbral renal e iniciará la poliuria acompañada de sed excesiva y sequedad de mucosas, ya que inicia a incrementarse la presión osmótica, clínicamente habrá poliuria, polifagia y polidipsia, si la glucosa sigue en aumento hasta los 400 mg/dL el coma cetósico es inminente, ya que el organismo recurre a otras vías metabólicas para obtener energía principalmente al catabolismo proteico y a la β oxidación de lípidos con la liberación de cuerpos cetónicos detectables en la orina y en el aliento “afrutado” del paciente, un estado continuo y duradero de hiperglucemia llevará a la paciente o el paciente a un autoconsumo con la consecuente pérdida de peso y masa muscular aunado a la sintomatología ya referida, si la glucosa sigue incrementándose quizá hasta los 800 mg/dL se presentará coma hiperosmolar, situación crítica que requiere manejo en terapia intensiva con un alto porcentaje de mortalidad, ya que hay deshidratación celular, desequilibrio hidroelectrolítico, pérdida de potasio intracelular por la hiperosmolaridad y la poliuria, éste círculo vicioso es detonado por un inadecuado control de la glucemia.

## Páncreas

El páncreas se encuentra compuesto principalmente por dos tipos de tejidos, los acinos cuya función es secretar enzimas lipasa y amilasa que posteriormente se volcarán en el intestino a través del esfínter de Oddi y/o el conducto pancreático, cumpliendo así su función exocrina, y los islotes de Langerhans que a través de su secreción endócrina, liberan insulina y glucagón hacia la sangre. Las células  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\delta$  de los islotes de Langerhans secretan glucagón, insulina y somatostatina respectivamente cuyas funciones serán analizadas a continuación.

## Insulina

La insulina es una hormona anabólica de origen proteico, que ejerce determinados efectos sobre el transporte de los metabolitos. Por ejemplo, a nivel muscular y adiposo esta hormona aumenta la permeabilidad de la membrana, para facilitar el ingreso de glucosa, aminoácidos, nucleósidos y fosfato a las células. No todos los tejidos responden sensiblemente a la presencia de insulina, para que ésta desempeñe una función de “transporte” como sucede en el músculo, tejido adiposo y el corazón, sino que en el hígado y tejidos como el nervioso, las membranas son permeables al ingreso de glucosa. Sin embargo, durante la actividad física, no se hace necesaria la presencia de insulina para permitir el ingreso de los nutrientes a través de la membrana en los tejidos.

A nivel de hidratos de carbono, la insulina, exceptuando los tejidos mencionados con anterioridad:

- Aumenta el transporte de glucosa al interior celular, produciendo una disminución de los valores de glucosa en sangre, promueve la glucogenogénesis, aumenta

el trabajo de algunas enzimas como la glucogenosintetasa, por lo que disminuye a su vez la glucogenólisis.

A nivel de ácidos grasos, la insulina:

- Aumenta el almacenamiento de éstos en el tejido adiposo, promueve la inhibición de la lipasa hormono sensible presente en el adipocito, evita la hidrólisis de los triacilglicéridos almacenados, disminuye la concentración de ácidos grasos libres en el plasma, promueve la activación de la lipoproteína lipasa presente en la membrana de los capilares, facilita el transporte de ácidos grasos a los tejidos, especialmente el adiposo, promueve el transporte de glucosa al adipocito para sintetizar a partir de ella, ácidos grasos.

La insulina también ejerce sus efectos sobre el metabolismo de las proteínas. De igual manera que la glucosa y los ácidos grasos, la insulina:

- Aumenta el transporte de aminoácidos al interior de la célula, disminuye la neoglucogénesis, aumenta la actividad ribosomal, promoviendo la síntesis de nuevas proteínas, aumenta la transcripción del ADN celular, por lo que todos estos mecanismos, disminuyen el catabolismo de las proteínas.

La insulina y la somatostatina actúan conjuntamente para promover el crecimiento; esto quizá podría deberse a que cada una de ellas, promueve la captación de diferentes aminoácidos necesarios para promover el crecimiento, así mismo en cualquier etapa de la vida la insulina es una hormona anabólica, por lo que su disminución o ausencia induce el



catabolismo o autoconsumo especialmente a expensas de las proteínas.

### Control de la secreción de insulina

Cuando las concentraciones de glucosa en sangre (70-110 mg por cada dL o 100 mL) aumentan más de dos a tres veces de lo normal, la secreción de insulina se incrementa diez veces, en un plazo de tres a cinco minutos. Luego de quince minutos aproximadamente, la secreción de insulina se eleva aún más, no solamente por la descarga de insulina preformada, sino también nueva hormona sintetizada por el sistema enzimático, así como la insulina ocurre con gran rapidez frente al incremento de la glucemia, su descenso es igualmente rápido cuando los niveles de glucosa en sangre retornan a sus valores normales.

Los aminoácidos también ejercen estimulan la secreción de insulina, pero de manera muy diferente, a la vía desencadenada por la glucosa. Sin embargo, cuando se administra conjuntamente aminoácidos y glucosa, puede incrementarse aún más la secreción de la hormona.

Existen también, otros factores que estimulan la secreción de insulina, tales como las hormonas gastrointestinales (gastrina, secretina, colecistocinina, péptido gástrico inhibidor), ya que mientras se van ingiriendo los alimentos, estas hormonas producen una descarga “anticipatoria” de insulina, a manera de preparación para los nutrientes que van a ser absorbidos.

### Glucagón

El principal mecanismo regulador para la secreción de glucagón, es el nivel de glucosa en sangre, es decir, cuando los niveles de ésta aumentan, se produce una inhibición en la secreción de glucagón y un aumento en la

secreción de insulina, mientras que cuando la glucemia disminuye, aumenta la secreción de glucagón y disminuye la de insulina.

A nivel de carbohidratos, el glucagón:

- Promueve la glucogenólisis y la neogluco génesis a partir de aminoácidos en el hígado, ya que estos dos procesos generan un aumento de los niveles de glucosa disponibles para el organismo.

A nivel de lípidos:

- Genera estimulación de la lipasa hormono sensible, promueve el desdoblamiento de triacilglicéridos, aumenta la concentración de ácidos grasos en sangre, activa la lipólisis y el transporte de ácidos grasos hacia el hígado. Tiene un rol fundamental en la cetogénesis hepática, incrementando los niveles de carnitina y reduciendo los niveles de malonil CoA, principal inhibidor de la carnitina transferasa. Con ello se acelera el paso de ácidos grasos a la mitocondria y en condiciones de déficit insulínico, su transformación en cetoácidos, a nivel muscular, favorece la degradación de proteínas a aminoácidos, su salida hacia el hígado y su posterior transformación a glucosa (neogluco genia). El glucagón produce también, un aumento en el catabolismo nitrogenado, promoviendo así, un incremento en la pérdida por orina de urea, creatinina y ácido úrico.

### Regulación de la glucemia

A partir de lo expuesto anteriormente, se puede decir entonces, que el hígado constituye un “sistema amortiguador de la glucemia” ya que al aumentar los niveles de glucosa en sangre, ésta se almacena inmediatamente por

acción de la insulina, por lo que la glucemia disminuye. Posteriormente cuando los niveles de glucosa y de insulina se encuentran ya disminuidos, se produce un aumento en la liberación de glucosa hacia la sangre, desde el hígado por la acción glucogenolítica del glucagón, por lo que la glucemia retorna a sus valores normales.

Por otro lado, existen otras hormonas que pueden ser secretadas para contrarrestar el efecto de hipoglucemia, como por ejemplo la adrenalina secretada por la médula suprarrenal, que promueve la glucogenólisis hepática incrementando los niveles de glucosa en sangre. Si la hipoglucemia se manifiesta en forma prolongada, aumenta la secreción de cortisol disminuyendo la utilización de glucosa por la mayoría de las células del organismo. Sin embargo, estos mecanismos homeostáticos, colateralmente tendrán efectos adversos, la descarga adrenérgica aumentará el consumo de oxígeno especialmente a nivel cardíaco, que en la insuficiencia coronaria puede desencadenar isquemia o incluso infarto agudo al miocardio, por otro lado el cortisol inducirá hiperlipidemia con la afectación microangiopática ya descrita.

Los niveles de glucosa deben mantenerse constantes ya que la disminución de la glucemia afectaría particularmente al cerebro, la retina y el epitelio germinativo, ya que estos utilizan la glucosa, como nutriente para abastecerse energéticamente. Por lo contrario, si los niveles de glucosa en sangre fueran muy altos (hiperglucemia), se produciría un incremento en la deshidratación celular, por el efecto osmótico de la glucosa en la sangre; un aumento en la pérdida de glucosa por orina con valores superiores a 180 mg/dL considerado el umbral renal a la glucemia y a consecuencia

de ello, una disminución de los líquidos y electrolitos en el organismo por un mecanismo de diuresis osmótica provocada a nivel renal.

## Somatostatina

La somatostatina también es descrita como una de las hormonas del hipotálamo que se desempeña como factor neurotransmisor y neuromodulador. Ejerce una acción inhibitoria sobre la liberación de la hormona del crecimiento, a partir de la hipófisis anterior y sobre otros péptidos funcionalmente activos, insulina, tirotropina, hormona paratiroidea y hormonas gastrointestinales. Esta hormona, también es secretada por las células  $\delta$  de los islotes de Langerhans promoviendo:

- Inhibición de la secreción de insulina y glucagón.
- Disminución de la motilidad del estómago, duodeno y vesícula biliar.
- Disminución de la secreción y absorción a nivel gastrointestinal.

Por tanto, la somatostatina genera un enlentecimiento en la asimilación de los alimentos y disminución en la secreción de insulina y glucagón, para evitar la utilización de los nutrientes absorbidos por los tejidos y su rápido agotamiento, por lo que éstos permanecen disponibles por un período más prolongado.

La diabetes tipo 2 puede presentarse también en personas delgadas y es más común en los ancianos, los antecedentes familiares y los genes juegan un papel importante en la diabetes tipo 2. Un bajo nivel de actividad, una dieta inadecuada y el sobrepeso, especialmente la obesidad central, implican los principales factores de riesgo:

- Edad superior a 45 años.
- Diabetes durante un embarazo previo.
- Peso corporal excesivo (especialmente alrededor de la cintura).
- Antecedentes familiares de diabetes.
- Dar a luz un bebé que pese más de 4 kg (9 libras).
- Colesterol HDL de menos de 35 mg/dL.
- Niveles sanguíneos altos de triacilglicéridos, un tipo de molécula de grasa (250 mg/dL o más).
- Hipertensión arterial (superior o igual a 140/90 mmHg).
- Trastorno en la tolerancia a la glucosa.
- Bajo nivel de actividad (hacer ejercicio menos de tres veces a la semana).
- Síndrome metabólico.
- Poliquistosis ovárica.
- Acantosis pigmentaria, la cual provoca oscurecimiento y engrosamiento de la piel alrededor del cuello o las axilas.

Es importante destacar que la adecuada integración de la historia clínica puede dar datos que orienten al clínico al diagnóstico de diabetes, siguiendo el orden ortodoxo del historial clínico, es menos probable omitir datos importantes iniciando por la ficha de identificación, la somatometría y los signos vitales, en los antecedentes heredofamiliares es importante considerar la frase del doctor Elliot Joslin: *“Los genes cargan el arma, los estilos de vida jalan del gatillo”*. Recientemente con la aplicación de distintas estrategias de mapeo genómico, se han identificado nuevos genes de susceptibilidad para desarrollo de la diabetes tipo 2, la mayoría de estos genes no tienen una función conocida, o bien la función que conocemos hasta el momento, no se relaciona directamente con la alteración en el metabolismo de carbohidratos.

Entre los genes más importantes identificados

a la fecha están el gen de la calpaina - 10, el gen TCFL2, CDKAL1, IGF2BP2, CDNKN2A/B, y el gen del transportador de zinc SLC30A8. El gen TCF7L2 codifica para un factor de transcripción, variantes de secuencia, en este gen confieren un riesgo atribuible para el desarrollo de diabetes tipo 2 en la edad adulta, aunado o no a otros factores de riesgo entre el 2 y el 28% de la población, es decir, que en términos estadísticos, se tiene un riesgo genético de padecer diabetes tipo 2 de un 25% por cada padre diabético y de un 15% por cada abuelo.

En México la obesidad infantil ha sido identificada como un problema de Salud Pública que seguramente incrementará la incidencia y la prevalencia de diabetes tipo 2, si consideramos que cada vez más, las familias mexicanas cuentan con 1 o más diabéticos. Aunque lo ideal es detectar la diabetes aún antes de los clásicos síntomas de poliuria, polifagia y polidipsia, eventualmente la pérdida de peso pudiera ser una de las primeras manifestaciones, por lo que la toma de tensión arterial, la toma de glucometría capilar en ayunas y la inspección del fondo de ojo, es ampliamente recomendable en pacientes con probabilidades de desarrollar diabetes tipo 2. La estrategia más viable para realizar el diagnóstico de diabetes tipo 2, es la práctica de una glucometría capilar en ayuno de por lo menos 8 horas como medida de detección oportuna, cada medio año en aquellas personas que presenten alguno de los factores de riesgo referidos, y cada año después de los 40 años aún sin factores de riesgo, un valor inferior a 110 mg/dL se considera negativo, un valor igual o superior a 126 mg/dL se considera positivo, con valores entre 110 y 126 es conveniente o repetir la prueba al día siguiente, indicando una cena ligera al paciente, o solicitar una química sanguínea

de 6 elementos por laboratorio, este es el estudio básico ante la sospecha de diabetes cuantificando glucosa, urea y creatinina, ácido úrico, colesterol y triacilglicéridos.

Ante una insuficiente producción de insulina o bien la inadecuada recepción de ésta a nivel de la membrana celular, el organismo tendrá que recurrir a otras vías metabólicas para obtener la energía necesaria para su funcionamiento, especialmente la  $\beta$  oxidación de lípidos y la desaminación protética con la consecuente hiperglucemia, que con el tiempo producirá acúmulos grasos en la íntima de las arterias, especialmente en la microcirculación generando aterosclerosis y sus consecuentes complicaciones a mediano y largo plazo como: la neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefrosclerosis diabética e insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica y pie diabético por mencionar las más importantes, concomitantemente se producirá cetoacidosis diabética, un estado metabólico asociado a una elevación en la concentración de los cuerpos cetónicos, que se produce a partir de los ácidos grasos libres y de la desaminación protética. Los dos cuerpos cetónicos más comunes en el metabolismo humano son el ácido acetoacético y el  $\beta$  - hidroxibutirato.

En la cetoacidosis, el organismo falla en la regulación de la producción de cuerpos cetónicos, llevando a la acumulación de estos ácidos, lo que provoca a una disminución del pH sanguíneo (<7.3). En casos severos, este tipo de acidosis metabólica puede resultar fatal, especialmente cuando se asocia a coma cetoacético con más de 400 mg/dL de glucosa en sangre, o coma hiperosmolar con más de 800 mg/dL de glucosa en sangre con el consecuente desequilibrio hidroelectrolítico.

La cetoacidosis es más común en pacientes con diabetes tipo 1, en donde el hígado realiza lipólisis y proteólisis en respuesta a la falta de

sustrato para la respiración aeróbica. El alcoholismo prolongado también puede producir cetoacidosis.

La cetoacidosis provoca aliento cetónico, el cual es debido a la cetona, un subproducto de la descomposición espontánea del ácido acetoacético. El olor asemeja al de fruta en estado de descomposición, la cetosis también puede llegar a oler, pero su aroma es mucho más tenue debido a la menor concentración de acetona.

La cetoacidosis más conocida es la cetoacidosis diabética, que consta de una forma severa y específica de acidosis metabólica; como en todas las acidosis, hay un incremento en la concentración de hidrogeniones, que resulta en disminución del bicarbonato plasmático.

En la cetoacidosis diabética tipo 2, los trastornos metabólicos que se producen son generados por una deficiencia absoluta o relativa de insulina, amplificadas por un incremento en los niveles de las hormonas antiinsulina u “hormonas del estrés”: glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento, algunos síntomas de este trastorno son náuseas, vómitos, dolor abdominal, deshidratación, respiración rápida y, en casos graves, pérdida de consciencia, además es característica la taquipnea, respiración de Kussmaul, sensibilidad a la palpación abdominal, edema cerebral e hipotensión, la base del tratamiento inmediato, es la correcta hidratación y manejo del estado ácido-base y la corrección de la hiperglucemia, así como, regular las crisis convulsivas en caso de que se presenten. El manejo de los pacientes diabéticos con estas complicaciones agudas, debe realizarse en el área de urgencias u hospitalaria, pero lo destacable, es prevenir oportunamente tanto las complicaciones agudas como crónicas del inadecuado metabo-

lismo glúcido.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud y la Norma Oficial Mexicana 015-SSA 1994 se integra el diagnóstico de diabetes tipo 2 con dos o más tomas de glucosa sérica en ayunas mayor a 126 /mg/dL. Clínicamente este incremento en la glucemia se manifiesta con astenia, adinamia, polifagia, polidipsia y poliuria, de no integrarse el diagnóstico de manera oportuna, el paciente puede perder peso tal como se describió, considerando los cambios bioquímicos. Es importante destacar que en la atención médica no se omite la exploración del fondo de ojo, donde es común encontrar exudados hemorrágicos en la fase inicial, generalmente los pacientes refieren visión borrosa o disminución de la agudeza visual, el examen médico integral desde la inspección nos puede aportar datos importantes como lo es la revisión de las mucosas donde generalmente existen datos de deshidratación leve o moderada, así como la típica halitosis a cetonas o afrutada, la toma de la tensión arterial también es un parámetro indispensable, para descartar síndrome metabólico que podría precipitar las complicaciones especialmente renales, ayuda el índice de masa corporal a través de la fórmula  $\text{peso/estatura}^2$  (Tabla 12-1):

- Valores mayores: Síndrome androide cuerpo de manzana.
- Valores menores: Síndrome ginecoide: cuerpo de pera.

Un índice cintura cadera mayor a los valores normales para cada género, implica incremento directamente proporcional del riesgo coronario, es decir, de sufrir isquemia cardiaca o infarto agudo al miocardio.

Durante la anamnesis es importante indagar datos clínicos de infecciones genitourinarias,

ya que la glucosuria así como la hiperglucemia predisponen a infecciones de vías urinarias frecuentemente, reforzando la hipótesis diagnóstica mediante la exploración del signo de Giordano, en ambas fosas renales como la exploración de los puntos uretrales.

La exploración intencionada de los pulsos poplíteos y pedios es sumamente importante para detectar oportunamente insuficiencia del flujo arterial, colateralmente al explorar los miembros pélvicos, es importante descartar edema peri-tibial así como una adecuada revisión de los pies descartando dermatofitosis, onícomicosis y paroniquias.

Al atender la esfera psico-afectiva y familiar del paciente es conveniente conocer su dieta habitual, si es dependiente de algún familiar, los hábitos higiénico dietéticos individuales y familiares y la relación que entabla con los demás miembros de su familia, su personalidad descartando neurosis depresiva, ansiedad o ciclotímica, considerando que per se el diagnóstico de diabetes, puede implicar cierto grado de depresión o baja de autoestima en el paciente. Con una explicación concreta de parte del médico tratante, en el sentido de que la calidad y la esperanza de vida con un buen control glucémico e integral, es similar a la de los no diabéticos, los pacientes suelen aceptar el diagnóstico, participar activamente en su tratamiento y control, así como obtener y brindar apoyo familiar, toda vez que el diagnóstico de diabetes en un miembro de la familia, origina una crisis familiar no esperada, en el ciclo vital de la familia, esta situación eventualmente implica un reajuste en los roles de cada miembro de la familia, en los cuales el consejo médico o incluso una intervención psicoterapéutica oportuna, puede ser de gran utilidad para el paciente y su familia, que al asumir los nuevos retos y adaptar la dinámica familiar para que el grupo siga funcionando

**Tabla 12-1.**

Clasificación	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	
	Valores principales	Valores adicionales
<b>Infrapeso</b>	<b>&lt; 18.50</b>	<b>&lt; 18.50</b>
Delgadez severa	< 16.00	< 16.00
Delgadez moderada	16.00 - 16.99	16.00 – 16.99
Delgadez no muy pronunciada	17.00 – 18.49	17.00 – 18.49
<b>Normal</b>	18.50 – 24.99	18.50 – 22.99
		23.00 – 24.99
<b>Sobrepeso</b>	<b>≥ 25.00</b>	<b>≥ 25.00</b>
Pre-obeso	25.00 – 29.99	25.00 – 27.49
		27.50 – 29.99
<b>Obeso</b>	<b>≥ 30.00</b>	<b>≥ 30.00</b>
Obeso tipo I	30.00 – 34.99	30.00 – 32.49
		32.50 – 34.99
Obeso tipo II	35.00 – 39.99	35.00 – 37.49
		37.50 – 39.99
Obeso tipo III	≥ 40.00	≥ 40.00

\* En adultos (20 a 60 años) estos valores son independientes de la edad y son para ambos sexos, con valores superiores a 26 habrá que hacer hincapié en la dieta, así mismo el índice cintura cadera:

ICC= Cintura en cm/Cadera en cm

Interpretación:

ICC = 0.71-0.84 normal para mujeres.

ICC = 0.78-0.94 normal para hombres.

integralmente, mejoran sustancialmente el pronóstico tanto de la diabetes tipo 2 como de la funcionalidad familiar.

### **Atención integral del paciente con diabetes tipo 2**

La base del tratamiento integral, es el mantenimiento de la glucemia por debajo de los 126/mg por dL, esto se logra inicialmente en la mayoría de los casos con:

- A) Dieta**
- B) Ejercicio**
- C) Medicamentos hipoglucemiantes**, estimulantes de los receptores de insulina o una combinación de éstos, insulina en casos avanzados, diabetes tipo 1 o diabetes gestacional.
- D) Apoyo familiar.**
- E) Apoyo grupal.**
- F) Apoyo psicoterapéutico.**



G) Prevención de complicaciones.

H) Manejo de la deficiencia renal y el máximo aplazamiento de la insuficiencia renal.

I) Monitoreo mediante los criterios de Mogensen.

### Clasificación de Mogensen para la nefropatía diabética:

**Etapa I.** Hipertrofia e hiperfiltración glomerular. El aumento de tamaño renal, así como del filtrado glomerular, coincide con el descontrol metabólico del comienzo diabético, pero es reversible con el tratamiento hipoglucemiante adecuado.

**Etapa II.** Aparecen lesiones funcionales y estructurales sin manifestar aún microalbuminuria. Esta etapa se caracteriza por un mal control glucémico, así como hiperfiltración glomerular (filtrado glomerular superior a 150 mL/min), concentraciones elevadas de prorenina sérica y de apoproteína A.

**Etapa III.** Nefropatía diabética incipiente: aparece la microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina entre 20 y 200 g/min que equivalen a 30-300 mg/24 h), el filtrado glomerular se mantiene normal, pero al final de esta etapa comienza a descender. La microalbuminuria permite predecir la nefropatía diabética, ésta se acompaña de retinopatía avanzada, neuropatía, trastornos lipídicos, control glucémico más deficiente e incremento del daño vascular, aunque la filtración glomerular está todavía conservada.

**Etapa IV.** Nefropatía diabética manifiesta. Se caracteriza por proteinuria persistente (excreción urinaria de albúmina superior a 200 g/min o 300 mg/24 h).

El intervalo entre el inicio de la proteinuria puede variar de pocos años hasta 20.

**Etapa V.** Fallo renal.

### Depuración de creatinina en orina de 24 hrs

Varones.	< 0.8-1.8 g/24 h
Mujeres.	0.6-1.6 g/24 h.

Creatinina en sangre:

0.4-1.4 mg/100 mL = Suficiencia renal

1.5-2.9 mg/100 mL = Deficiencia renal

3.0 mg/100 mL o mayor = Insuficiencia renal

### Depuración de creatinina (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

**Hombres:** 85-125 mL/min

**Mujeres:** 75-115 mL/min

Edad	Varones	Mujeres
Menos de 20	88-146	81-134
20-30	88-146	81-134
30-40	82-140	75-128
40-50	75-133	69-122
50-60	68-126	64-116
60-70	61-120	58-110
70-80	55-113	52-105

Independientemente del parámetro que se utilice para evaluar la función renal e indirectamente el grado de nefrosclerosis diabética, la intervención médica y del equipo multidisciplinario de salud, debe diferir al máximo posible la instalación de insuficiencia renal crónica, esto se logra por supuesto controlando y monitorizando adecuada y oportunamente al paciente con diabetes tipo 2, la regla de oro es sostener todo el tiempo posible la glucosa dentro de parámetros normales, sin rebasar el máximo tolerable

de 140 mg/dL en sangre, valores superiores son altamente deletéreos por la cascada de cambios bioquímicos y metabólicos descritos con anterioridad, en el caso de sólo disponer de la creatinina sérica al identificar valores > a 1.6 mL/dL la meta es detener la progresión del deterioro renal controlando la glucemia, insistiendo en la dieta, evitando las carnes rojas y otras proteínas de origen animal especialmente vísceras, en la dieta del paciente y todo género de medicamentos nefro-tóxicos, es común que los pacientes se auto - mediquen AINES (analgésicos y antiinflamatorios no esteroides) como el naproxeno, es conocido que su principal mecanismo de acción es la inhibición de prostaglandinas eventualmente mediadoras de la inflamación y el dolor, sin embargo, algunas prostaglandinas como la PG6 son nefro - protectoras, dadas las características de los pacientes diabéticos tipo 2, son proclives a padecer artralgias de diversa índole, es importante educarlos en ese sentido. Cuando el paciente ha llegado al umbral dialítico, la calidad de vida y la esperanza de vida descienden dramáticamente, así mismo se elevan de manera exponencial los costos de atención, si el paciente es candidato a diálisis peritoneal esta sería la mejor opción, sin embargo en promedio el peritoneo depura mediante diálisis los azoados durante 5 años, la hemodiálisis sería la segunda opción muchas veces inaccesible por barreras geográficas, económicas y culturales.

Prevención, diagnóstico oportuno y manejo del síndrome metabólico: Pruebas que se incluyen en un perfil lipídico: son

- Colesterol total.
- HDL-lipoproteínas de alta densidad, (denominado a menudo “colesterol bueno”).
- LDL-lipoproteínas de baja densidad, (denominado a menudo “colesterol malo”).

- VLDL-lipoproteínas de muy baja densidad.
- Triacilglicéridos.

Los valores deseados en la mayoría de los adultos son:

- Colesterol LDL: menor a 130 mg/dL (lo deseable son valores menores).
- Colesterol HDL: superior a 40 - 60 mg/dL (lo deseable son valores mayores).
- Colesterol total: menos de 200 mg/dL (lo deseable son valores menores).
- Triacilglicéridos: 10 - 150 mg/dL (lo deseable son valores menores).
- Lipoproteínas de muy baja densidad VLDL: 2 - 38.

Algunas veces, el informe del laboratorio incluirá valores adicionales calculados como la relación HDL/colesterol o cálculos basados en los resultados del perfil lipídico, edad, sexo y otros factores de riesgo. Igualmente algunos lipidogramas incluyen medición de lípidos totales, de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), de las apoproteínas y de quilomicrosomas. El médico utiliza la información para evaluar, junto con otros signos y síntomas, el riesgo de una dislipidemia y sus complicaciones, como un infarto cardíaco o una apoplejía provocados por obstrucción de los vasos sanguíneos, debido a ateromas o placas de colesterol, es decir, para valorar el riesgo cardiovascular de la persona e instituir así, un régimen adecuado de prevención y tratamiento. Como se ha insistido anteriormente la base del tratamiento son la dieta y el ejercicio, en casos extremos se recurrirá a los hipolipemiantes orales del tipo de las estatinas y los fibratos.

**A)** Prevención, diagnóstico oportuno y manejo de la retinopatía diabética auxiliándose

del oftalmólogo y/o retinólogo, por lo que es importante no omitir la exploración del fondo de ojo y la agudeza visual.

**B)** Prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento del pie diabético, sin omitir la toma en cada consulta o visita a domicilio de los pulsos pedios y poplíteos, en casos necesarios realizar Doppler arterial y auxiliarse con el angiólogo.

**C)** Orientar a la familia para reducir al máximo el costo económico de la diabetes, del manejo y las complicaciones de la diabetes tipo 2.

Considerando que cada una de estas intervenciones terapéuticas, serán abordadas en otras secciones del texto, sólo se hará un breve resumen del tratamiento integral considerando la historia natural de la diabetes tipo 2, el horizonte clínico, y las medias de prevención primaria, secundaria y terciaria:

La búsqueda intencionada de factores de riesgo y datos clínicos que pudiesen orientar al diagnóstico de diabetes tipo 2, tanto en la consulta externa de primer nivel como en la consulta de urgencias, la atención en banda en la que intervienen diversos personajes del equipo multidisciplinario de salud, con el médico tratante como líder ha demostrado tanto en las Instituciones del Sector Salud, como en la medicina particular lograr mayor impacto en la prevención a los tres niveles factores de riesgo y diagnóstico oportuno, tratamiento y rehabilitación de acuerdo al siguiente algoritmo:

**Primera consulta.** Elaboración de una historia clínica completa, si existen datos clínicos floridos de diabetes tipo 2, corroborar el diagnóstico mediante laboratorio inclu-

yendo por lo menos química sanguínea de 6 elementos y examen general de orina, si es posible solicitar hemoglobina glucosilada, prueba de laboratorio muy utilizada en la diabetes para saber si el control que realiza el paciente, sobre la enfermedad ha sido adecuado durante los últimos cuatro meses. De hecho el 50% del resultado depende sólo depende de las últimas cuatro a seis semanas. Se puede determinar dicho control gracias a que la glucosa es “pegajosa” y se adhiere a algunos tipos de proteínas, siendo una de ellas la hemoglobina. Esto también ocurre en las personas sin diabetes. Aunque de hecho el término glucosilada está mal empleado y el término adecuado sería, más bien hemoglobina glicada debido a que la glucosilación es un proceso altamente regulado mientras que la glicación es un proceso espontáneo y aleatorio. (Tabla 12-2).

Hay estudios, que establecen que con una hemoglobina glucosilada menor del 7%, se reduce considerablemente el riesgo de padecer enfermedades micro y macro vasculares. Un estudio recientemente publicado en el *New England Journal of Medicine* denominado ACCORD demuestra que la disminución de la hemoglobina glicosilada mejora el pronóstico de las personas y disminuye el riesgo a sufrir enfermedades micro y macro vasculares con respecto al grupo de control. Recientemente se hicieron estudios que mostraron que la hemoglobina glucosilada disminuida a menos del 3-4% reduce en un 100% el riesgo de tener enfermedades cardiovasculares. Dependiendo de la gravedad del caso, citar al paciente al día siguiente o mantenerlo en cama de observación urgencias con control de líquidos, monitoreo de la glucosa y de la tensión arterial.

**Tabla 12-2. Tipos de hemoglobina glucosilada**

Media de glucemias	Hemoglobina glucosilada
80 mg/dL - 120 mg/dL	5% - 6%
120 mg/dL - 150 mg/dL	6% - 7%
150 mg/dL - 180 mg/dL	7% - 8%
180 mg/dL - 210 mg/dL	8% - 9%
210 mg/dL - 240 mg/dL	9% - 10%
240 mg/dL - 270 mg/dL	10% - 11%
270 mg/dL - 300 mg/dL	11% - 12%
300 mg/dL - 330 mg/dL	12% - 13%

**Segunda consulta.** Una vez contando con la confirmación de las hipótesis diagnósticas del médico, se derivará indistintamente al paciente con el equipo multidisciplinario del primer nivel que incluye la intervención del nutriólogo, del optometrista, de medicina preventiva en donde la estrategia vigente, es la integración del paciente a un grupo de autoayuda junto con otros diabéticos en distintas etapas de la enfermedad, el éxito de estos grupos radica en la empatía y el aprendizaje significativo, a través de los testimonios vertidos por los compañeros, obviamente si se integra el diagnóstico de diabetes tipo 2 habrá que identificar en qué fase se encuentra y si está controlada, descontrolada, compensada o descompensada:

- **Diabetes tipo 2 controlada.** Los parámetros clínicos y de laboratorio se encuentran dentro del rango de normalidad, por tanto se infiere que el paciente tiene apego al

tratamiento no farmacológico consistente en dieta y ejercicio, que el ambiente familiar es propicio y recibe el apoyo adecuado, y se cumple disciplinadamente con la toma de medicamentos indicados. Por el contrario la diabetes tipo 2 descontrolada obedece a la falta de apego a las medidas dietéticas y de ejercicio físico indicadas, de acuerdo con la condición de cada paciente, así como incumplimiento en el horario, dosis y regularidad en la toma de los medicamentos.

- **Diabetes tipo 2 compensada.** El término compensada se refiere que no existe otra patología agregada que descompense al diabético, o bien si existe se encuentra bajo control. Es relativamente frecuente que la paciente diabética se descompense, por una infección de vías urinarias en la que la glucosuria, favorece la proliferación de patógenos como la *Escherichia coli*, o bien alguna otra infección a otro nivel, así como otra enfermedad crónica degenerativa

que descompensa la diabetes como la hipertensión arterial sistémica, incluso el estado anímico ansioso o depresivo pueden por diversos mecanismos neuro-endócrinos descompensar la diabetes, reafirmado la importancia de elaborar diagnósticos integrales en las esferas bio - psico - social que son causa y efecto del descontrol y la descompensación del paciente diabético. Si el clínico no ha logrado controlar al paciente con la dieta y el ejercicio, tendrá que recurrir al tratamiento farmacológico que a grandes rasgos se clasifica en tres líneas de acción:

**A)** Estimular a los receptores a la insulina, especialmente en aquellos pacientes obesos que generalmente sufren cierto grado de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, mediante una biguanida disponible en el Sector Salud Mexicano, en tabletas de metformina de 500 ó 850 mg. La dosis inicial puede ser de tan solo 500 mg/día con excelentes resultados, si se ejerce el tratamiento integral fundamentalmente de dieta y ejercicio.

**B)** Estimular la producción de insulina a nivel pancreático, si aún existe reserva de insulina, más del 90% de los pacientes diabéticos tipo 2, a partir de que se efectúa el diagnóstico, tienen adecuada reserva pancreática. El ejemplo disponible en el sector salud son las sulfonilureas, el ejemplo más conspicuo en México es la glibenclamida de 5 mg, la mayoría de los pacientes con 10 a 15 mg es decir, una tableta antes del desayuno y otra antes de la comida logran un adecuado control; es importante recordar al paciente que la dosis máxima es de 25 mg, es decir, un esquema de 2 - 2 - 1 ya que la toma del medicamento sea en la noche,

especialmente si se prolonga el ayuno y la cena es ligera o no se realiza, conlleva el riesgo de desarrollar hipoglucemia, afortunadamente antes de que el paciente convulsione suele despertar sudando, frío y con hambre, en esos casos es recomendable incluso darle algo dulce como una fruta o un sorbo de una bebida dulce incluso refresco. Indistintamente es recomendable que cada diabético cuente con un glucómetro en casa, si las condiciones socioeconómicas no lo permiten, entonces acudir de inmediato a la unidad de salud más cercana, con la finalidad de monitorizarlo y en caso necesario administrarle glucosa por vía parenteral al 50% si cursa con menos de 40 mg/dL en sangre.

**C)** La combinación de ambos y adicional a la dieta y el ejercicio, es decir, la biguanida y la sulfonilurea de las cuales existen presentaciones combinadas en la misma pastilla, esta combinación debería reservarse para diabéticos tipo 2, con ya algunos años de ser diagnosticados y en los que la mono farmacia es insuficiente y contamos con reportes de glucemias elevadas pese al tratamiento único.

**D)** Inhibidores de la absorción de glucosa a nivel intestinal, cabe aclarar que la fibra de la dieta *verbi gracia* los nopales, chayotes, etc. son los principales adsorbentes de la glucosa a nivel intestinal por lo que es importante insistir con los pacientes diabéticos tipo 2 en la ingesta de estos vegetales, existen medicamentos como la acarbosa que remedan este efecto o incluso inhiben la  $\alpha$  - glucosidasa, enzima entérica que libera la glucosa a partir de hidratos de carbono complejos, cabe destacar que los diabéticos tipo 2 deben tener

prohibida la ingesta de carbohidratos simples como el azúcar refinada, los refrescos (salvo el caso del tratamiento casero de la hipoglucemia) y todo género de golosinas o mejor conocidos como alimentos chatarra.

**E) Insulina:** Como hemos comentado anteriormente esta sería la última estrategia farmacológica para el paciente diabético tipo 2, si consideramos que de manera fisiológica el páncreas humano produce entre 30 y 40 unidades de insulina al día, pero de manera gradual este sería quizá un esquema de inicio, que deberá ajustarse de acuerdo con la monitorización de la glucemia, es importante distinguir entre las insulinas la de acción rápida que generalmente se emplea en urgencias y la de acción intermedia utilizada generalmente en la consulta externa. Normalmente las insulinas sintéticas se sintetizan por medio de ingeniería genética a través de ADN. Hay un cierto desacuerdo sobre la eficacia de la insulina sintética comparada con la insulina derivada de las fuentes animales. En la diabetes tipo 1, y en algunos casos en la tipo 2 se hace necesaria la inyección de insulina para mantener un nivel correcto de glucosa en sangre.

Existen los siguientes tipos de insulinas:

- Insulinas de acción rápida de tapa verde.
- Insulinas de acción corta de tapa morada llamada cristalina.
- Insulinas de acción intermedia o NPH.
- Insulinas de acción prolongada.

En muchos casos se combina el tratamiento con estos tipos de insulina.

También por su zona de inyección las podemos clasificar como:

- Insulinas subcutáneas: cualquier insulina, ya sea de acción rápida o retardada.
- Insulinas endovenosas: Sólo las insulinas de acción rápida que no poseen retardantes.

Dependiendo del retardante utilizado podemos clasificar las insulinas de la siguiente manera:

- Insulinas que utilizan zinc como retardante.
- Insulinas que utilizan otras proteínas como la protamina como retardantes.

En cuanto a las dosis es importante destacar que deben aplicarse esquemas personalizados por lo que no existe una receta universal, considerando la diversidad de pacientes en cuanto a sus hábitos dietéticos, actividad, incluso región geográfica en que habitan, complejidad, función renal ya que cuando baja la depuración de creatinina se dejan de eliminar los medicamentos ya sean hipoglucemiantes o incluso la insulina y por tanto se prolonga su vida media y tiempo de acción, pudiendo llevar al paciente a una urgencia por hipoglucemia, sin embargo, siempre se sugiere igualar la producción fisiológica de insulina.

Como epílogo la aportación del capítulo es brindar una atención médica, integral, personalizada, humanizada, empática con el paciente y su familia, auxiliarse con los diversos integrantes del equipo multidisciplinario de salud, capacitar al grado de experto al paciente sobre su padecimiento, incluirlo en un grupo de autoayuda si se aprecia necesario, tal vez recurrir al psicólogo o incluso al podólogo, recordando el concepto Hipocrático de que no existen enfermedades sino enfermos.



## **Bibliografía**

Cerda, O.A. AISFA (Abordaje Integral de la Salud Familiar) Mecanograma U.M.F. No. 20 I.M.S.S., México D.F. 1987.

González B.I. Las Crisis Familiares y el Apoyo Familiar y Médico. *Revista Cubana de Medicina General Integral* **2000**, 16, 280-286.

Lehninger, A.L.; Nelson, D.L.; Cox, M.M. *Principios de Bioquímica*. 4 ed. Omega, Barcelona, España 2005, Cap. 10-12.

Tusié, L.M.T. EL COMPONENTE GENÉTICO DE LA DIABETES TIPO 2 *Mensaje Bioquímico*, **2008**, XXXII, 59-65.

---

## Educación al paciente diabético como parte de las actividades de la atención farmacéutica

---

Maricela LÓPEZ OROZCO  
Ana María TÉLLEZ LÓPEZ  
Sandra RIVERA ROLDÁN  
Ivette REYES HERNÁNDEZ

**L**A EDUCACIÓN sanitaria sobre el uso de los medicamentos, plantea como objetivos el crear una actitud crítica hacia ellos como solución universal a los problemas de salud, los pacientes deben recibir información actualizada e individualizada sobre su medicación. En particular los pacientes diabéticos son un grupo de acción prioritaria para el farmacéutico, para proporcionarles educación sanitaria sobre sus medicamentos e identificar sus necesidades específicas. Ante una patología como es la diabetes, se debe lograr una cooperación activa del paciente, con el fin de lograr la adhesión al tratamiento, disminuir el número de errores de dosificación, horarios y técnicas de administración; así como prevenir y resolver problemas relacionados con los medicamentos.

El farmacéutico como especialista en medicamentos y miembro del equipo de salud, debe proveer educación y aconsejar al paciente diabético, en relación a los tratamientos far-

macológicos y no farmacológicos; por ello es importante que planifique las sesiones educativas, a fin de estudiar cada uno de los medicamentos que se han prescrito tomando en cuenta durante el desarrollo de dicha sesión: descripción, régimen de dosificación, utilización, mecanismo de acción, efectos sobre el estilo de vida, conservación, reacciones adversas potenciales, interacciones medicamentosas y dietéticas potenciales. Para que un farmacéutico pueda proporcionar un correcto asesoramiento a los pacientes diabéticos, éste debe conocer las diferentes respuestas a las preguntas que los pacientes pueden hacer, así como ser capaz de poder proporcionar un mensaje de acuerdo con las necesidades de cada paciente con diabetes. Entre los aspectos fundamentales en los que el farmacéutico puede contribuir para la educación del paciente se puede mencionar: educar y/o asesorar en la correcta utilización de diferentes productos para el cuidado de los

pacientes con diabetes, realizar seguimiento farmacoterapéutico, referirlos a médicos especialistas cuando se requiera, proporcionar información en relación con el cuidado dermatológico, dental, oftalmológico e informar sobre las medidas para la prevención de la diabetes.

### **Atención farmacéutica**

En 1990, Hepler y Strand publicaron un artículo en el que establecieron las bases definitivas de la Atención Farmacéutica (AF), considerándola como aquel componente del ejercicio profesional de la Farmacia, que implica una acción directa del farmacéutico con el paciente, con el fin de atender las necesidades de éste en relación con los medicamentos y la definieron como: “la provisión responsable de farmacoterapia, con el propósito de alcanzar resultados definidos que mejoren la calidad de vida del paciente”. Estos resultados son: curación de la enfermedad; eliminación o reducción de la sintomatología del paciente, interrupción o enlentecimiento del proceso patológico y prevención de una enfermedad o de una sintomatología”. En el informe de la reunión en Tokio, 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que la AF es un concepto de práctica profesional en el que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico y la define como: “el compendio de las actitudes, los comportamientos, los compromisos, las inquietudes, los valores éticos, las funciones, los conocimientos, las responsabilidades y las destrezas del farmacéutico, en la prestación de la farmacoterapia, con el objetivo de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y en la calidad de vida del paciente”.

La AF es considerada como un modelo de actuación profesional responsable, que integra las actividades tradicionales y clínicas

del farmacéutico, junto con las normas deontológicas, con el fin de contribuir a mejorar la salud y calidad de vida de los pacientes, mediante el uso seguro y eficiente de los medicamentos. En este contexto, las funciones del farmacéutico son asumir, dentro del equipo asistencial, la responsabilidad en el diseño, monitorización y evaluación de la farmacoterapia y sus resultados en el paciente.

En general, el objetivo principal de la AF es identificar, prevenir y resolver todas las desviaciones que provocan que no se alcance el objetivo terapéutico, evaluando los problemas de salud de los pacientes, desde la perspectiva de la necesidad, efectividad y seguridad de sus medicamentos.

Dentro de la atención farmacéutica se distinguen actividades que podrían agruparse en el ámbito de la clínica, por estar orientadas a la asistencia del sujeto en el manejo de los medicamentos, antes que al medicamento en sí. Entre las actividades se incluyen: la indicación de medicamentos que no requieren prescripción médica, la *dispensación*, la farmacovigilancia, el seguimiento farmacoterapéutico personalizado y la *educación sanitaria*, actividades que se relacionan con el uso racional del medicamento.

### **Dispensación para pacientes con diabetes**

La farmacia comunitaria y/o el servicio de farmacia en los hospitales es el lugar más indicado para llevar a cabo la dispensación activa a pacientes diabéticos; entendiendo a la dispensación como “el servicio profesional del farmacéutico encaminado a garantizar, tras una evaluación individual, que los pacientes reciban y utilicen los medicamentos de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el período de tiempo

adecuado, con la información para su correcto uso y de acuerdo con la normativa vigente”.

Para realizar esta actividad profesional, se requiere que quien lo lleve a cabo tenga tres características imprescindibles:

- 1) ***Tiene que ser un especialista en medicamentos;*** es decir, debe saber o estar en condiciones de saber todo lo posible, sobre los medicamentos aplicados a un paciente en concreto.
- 2) ***Tiene que ser accesible para los pacientes*** y estar en condiciones de conocer toda la información sobre los medicamentos que utilizan esos pacientes, para los problemas de salud que padecen.
- 3) ***Tiene que estar motivado para ayudar a los pacientes*** a través de su dedicación y de su trabajo, para que obtengan el máximo beneficio posible de los medicamentos que utilizan.

Si se analizan las características anteriores se puede ver que el profesional idóneo para realizar la dispensación, no es nadie más que el farmacéutico, quien está en estrecha relación con el paciente a través de los servicios de farmacia.

El hecho de dispensar a los pacientes con diabetes tipo 2, desde un servicio de farmacia es lugar que éstos alcancen los objetivos terapéuticos, proporcionando una dispensación activa, sobre todo cuando los diabéticos inician el tratamiento, así como realizar actuaciones protocolizadas de seguimiento, lo cual favorecerá que los pacientes atendidos por farmacéuticos obtengan conocimientos sobre el uso racional de los fármacos hipoglucemiantes y que mantengan su glucemia dentro de los valores considerados normales.

## **Metodología básica para la dispensación**

Las preguntas que se enlistan pueden ser utilizadas por el farmacéutico, como guía para proporcionar dispensación de hipoglucemiantes orales, de acuerdo con las características individuales de los pacientes o ámbito de actuación:

### **1) ¿Para quién es?**

Es importante preguntar a la persona que solicita el medicamento si el tratamiento es para él mismo, o si el paciente es otro, en cuyo caso se debe asegurar que la información adecuada sobre el tratamiento, llegue hasta su destinatario final.

### **2) ¿Es la primera vez que lo toma?**

Se debe preguntar al paciente si se trata de una dispensación repetida, continuación de tratamiento, o bien si es la primera vez que lo va a utilizar, con el fin de ofrecerle toda la información necesaria.

En caso de tratarse de un tratamiento de inicio, se debe preguntar:

### **3) ¿Sabe para qué es o para qué lo va a usar?**

El paciente debe saber para qué va a utilizar el medicamento que le han prescrito. En el caso de los hipoglucemiantes debe conocer el nombre del medicamento, qué son y su acción. Se le debe explicar el papel de la glucosa en el organismo y la importancia de su control para prevenir complicaciones.

### **4) ¿Sabe cuál es la dosis?**

No se debe olvidar entregar al paciente toda la información necesaria sobre dosis e intervalo de dosificación, con el objetivo de que siga correctamente el tratamiento,

sobre todo en caso de que el paciente no recuerde las instrucciones del médico o enfermera.

Es conveniente recordar que el tratamiento, inicialmente y en general, es indefinido, salvo que el médico modifique la dosificación o se alcancen los objetivos terapéuticos, considerando que se puede mantener el tratamiento de la diabetes con un estilo de vida saludable. Se debe insistir al paciente en que en ningún caso, puede hacer modificaciones en dosis o pautas.

**5) ¿Sabe durante cuánto tiempo lo va a usar?**

Se debe ofrecer al paciente toda la información necesaria para que cumpla correctamente y se adhiera al tratamiento, de acuerdo con la prescripción del médico, sin suspenderlo y sin consulta previa.

**6) ¿Sabe cómo lo va a usar?**

Es importante no olvidar que se debe informar al paciente para que manipule y conserve de forma correcta el medicamento, para que se mantenga en las mejores condiciones para su administración.

En caso de tratarse de un tratamiento crónico, se puede preguntar:

**7) ¿Le han cambiado algo: el medicamento, la pauta, la dosis, etc.?**

Una respuesta afirmativa señala la necesidad de seguir el procedimiento establecido, para la primera dispensación.

**8) ¿Cómo le va?, ¿Presenta algún problema?**

Estas preguntas dan la posibilidad al paciente, de responder haciendo referencia a la percepción que él mismo tiene sobre

la efectividad (mejoría y control de la enfermedad o empeoramiento) o seguridad del tratamiento (aparición o no de reacciones adversas de los medicamentos).

Finalmente, la atención farmacéutica implica aceptar la responsabilidad de los resultados farmacoterapéuticos de los pacientes. En este contexto, los farmacéuticos pueden contribuir a obtener resultados positivos educando, aconsejando y motivando a los pacientes, a seguir sus regímenes farmacoterapéuticos y planes de control.

### **Educación en diabetes**

Se ha demostrado que la persona con diabetes debe asumir diariamente decisiones para controlar sus propios cuidados; la educación es esencial para poder tomar decisiones que sean, tanto seguras médicamente como aceptables para el individuo. La falta de conocimientos de los pacientes sobre sus problemas de salud y los medicamentos, es una causa de no adherencia a sus regímenes farmacoterapéuticos y planes de vigilancia, sin un conocimiento adecuado, los pacientes no pueden asumir efectivamente la gestión de su propio cuidado y por tanto sin educación, los esfuerzos por mejorar los resultados de la diabetes son poco fructíferos.

En la educación al paciente diabético, es importante considerar a educadores de todas las disciplinas, tales como enfermeras, nutriólogos, médicos, psicólogos y farmacéuticos. La profesión farmacéutica ha asumido la responsabilidad de proporcionar educación al paciente sobre medicamentos, en el contexto de la atención farmacéutica, en donde debe motivar al paciente a aprender y tomar parte activa en su régimen terapéutico, a fin de mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento medicamentoso y reducir los problemas

relacionados con los medicamentos.

En casi todos los casos de los pacientes que han sido diagnosticados como diabéticos, reciben una educación básica y un programa de entrenamiento proporcionado por diversos profesionales de la salud, con frecuencia éstos se enfocan principalmente al diagnóstico y al tratamiento; sin embargo, se pone poca atención a la adhesión a los tratamientos. Numerosos estudios demuestran el gran problema del incumplimiento de los tratamientos, pues del 20 al 80% de los pacientes no cumplen con él, las causas son diversas entre las que se encuentra la falta de educación sobre los regímenes terapéuticos. Otros estudios indican que muchos pacientes tienen dificultades para comprender y retener esa información; se estima que menos del 2% de los pacientes reciben una atención óptima y únicamente alrededor de un tercio recibe educación sobre esta enfermedad, además la mayoría de los pacientes diabéticos, tienen un pobre control de su glucemia. Asimismo, otros estudios demuestran que la intervención de los farmacéuticos en la educación al paciente, asesorando de forma oral y escrita al inicio del tratamiento y durante el mismo, han logrado un aumento significativo de la adhesión a los tratamientos.

En países desarrollados la adherencia al tratamiento a largo plazo de las enfermedades crónicas, como la diabetes promedia 50%, en los países en desarrollo las tasas son aún menores. Es indiscutible que para muchos pacientes es difícil seguir las recomendaciones del tratamiento; la mayoría de las investigaciones sobre el tema se han centrado en la adherencia a la medicación, sin embargo, la adherencia terapéutica también abarca numerosos comportamientos relacionados con la salud que sobrepasan el hecho de tomar los medicamentos prescritos.

La OMS ha adoptado el término “adhesión” para su uso en trastornos crónicos como: “El grado en que el comportamiento de una persona - tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida - se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria”.

Los pacientes con diabetes, generalmente presentan comorbilidad, que torna aún más complejos los regímenes de tratamiento, aumentando las probabilidades de resultados de tratamiento deficientes. La adherencia deficiente a los tratamientos a largo plazo compromete gravemente la efectividad del tratamiento, dando como resultado una salud deficiente, complicaciones médicas, reduce la calidad de vida de los pacientes e incremento en los costos sanitarios. Por tanto, existen muchas razones para intentar mejorar la adherencia al tratamiento, entre las cuales destaca que los pacientes no se adhieren a los tratamientos a largo plazo, siendo una de ellas la falta de información sobre su enfermedad y la importancia del tratamiento, falta de conciencia de la gravedad de la enfermedad, problemas de efectos secundarios u otras interferencias en sus vidas, entre otras. Por las razones anteriormente mencionadas, los farmacéuticos y demás profesionales de la salud que proporcionan servicios relacionados con el tratamiento farmacológico, deberían hacer todo lo posible para ayudar a los pacientes a mejorar la adherencia al tratamiento.

Considerando los beneficios que podría aportar una mejor adherencia a un régimen de medicación prescrito, la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), recomienda que: los farmacéuticos, médicos y demás profesionales de atención sanitaria consideraran como colaboradores a los pacientes en todas las decisiones sobre tratamientos que impliquen



medicación; que en el historial clínico del paciente se anoten los temas sobre la toma de medicamentos, prioridades de estilos de vida y creencias culturales; que se aprovechen todas las oportunidades disponibles para comentar con los pacientes los temas relacionados con la medicación. Asimismo, los farmacéuticos, implicados directamente con los pacientes diabéticos, deben asegurarse de que a los pacientes se les facilite información y consejo completo y constante; el objetivo es personalizar esa información para cada sujeto, por lo que los pacientes a los que se les prescribe medicamentos deben recibir la información de forma oral, reforzada por información escrita fácilmente comprensible.

La adherencia de los pacientes a los regímenes de medicación prescritos, es importante en el cuidado de la diabetes para prevenir o retrasar complicaciones como retinopatía, nefropatía, infarto de miocardio. La educación es una parte esencial en la atención de los pacientes con diabetes, es importante para los pacientes entender la naturaleza de su enfermedad y régimen de medicación, para mejorar su adherencia terapéutica y los resultados clínicos. Se ha demostrado que aquellos pacientes que reciben educación mejoran la adherencia a los tratamientos, además mejoran el control glucémico y retrasan la necesidad de tratamiento con insulina en pacientes tratados con terapia antidiabética oral, lo cual demuestra que los farmacéuticos que participan en el cuidado de la diabetes desempeñan un papel importante en la educación de los pacientes ayudando a mejorar la adherencia.

Hoy en día está ampliamente reconocida la necesidad de la educación, para la modificación de hábitos de vida y la adquisición de la capacidad de autocuidados, elementos clave en la atención al paciente diabético, con el fin de conseguir la mejora del control metabólico

y la prevención de complicaciones.

De acuerdo con la NOM-015-SSA2-1994, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes, la educación del paciente y su familia debe ser indispensable en el tratamiento, toda vez que su control requiere una modificación de los estilos de vida. La educación debe incluir aspectos básicos relativos a la diabetes y sus complicaciones, factores de riesgo, componentes y metas del tratamiento, el automonitoreo, así como la prevención y vigilancia de complicaciones.

Es de gran importancia extender la educación a los familiares, no sólo para que apoyen al paciente a efectuar los cambios necesarios en su estilo de vida, sino porque comparten factores de riesgo.

También se propone crear grupos de ayuda mutua, con el propósito de incorporar de manera activa a las personas con diabetes, en el autocuidado de su padecimiento y facilitar su capacitación. Dichos grupos deben servir para estimular la adopción de estilos de vida saludable como actividad física, alimentación idónea, automonitoreo y cumplimiento de las metas del tratamiento.

En tanto que para la NOM-015-SSA2-2010, la prevención es un pilar que debe evitar la aparición de la enfermedad, el desarrollo de las complicaciones agudas y crónicas, para lo cual debe llevarse a cabo a través de un equipo multidisciplinario y estrechamente vinculado que permita, a través de sus acciones, obtener impactos en la salud del paciente con factores de riesgo asociados a diabetes o quienes ya la padecen.

La prevención de la diabetes, se realiza a través de diversas acciones, una de ellas es el manejo no farmacológico a través de la educación para pacientes y familiares. La mayor parte del cuidado de la diabetes depende de la persona con este padecimiento.

Para lograr el control necesita ser educado en su autocuidado; la educación terapéutica es parte integral del tratamiento, debe proveerse desde el diagnóstico del padecimiento y luego, de manera continua, a lo largo del ciclo vital conforme aparezcan nuevos tratamientos o complicaciones.

Para garantizar la calidad de la educación de la persona con diabetes se deben establecer programas de educación terapéutica, individuales o de grupo, estructurados y proporcionados por personal capacitado y/o educadores en diabetes. La educación terapéutica debe incluir a la persona con diabetes y a su familia, motivándolos para propiciar estilos de vida saludables en su grupo social y familiar, con la finalidad de prevenir o retrasar la aparición de nuevos casos de diabetes.

### **El papel del farmacéutico y el paciente en la educación en diabetes**

En las sesiones de educación, tanto farmacéuticos y pacientes incluyen sus propias percepciones de las funciones y responsabilidades, para que los resultados sean óptimos, ambos necesitan llegar a un entendimiento común acerca de sus respectivas funciones y responsabilidades. Por lo que puede ser necesario, aclarar a los pacientes que los farmacéuticos tienen un papel importante al proporcionar educación y deben ser alentados a participar activamente.

El farmacéutico como especialista en medicamentos y miembro del equipo de salud, debe proveer educación y aconsejar al paciente diabético, en relación a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, además de prevenir, detectar y resolver problemas relacionados con los medicamentos. Entre sus funciones se encuentra el comprobar que los pacientes tienen suficiente comprensión,

conocimiento y habilidad para seguir sus regímenes farmacoterapéuticos y planes de vigilancia, también debe buscar formas para motivar a los pacientes a aprender sobre su tratamiento y a participar activamente en su cuidado. El farmacéutico debe participar en el desarrollo de programas de educación al paciente y a la comunidad, los cuales deberán ir encaminados a aumentar la adherencia, garantizando que el paciente comprenda las instrucciones indicadas por el médico y las escritas en las recetas, además de proporcionar elementos informativos básicos sobre los beneficios y riesgos de su tratamiento, con el fin de que el paciente participe activamente en su autocuidado y por consiguiente se obtenga el éxito terapéutico.

El papel de los pacientes es adherirse a sus regímenes farmacoterapéuticos, observar los efectos de los medicamentos e informar sobre sus experiencias al farmacéutico u otros miembros del equipo de salud; también debe incluir la búsqueda de la información y la exposición de sus preocupaciones, mismas que podrían dificultar la adhesión.

### **Conocimientos y habilidades de los profesionales farmacéuticos**

Los farmacéuticos, además del conocimiento del tratamiento farmacológico, necesitan tener los conocimientos y habilidades para proporcionar una educación al paciente eficaz y precisa. Deben saber acerca de la cultura, del estado de salud, las creencias sobre la enfermedad, las actitudes y prácticas de sus pacientes. Asimismo, un interrogatorio eficaz, abierto y activo, así como saber escuchar son habilidades esenciales para obtener información y compartir información con los pacientes; también necesitan observar e interpretar los mensajes no verbales que los pacientes muestran durante las sesiones de

educación y asesoramiento. De igual forma la evaluación de las capacidades cognitivas del paciente, conociendo su estilo de vida y el estado físico y sensorial, permite al farmacéutico adaptar la información y métodos educativos para satisfacer las necesidades del paciente.

Un paciente puede aprender mejor si escucha instrucciones orales; ve un diagrama, imagen o modelo; o mediante el manejo directo de medicamentos y dispositivos de administración. Asimismo, puede carecer de agudeza visual para leer las etiquetas de los envases de medicamentos, las marcas de jeringas o material escrito, o bien puede ser incapaz de escuchar instrucciones orales o

carecer de suficientes habilidades motoras para abrir un contenedor a prueba de niños; por tanto debe ponerse especial cuidado en ello. La educación y asesoramiento de los pacientes deben tener lugar en un entorno propicio para su participación. Los pacientes, grupos, familia o cuidadores deben percibir el entorno cómodo, confidencial y seguro.

### Pasos para el proceso de educación en diabetes

Los pasos a seguir en el proceso educación al paciente diabético pueden variar según las políticas y procedimientos del sistema de salud.

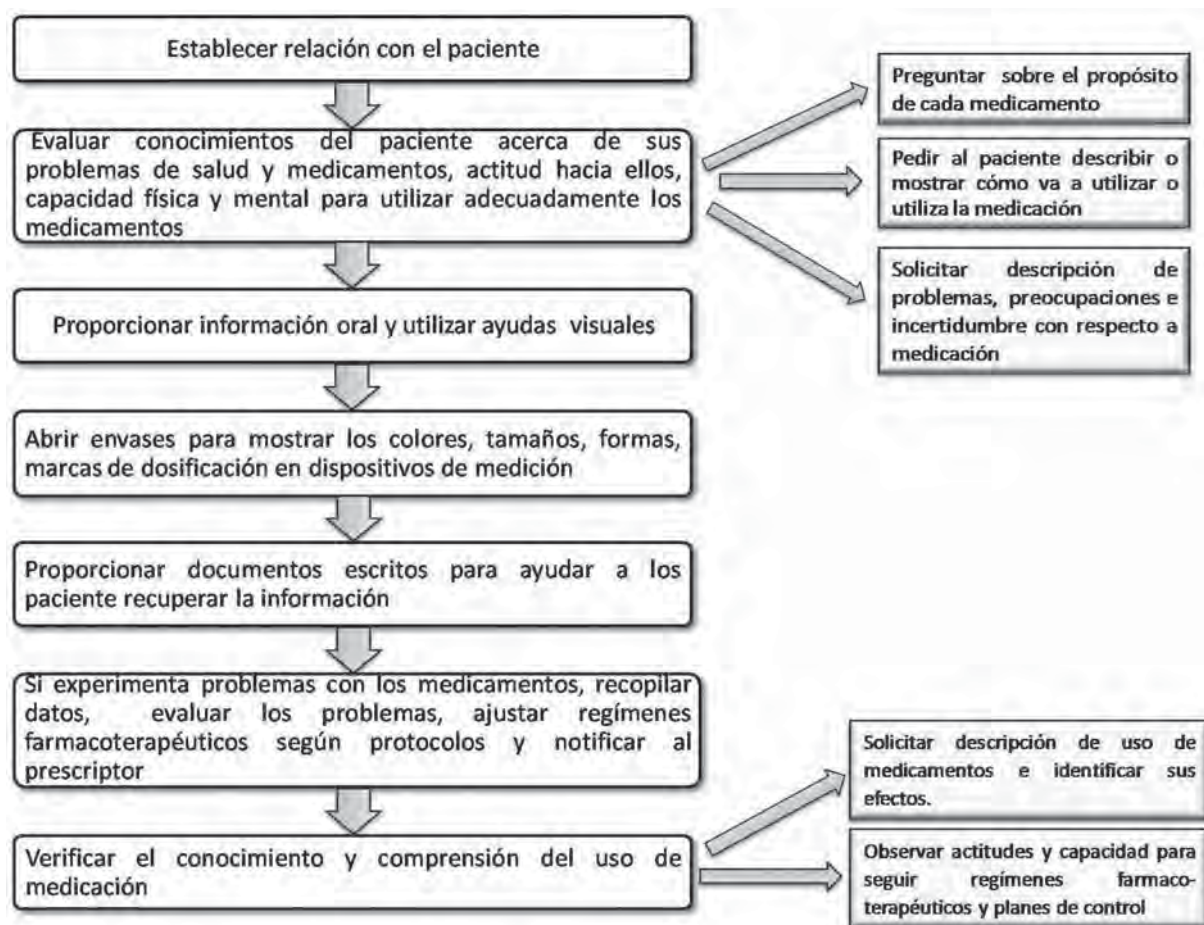


Figura 13-1 Muestra los pasos apropiados para pacientes diabéticos recién diagnosticados y en continuación de tratamiento.

## Contenido de la información sobre medicamentos

Deben cubrirse varios puntos cuando se brinda asesoría al paciente, acerca de su medicación, se debe considerar aquella información que es importante que el paciente diabético retenga; por lo que cada medicamento debe ser estudiado a fondo antes de iniciar una sesión educativa, asimismo dicha sesión debe ser planificada a fin de que se cubran los puntos más importantes con respecto a la medicación, por lo que en dicha sesión deberá incluirse:

- 1) Descripción.
- 2) Régimen de dosificación.
- 3) Utilización.
- 4) Mecanismo de acción.
- 5) Efectos sobre el estilo de vida.
- 6) Conservación.
- 7) Reacciones adversas potenciales.
- 8) Interacciones medicamentosas y dietéticas potenciales.

Para que un farmacéutico pueda proporcionar un correcto asesoramiento a los pacientes diabéticos, debe conocer las diferentes respuestas a las preguntas que los pacientes pueden tener, así como ser capaz de poder proporcionar un mensaje de acuerdo con las necesidades de cada paciente con diabetes.

Los pacientes con diabetes deben aprender cómo controlar su enfermedad de por vida y el farmacéutico juega un papel crucial como educador, reforzando la que imparte el médico que los atiende. Entre los aspectos fundamentales en donde el farmacéutico puede contribuir en la promoción de la educación del paciente para el tratamiento de la diabetes se puede mencionar:

- 1) Ayudar a identificar personas que puedan tener diabetes.

2) Educar y/o asesorar en la correcta utilización de diferentes productos para el cuidado de los pacientes con diabetes.

3) Realizarse seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes.

4) Referir a los pacientes a médicos especialistas, cuando se requiera.

5) Proporcionar información en relación con el cuidado de piel, dental, oftalmológico, etc.

6) Enseñar al paciente el uso de los glucómetros, para el automonitoreo de la glucosa.

7) Estimular hábitos higiénico - dietéticos para el control de la diabetes.

8) Informar sobre las medidas para la prevención de la diabetes.

Las personas con diabetes deben de conocer y saber administrar sus tratamientos, ya sea medicamentos orales o insulina, atender las descompensaciones y modificar o promover las actitudes que favorecen el auto cuidado, como por ejemplo: utilizar ropa y zapatos apropiados, llevar el tratamiento en forma consistente (cuidar pies y visión y monitoreo de glucemias) y modificar actitudes, es decir, responsabilizarse de su cuidado. Por lo que el farmacéutico se convierte en un educador, sobre los diferentes aspectos farmacológicos y no farmacológicos en el control de la diabetes, ya que ambos aspectos son cruciales para el éxito de la terapia y por consiguiente del aumento de la calidad de vida de los pacientes.

Los farmacéuticos como educadores en diabetes, deben de identificar dos aspectos importantes para el manejo de este tipo de pacientes:

- 1) Manejo básico de la enfermedad que incluye el conocimiento y habilidades que una persona debe de adquirir cuando es

recién diagnosticada, entre lo que debe de incluir como parte de la asesoría:

- a) Identificar y tratar las emergencias diabéticas (hipoglucemia e hiperglicemia).
- b) Aprender la administración de insulina o cómo tomar los medicamentos hipoglucemiantes orales.
- c) Aprender cómo realizar las determinaciones de glucosa capilar y registro (automonitoreo).

2) Habilidades en el manejo de la diabetes en el hogar, con el fin de que el paciente tenga control de la enfermedad, así como la prevención del desarrollo de complicaciones. Dentro de las destrezas que deben de adquirir los pacientes son:

- a) Cuidados de los pies, piel y dental.
- b) Aprender a vigilar las complicaciones a largo plazo de la diabetes.

### **Manejo básico de la enfermedad**

En los pacientes diabéticos se pueden presentar dos tipos de emergencias, la hipoglucemia o choque insulínico y la hiperglucemia o coma diabético.

La hipoglucemia o choque insulínico se presenta cuando hay un exceso de insulina en el organismo, si ésto sucede reduce rápidamente el nivel glucosa en sangre y las neuronas pueden ser dañadas. La hipoglucemia puede ser causada porque la glucosa se agota con demasiada rapidez, cuando es liberada en el torrente sanguíneo con demasiada lentitud o cuando se libera demasiada insulina. Las causas en un paciente diabético pueden ser diferentes, ya sea por una administración excesiva de insulina o hipoglucemiantes orales, por ayunos, ejercicio y por factores emocionales.

La hiperglucemia o coma diabético se presenta cuando hay un exceso de glucosa y muy poca insulina en la sangre y las células del organismo no reciben la nutrición adecuada. La hiperglucemia puede ser causada por comer demasiados carbohidratos o azúcares, no tomar los medicamentos, por estrés y por infecciones.

Los signos y síntomas de la hipoglucemia son:

- a) Respiración rápida.
- b) Pulso acelerado.
- c) Desvanecimiento.
- d) Debilidad.
- e) Cambio en el nivel de la conciencia.
- f) Manos o pies dormidos.
- g) Hambre.

En el caso de la hiperglucemia se desarrolla más lentamente que el choque insulínico, a veces puede tardar días. Los signos y síntomas incluyen:

- a) Somnolencia.
- b) Confusión.
- c) Respiración rápida y profunda.
- d) Sed.
- e) Deshidratación.
- f) Fiebre.
- g) Cambios en el nivel de conciencia.
- h) Aliento peculiar con olor dulce o a frutas.

En caso que el paciente esté consciente, es importante preguntarle si ha comido y si ha recibido su medicación, porque en caso que haya comido y no se haya tomado su medicamento puede estar presentando una hiperglucemia, mientras una persona que no haya comido pudiera tener una hipoglucemia.



## Primeros auxilios

En caso de una emergencia diabética, es importante que los paciente sepan diferenciar los signos y síntomas de un choque insulínico y de un coma diabético. Por lo que es importante que el paciente diabético o familiares, comprendan qué hacer en caso de una emergencia. Como en el caso de choque insulínico es una emergencia que puede solucionarse con una respuesta rápida, si el paciente está consciente debe de dársele urgentemente azúcar ya sea un caramelo, jugo o fruta. Esto ayudará rápidamente si el paciente tienen un choque insulínico y no empeorará al paciente en caso que sea un coma diabético.

Si la persona está inconsciente es importante verificar que está respirando, chequear su pulso y llamar inmediatamente a un servicio de emergencia para su traslado rápido al hospital. Un paciente en coma diabético o hiperglucemia, debe de ser llevado de inmediato al hospital y necesita que se le administre de inmediato su medicación con hipoglucemiantes.

## Manejo farmacológico

Los medicamentos que pueden utilizarse para el control de la diabetes tipo 2 son sulfonilureas, biguanidas, insulinas o las combinaciones de estos medicamentos. Asimismo, se podrán utilizar los inhibidores de la  $\alpha$  - glucosidasa, tiazolidinedionas, glinidas, incretinas e inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa (DPP - 4) o gliptinas y otros que en su momento apruebe la Secretaría de Salud, conforme a las Guías de tratamiento farmacológico para el control de la diabetes; o al uso de insulinas en el tratamiento de la diabetes tipo 1 y 2 y a la Guía de recomendaciones para la promoción de la salud, prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la “*prediabetes*”.

Debe advertirse que en la mayoría de los

tratamientos mediante hipoglucemiantes orales, puede desarrollarse falla secundaria a mediano y a largo plazos. Las causas más frecuentes de la falla son la pérdida progresiva en la capacidad de producir insulina por la célula  $\beta$ , especialmente aquellos que promueven la producción de la hormona y la falta de adherencia al tratamiento.

## Criterios de utilización de hipoglucemiantes orales

Los hipoglucemiantes orales presentan mecanismos de acción diferentes, que inciden sobre diversos factores causantes de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. El tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 depende de varios factores que influyen sobre el fármaco a usar: progresión de la enfermedad, sensibilidad a la insulina, hipoglucemias, hiperglucemia postprandial, etc.

En el algoritmo de tratamiento para la diabetes tipo 2 consensuado entre la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, se prioriza la utilización de insulina en lugar de un tercer antidiabético oral, entre otras novedades, como la recomendación de comenzar con la modificación de los hábitos y la administración de metformina desde el principio, aunque el paciente no tenga sobrepeso, que no es lo habitual.

Aunque los criterios de utilización de hipoglucemiantes orales no son uniformes, en general se emplea un criterio escalonado, como el siguiente:

- a) Pacientes con diabetes tipo 2 en los que es insuficiente el control de la dieta y el ejercicio y presentan normopeso o ligero sobrepeso: se inicia el tratamiento con sulfonilureas; se comienza con dosis bajas, aumentándolas gradualmente con controles



semanales, hasta conseguir niveles óptimos. Actualmente puede recurrirse a las meglitinidas o iniciarse monoterapia con glitazonas.

**b)** Pacientes con diabetes tipo 2 en los que es insuficiente el control de la dieta y ejercicio y presentan sobrepeso: son candidatos al tratamiento con metformina.

**c)** Pacientes en los que la monoterapia es insuficiente: puede ensayarse el tratamiento combinado antes de iniciar la insulino terapia, utilizando fármacos con mecanismos hipoglucemiantes complementarios.

Pueden utilizarse varias combinaciones:

- Inhibidor de dipeptidilpeptidasa - 4 (DPP - 4) + metformina, tiazolidinodionas o sulfonilureas: facilitan el control glucémico en aquellos pacientes mal controlados con hipoglucemiantes orales convencionales. Tienen un riesgo bajo de hipoglucemia y escasa incidencia sobre el peso de los pacientes.
- Sulfonilurea + metformina: mecanismos de acción sinérgicos: más del 50% de los pacientes no controlados con dosis altas de sulfonilurea mejoran con la adición de metformina. La terapia combinada se debe administrar durante unos 6 meses. Si no se consiguen los objetivos deseados, se debe añadir o sustituir por insulina.
- Sulfonilurea + tiazolidinodionas: los estudios realizados demuestran una eficacia similar a la asociación anterior.
- Repaglinida + metformina: la adición de repaglinida al tratamiento con metformina es altamente eficaz en sujetos no controlados.
- Antidiabético oral + insulina (o exenatida): con este esquema se pueden

beneficiar pacientes con requerimientos no elevados de insulina. La exenatida facilita la reducción del peso de los pacientes, mientras que las insulinas tienden a incrementarlo; esto debe ser considerado en pacientes obesos o con claras tendencias al sobrepeso.

Entre las combinaciones más utilizadas:

- 1)** Insulina (o exenatida) + sulfonilurea: para que sea eficaz es imprescindible una secreción endógena de insulina. Se consigue una reducción de las dosis de insulina y de los niveles de insulina circulante. En general, con la terapia combinada se puede conseguir un mejor control que con insulina sola, pero no es tan bueno como intensificar el tratamiento de insulina.
- 2)** Insulina (o exenatida) + metformina: esta asociación puede ser eficaz en pacientes mal controlados con insulina sola, después de un fracaso con sulfonilureas. Además, la metformina no agrava la hiperinsulinemia.
- 3)** Insulina + metiglinida: existen estudios en los que se ha comprobado la eficacia de la combinación de una metiglinida con la inyección nocturna de insulina.

Pacientes con glucemias postprandiales elevadas: los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa - 4, los de las  $\alpha$  - glucosidasas y las metiglinidas son especialmente indicados en este tipo de pacientes, atendiendo a su mecanismo de acción.

### **Uso de insulina**

Ante la falla de los hipoglucemiantes orales a dosis máximas, se utilizará la insulina, la cual debe considerarse como el medicamento de primera línea, en sujetos delgados sintomáticos, con diagnóstico incierto del

tipo de diabetes, así como en diabetes durante el embarazo y en la diabetes gestacional. Al prescribir la insulina, el médico con el apoyo del equipo de salud, incluyendo al farmacéutico, debe instruir al paciente acerca de las técnicas de aplicación y los signos de hipoglucemia, además es importante resaltar los diferentes tipos de insulina que existen en el mercado.

Las insulinas disponibles en México son insulinas humanas, obtenidas por ingeniería genética; recientemente han surgido los análogos de insulina, que pueden administrar solos o combinados y la insulina en polvo para ser administrada por vía pulmonar que utiliza un dispositivo de aplicación.

Las insulinas y sus análogos se clasifican de acuerdo con su tiempo de acción en: ultrarrápida, rápida, intermedia, prolongada y premezclas.

**a)** A la **insulina regular o rápida**, se le conoce también como cristalina por su semejanza al agua, se presenta en envases de 10 mL, en donde cada mililitro contiene 100 unidades de insulina (100 UI/mL), y en cartuchos de 3 mL, en donde cada mililitro contiene 100 unidades de insulina (100 UI/mL) para la aplicación en dispositivos especiales (plumas). Por su inicio de acción, se aconseja administrar de 30 a 45 minutos antes de los alimentos.

**b)** Entre las **insulinas de acción intermedia** se encuentran la insulina NPH y la lenta. La insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) se forma por la adición de protamina a la insulina cristalina en cierta proporción. En la insulina lenta (L), se le ha agregado zinc a la insulina cristalina. Estas modificaciones retardan la absorción y duración de su efecto. Su aspecto es turbio, lechoso y para su aplicación se

necesita homogeneizar la solución (rotando el frasco entre las manos) para disolver los cristales de insulina que se precipitan normalmente. Se presentan también en frascos de 10 mL, en donde cada mililitro contiene 100 unidades de insulina (100 UI/mL), y cartuchos de 3 mL, en donde cada mililitro contiene 100 de insulina (100 UI/mL). Por su inicio de acción se aconseja administrarlas de 30 a 45 minutos antes de los alimentos.

**c)** Las **insulinas ultrarrápidas** son análogos de insulina, las cuales se forman modificando la secuencia de aminoácidos de la molécula de insulina, al sustituir o intercambiar alguno de ellos. Estos cambios estructurales, aceleran la absorción. Se presentan en frascos de 10 mL, en donde cada mL contiene 100 unidades de insulina (100 UI/mL), y en cartucho de 3 mL, en donde cada mL contiene 100 de insulina (100 UI/mL) y su aspecto es transparente. Se aconseja administrarlas inmediatamente, antes o durante los alimentos.

**d)** **Insulinas de acción prolongada.** Insulina ultralenta y ultralarga: la insulina ultralarga es un análogo y se dispone de una presentación conocida como insulina glargina, en cuya estructura se ha modificado la secuencia de aminoácidos, además de su punto isoeléctrico, por lo que la insulina glargina no puede mezclarse con otras insulinas en la misma jeringa. Se presenta en frascos de 10 mL, en donde cada mL contiene 100 unidades de insulina (100 UI/mL) y cartucho de 3 mL, en donde cada mL contiene 100 unidades de insulina (100 UI/mL) y su aspecto es transparente. Se aconseja administrarla de 30 a 45 minutos antes de los alimentos. En el caso de insulina glargina no hay un horario establecido con relación a los alimentos, sólo se aconseja

que la hora de administración sea la misma todos los días y, en el caso de tratamiento combinado (hipoglucemiantes orales + insulina), se prefiere que se administre al acostarse. También se debe anotar que la insulina ultralenta, se encuentra actualmente en desuso. Con frecuencia, en el tratamiento de la diabetes, se necesita de la combinación de dos insulinas (ej. intermedia con rápida o prolongada con rápida). Algunos pacientes necesitan de la titulación variable de esas mezclas. Se dispone de diferentes combinaciones. Insulinas humanas premezcladas (*vr gr.* 70/30): Esta presentación, tiene 70% de insulina intermedia y 30% de insulina rápida, su efecto por tanto, es dual (acción rápida para cubrir la hiperglucemia posprandial, y acción intermedia para cubrir la hiperglucemia del resto del día). La premezcla asegura la precisión de la dosis. Se aconseja administrarlas de 30 a 45 minutos antes de los alimentos. Se presenta en frasco de 10 mL, en donde cada mL contiene 100 unidades de insulina (70 unidades de NPH y 30 unidades de insulina rápida), y en cartuchos de 3 mL, en donde cada mL contiene 100 unidades de insulina en la misma proporción antes descrita.

**e)** Análogos de **insulina premezcladas** (ej. 75/25, 70/30): Similares a las anteriores, con ventajas en su aplicación clínica. Se registran menos hipoglucemias, se pueden administrar junto con los alimentos o inclusive al final de los mismos, además su pico de acción es más fisiológico y rápido, controlando mejor el pico de glucemia posprandial. Se aplican inmediatamente antes del alimento, una, dos o hasta tres veces al día. La mezcla de 75/25 se presenta en frasco de 10 mL, en donde cada mL contiene 100 unidades de insulina (75

unidades de insulina lispro - protamina, de acción intermedia y 25 unidades de análogo de insulina ultrarrápida), y en cartuchos de 3 mL, en donde cada mL contiene 100 unidades de insulina en la misma proporción antes descrita. La mezcla 70/30 se presenta en pluma desechable de 3 mL, conteniendo 100 UI/mL (30 unidades de insulina aspart y 70 unidades de insulina aspart - protamina).

**f)** La **insulina inhalada** es una insulina de acción ultrarrápida, con inicio de acción en los primeros 15 minutos posterior a su administración, efecto máximo entre 120 y 140 minutos y una duración similar a la insulina regular subcutánea. Se considera por tanto una insulina ideal para uso prandial. Se presenta en sobres metálicos color verde de 1 mg (3U) y 3 mg (8U) en sobres de color azul. Se absorbe más rápidamente que la insulina subcutánea (SC) inyectada, con un pico similar a la insulina de acción rápida, como se refleja en el cambio respecto del nivel basal de insulina sobre el tiempo. Consistente con este pico temprano, el efecto sobre la reducción de los niveles de glucosa es mayor y ocurre tempranamente en comparación con la insulina SC. Su distribución sistémica es aprox. 360 minutos (6 horas) comparable con insulina SC.

### Variabilidad en el tiempo de acción de las insulinas

En el inicio de acción de las insulinas, el efecto máximo y la duración presentan con frecuencia variabilidad hasta de 25% en su magnitud para un mismo sujeto y hasta de 50% entre diferentes sujetos, que se manifiesta en las dificultades para mantener un buen control.

La variabilidad en el tiempo de acción de las insulinas depende de varios factores:

- a) Tiempo de aplicación: para lograr el control de la glucosa pre y posprandial, deberá seleccionarse la insulina adecuada, de acuerdo con sus características y aplicarse con el tiempo apropiado.
- b) Sitio de administración: la aplicación en el brazo y pared abdominal son los sitios de preferencia por su absorción más rápida y homogénea.
- c) La disolución de los cristales de la insulina intermedia NPH puede ser insuficiente y modificar su acción.
- d) El ejercicio favorece una absorción más rápida, sobre todo en las extremidades.
- e) Dosis administrada: cuanto mayor es la dosis administrada de cualquier tipo de insulina, la relación volumen - superficie de difusión es menor. A mayor dosis mayor es la duración de acción, a excepción de la insulina glargina.
- f) Profundidad de la inyección: dentro del tejido celular subcutáneo es más lenta que en inmediatamente debajo de la piel (intradérmica).
- g) Temperatura de la insulina: la degradación depende de la temperatura. Cuando se almacena a temperatura ambiente mayor de 30 °C, la degradación es mayor que cuando está a temperatura ambiente. Si los viales se encuentran a más de 30 °C o se exponen a la luz solar, su efecto disminuye o incluso se llega a perder.
- h) Niveles de glucosa: a mayor nivel de glucosa, más tardío es el efecto máximo de la insulina.
- i) Padecimientos asociados: sepsis, fiebre, estado de choque, deshidratación, etcétera, pueden modificar el tiempo de acción de la insulina.
- j) La absorción y acción de la insulina inhalada en polvo puede modificarse en el fumador activo, en el fumador pasivo

con más de 4 horas de exposición, en las personas con enfermedades pulmonares, entre otros.

### **Almacenamiento de la insulina**

Los frascos o cartuchos de insulina en uso pueden conservarse a temperatura ambiente, siempre y cuando no pase de 30 °C y no se expongan al sol. Si se conserva en refrigeración, se requiere de una temperatura de 2 a 8 °C sin permitir que se congelen. Deben de sacarse del refrigerador y permitir que alcancen la temperatura ambiente antes de su aplicación. Se recomienda seguir las instrucciones de cada laboratorio y revisar la apariencia física de la insulina, previo a su aplicación.

La presentación de la insulina inhalada en polvo es en empaques de aluminio (blister). No debe refrigerarse, ni congelarse, se recomienda mantenerla en lugares que no generen humedad, los empaques cerrados permanecen estables a temperatura ambiente hasta por 2 años.

### **Administración de la insulina**

#### **1) Dispositivos para la aplicación de insulina**

- a) Frascos o viales, jeringas y agujas: la insulina puede encontrarse disponible en frascos o viales, y en condición normal se aplica en el tejido subcutáneo por medio de una jeringa con escala en unidades. Es recomendable utilizar las jeringas con aguja integrada. Existen diferentes tipos de jeringa para insulina, cada una diseñada para cubrir las necesidades específicas de cada paciente. Es importante que se elija la jeringa de acuerdo al volumen de insulina a inyectar, ya que resulta más fácil medir

las dosis con precisión con una jeringa para pequeñas cantidades, que con una para cantidades mayores. Actualmente las jeringas disponibles son de 0.25, 0.3, 0.5 y de 1 mililitro.

Así se tiene que:

- b) Las jeringas de 0.25 mL están graduadas para contener 25 unidades de insulina por mililitro (25 UI/mL): graduación de media en media unidad.
- c) Las jeringas de 0.3 mL están graduadas para contener 30 unidades de insulina por mililitro (30 UI/mL): graduación de media en media unidad.
- d) Las jeringas de 0.5 mL están graduadas para contener 50 unidades de insulina por mililitro (50 UI/mL): graduación de una en una unidad.
- e) Las jeringas de 1 mL están graduadas para contener 100 unidades de insulina por mililitro (100 UI/mL): graduación de 2 en 2 unidades, éstas son las jeringas más ampliamente utilizadas.

También es importante considerar la longitud de la aguja, que es la distancia que hay desde la punta de la aguja a la parte superior del pabellón y se mide en milímetros. Actualmente existen dos diferentes largos de aguja: de 8 y 13 mm.

#### **i) Plumas, cartuchos y agujas:**

Se dispone de varios dispositivos parecidos a un bolígrafo, por lo que se han denominado plumas, así como cartuchos que contienen insulina que puede ser aplicada por vía subcutánea a través de una aguja. Las plumas mejoran la precisión de administrar la insulina, por lo que los pacientes se ven beneficiados con el uso de estos sistemas, pero sobre todo los adultos

mayores y los que presentan deterioro visual, neurológico o ambos.

Existen dos tipos de plumas: las recargables o durables (se llaman así porque se puede cambiar el cartucho de insulina) y las desechables (la pluma y el cartucho están integrados y ambos se desechan cuando se termina la insulina).

Estos dispositivos cuentan con un mecanismo de dosificación mediante una perilla rotatoria, con intervalos de 0.5, 1.0 y 2.0 unidades, dependiendo del modelo. En cada giro de la perilla se escucha un «clic» que indica la dosis. Tienen una ventana con números amplificados, para corroborar la cantidad de unidades que se han cargado y son particularmente favorables para personas con deficiencia visual o en el caso de que no comprendan la utilización de las jeringas, resulta sumamente cómodo y discreto. Las agujas que usan las plumas son de una longitud más corta (6 y 8 mm) y de calibre más delgado.

#### **ii) Microinfusora de insulina:**

La bomba de infusión o microinfusora de insulina es un dispositivo de tamaño aproximado al de una caja grande de cerillos, posee un motor accionado eléctricamente con pilas y un reservorio para insulina humana o análoga. De la bomba se desprende un catéter de plástico terminado en una aguja que se inserta en el tejido celular subcutáneo de la pared abdominal.

Las bombas de infusión suministran la hormona continuamente, de una manera semejante al aporte fisiológico normal.

## 2) Técnicas de inyección

Una buena técnica de inyección es tan importante como el tratamiento farmacológico. Normalmente la insulina se inyecta en el tejido subcutáneo. Una de las medidas que se pueden adoptar para evitar las inyecciones intramusculares es la de hacer un pellizco para inyectarse en él. Un pellizco correcto es el que se realiza con los dedos índice, medio y pulgar, tomando la dermis y el tejido subcutáneo sin tocar el músculo. Todas las inyecciones con pellizco pueden hacerse indistintamente en un ángulo de 45 ó 90 grados, dependiendo de la preferencia de cada persona. No se debe soltar el pellizco antes de haber retirado la aguja, ya que podría producirse una inyección intramuscular.

Se recomienda que todas las inyecciones sin pellizco sean dadas en un ángulo de 45 grados, a no ser que se inyecte en los glúteos, ya que en este caso puede inyectarse a 90 grados.

## 3) Selección y rotación del sitio de inyección

Es conveniente aplicar la insulina en forma rotativa en los muslos, brazos, abdomen y glúteos, con lo cual se logra un descanso armónico y temporal de cada región, evitando alteraciones locales. El conocimiento de las zonas de inyección y de cómo rotarlas permitirá al paciente realizar inyecciones más seguras, cómodas y eficaces. Cada zona tiene una absorción distinta y para poder predecir el efecto de una dosis de insulina, se debe utilizar la misma zona de inyección cada día a la misma hora.

## 4) Extracción de insulina y técnica de mezclado

Antes de la extracción de la insulina se debe verificar el frasco, la marca y el tipo

de insulina apropiado. Se debe asegurar que la fecha de caducidad en el frasco de insulina no haya vencido. Una vez que un frasco o vial de insulina ha sido abierto, debe ser utilizado preferentemente durante los 30 días siguientes.

Antes de la extracción de la insulina, se debe mezclar ya que es esencial para favorecer la disolución de los cristales de insulina y homogeneizar perfectamente la insulina, ya que de no realizarse este proceso, en las insulinas turbias o lechosas la dosis de insulina administrada puede variar significativamente.

## Ventajas y desventajas de los diferentes sistemas de administración de insulina

Los sistemas para la administración de insulina que ya se mencionaron con anterioridad son los siguientes:

- a) Jeringas para insulina U-100 (0.3, 0.5 y 1 mL).
- b) Plumas (dispositivos de administración recargables).
- c) Plumas (dispositivos de administración desechables).
- d) Inhaladores para insulina.
- e) Microinfusoras para administrar insulina subcutánea continuamente.

## Ventajas de los sistemas de administración de insulina

Jeringas para insulina U-100:

- a) Bajo costo.
- b) Disponibilidad en todo el país.
- c) Aplicación de dosis variables y hasta 100 U.I.
- d) Factibilidad de mezclar insulina prandial y basal de forma individualizada.



## Plumas de administración recargables

- a) Facilidad y exactitud para dosificar las unidades prescritas (hasta en intervalos de 0.5 unidades).
- b) Permite también la dosificación de insulina por conteo de carbohidratos ingeridos para facilitar un esquema de control intensivo.
- c) Comodidad para el paciente, al facilitar la transportación y administración de insulina.
- d) Agujas de menor calibre y longitud que disminuyen el traumatismo de la inyección.
- e) Flexibilidad en el horario de alimentación por su fácil transportación y uso.
- f) Menor costo que las plumas desechables.
- g) En las premezclas se evita la contaminación.
- h) Si los cartuchos de 300 unidades de insulina son consumidos antes de 28 días, la insulina puede durar sin refrigeración, lo que evitaría la pérdida del efecto biológico por exposición a la luz y al calor.
- i) Mejoran el apego al tratamiento.
- j) Mejoran calidad de vida.

## Plumas desechables

- a) Facilidad y exactitud para dosificar las unidades prescritas.
- b) Permite la dosificación de insulina por conteo de carbohidratos ingeridos para facilitar un esquema de control intensivo.
- c) No requieren recargar el dispositivo, por lo que son más sencillas para usar.
- d) Comodidad para el paciente al facilitar la transportación de insulina.
- e) Flexibilidad en el horario de alimentación por su fácil transportación y uso.
- f) Agujas de menor calibre y longitud que

disminuyen el traumatismo de la inyección.  
g) En las premezclas se evita la contaminación.

h) Si los cartuchos de 300 unidades de insulina son consumidos antes de 28 días, la insulina puede durar sin refrigeración, lo que evitaría la pérdida del efecto biológico por exposición a la luz y al calor.

i) Facilidad de capacitar (para enseñar) su manejo a los pacientes.

## Inhaladores para insulina

- a) Se evita la inyección de insulina, lo que facilita el apego al tratamiento.
- b) Facilidad para dosificar la insulina.
- c) Comodidad para el paciente al facilitar la transportación de insulina.
- d) Flexibilidad en el horario de alimentación.
- e) Disminuye el riesgo de contaminación de la insulina.
- f) En el caso de los inhaladores que usan polvo de insulina facilita el almacenamiento de la misma, ya que no requiere de refrigeración.
- g) Se administra en dosis de 1 mg (aproximadamente corresponde a 3 unidades de insulina) y 3 mg (aproximadamente corresponde a 8 de insulina).
- h) No se absorbe el 100% de la insulina que se administra, por lo que la dosificación mencionada ya toma en cuenta esta pérdida.

## Microinfusoras para insulina subcutánea (bombas de infusión)

- a) Flexibilidad en los horarios de alimentación.
- b) Permite la dosificación de insulina por conteo de carbohidratos ingeridos, para facilitar un esquema de control intensivo.

- c) El catéter se inserta cada 3-4 días, lo cual facilita el apego.
- d) Permite usar dosis extra de insulina para la corrección de hiperglucemia sin necesidad de una nueva inyección.
- e) Requiere monitoreo más frecuente de la glucemia.
- f) Los pacientes requieren una alta motivación y buen entrenamiento.

### **Desventajas de los sistemas de administración de insulina**

- a) Las plumas de administraciones recargables, desechables, inhaladores, microinfusores, no están incluidos en el cuadro básico del sector salud y no se proporcionan por las instituciones.
- b) Accesibilidad limitada.
- c) No son intercambiables para las diferentes marcas y clases de insulinas.
- d) Requieren de mayor capacitación para su empleo y mantenimiento (distinguiéndose las plumas desechables que son fáciles de manejar y no requieren mantenimiento).
- e) De los inhaladores aún falta experiencia en su manejo.

### **Información al paciente sobre insulina**

El requerimiento de insulina es absolutamente individual y variable, cada paciente diabético debe de ser informado por parte del médico, acerca del tipo de insulina que necesita y de las instrucciones especiales para controlar la diabetes, indicándole el número de inyecciones, la dosis y el horario.

El farmacéutico debe educar también acerca de la manera de preparar las mezclas de insulinas y de la forma correcta de inyectarse.

El paciente debe de llevar un registro del sitio de inyección ya que éste, debe de rotarse para evitar distrofia muscular.

Es importante que el paciente no cambie de insulina que está usando, sin consultar a su médico.

Como la insulina es una proteína termolábil, la conservación de la misma es muy importante, debe almacenarse en refrigeración, pero no debe congelarse.

La inyección de insulina fría es más dolorosa, por lo que se recomienda dejar que adquiera la temperatura ambiente, antes de inyectarse.

El farmacéutico debe de asegurarse que el paciente conoce la manera correcta de inyectarse. El procedimiento siguiente es el recomendado:

- i) Después de preparar correctamente la dosis de insulina, verificar en el registro el sitio de la inyección anterior para no repetirlo.
- ii) Limpiar con alcohol el sitio de inyección.
- iii) Tomar con una mano un pliegue de piel y con la otra mano agarrar la jeringa como lápiz, colocar la aguja sobre la piel con el borde biselado hacia arriba, empujar rápidamente la aguja a través del pliegue de piel en un ángulo de 45 a 90° dependiendo del grado de obesidad.
- iv) Antes de inyectar la insulina, se debe de aspirar ligeramente para asegurar que no se ha penetrado un vaso sanguíneo. Si ese es el caso aparecerá sangre en la jeringa, sacar la aguja y comenzar de nuevo el procedimiento en otro sitio de inyección.
- v) Inyectar la insulina, sacar la aguja rápidamente y presionar el sitio de inyección con el algodón humedecido con alcohol.
- vi) Desechar la aguja y la jeringa de manera que no pueda ser utilizada para otros fines y que no represente peligro para las personas que recojan la basura.
- vii) Anotar el sitio de inyección.

### **Determinación de glucosa capilar y registro (automonitoreo)**

El automonitoreo, se refiere a cuando por medio de un dispositivo portátil (glucómetro) se realiza una determinación de la glucosa en sangre. El glucómetro tradicional viene con tiras reactivas, pequeñas agujas (lancetas) y un diario o libreta, en donde el paciente podrá registrar dichas mediciones. En el mercado hay diferentes tipos de glucómetros, pero en general todos funcionan de la misma forma. Por lo que se debe de adiestrar al paciente, en cómo debe de realizar el examen en su casa, por lo que es necesario informar:

#### **Forma en que se realiza el examen**

El paciente debe de limpiar con un algodón con alcohol, el dedo que se va a punzar, esperar a que la piel seque completamente, posteriormente se debe de punzar el dedo con la lanceta y colocar una gota de sangre sobre la tira reactiva, el glucómetro mostrará los resultados en la pantalla.

El farmacéutico debe informar al paciente, la importancia de realizar este tipo de exámenes, sobre todo que le permitirá vigilar sus niveles de glucemia en el hogar, además de ser una manera importante para el manejo de la enfermedad. Ya que le proporcionara al médico y farmacéutico, información importante del control de la glucosa, ya que permite:

- a) Conocer los patrones que le ayuden a planear comidas, actividades y la hora correcta para la toma de los medicamentos.
- b) Conocer los alimentos que afectan los niveles de glucosa.
- c) Determinar la efectividad de los medicamentos prescritos .

El automonitoreo de la glucosa, permite que el paciente pueda responder rápidamente

a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Valores normales

- a) Antes de comer : 90 a 130 mg/dL.
- b) Después de comer: menos de 180 mg/dL.

Finalmente, el paciente debe de comprender qué es la insulina, cuando se le prescriba, en cuyo caso el farmacéutico debe quitar los mitos que la población tiene sobre su uso, sobre todo debe dejar claro al paciente, que la insulina es una hormona que “controla el almacenamiento de los carbohidratos y el metabolismo de los carbohidratos, proteínas. así como de grasas y que por consiguiente ayuda a controlar su glucosa en la sangre”.

### **Habilidades en el manejo de la diabetes en el hogar**

#### **Recomendaciones para el cuidado de los pies**

- a) Lavar los pies diariamente, resaltar el hecho que no se deben remojar.
- b) Inspeccionar los pies, con el objetivo de identificar lesiones.
- c) Hidratar los pies diariamente con cremas o aceites lubricantes.
- d) Cortar las uñas de los pies, siguiendo los bordes, redondear las esquinas con limas de cartón.
- e) Nunca cortar los callos o durezas.
- f) No utilizar productos que contengan agentes queratolíticos.
- g) Evitar las temperaturas extremas. Un paciente diabético nunca debe de aplicarse calor en los pies.
- h) Nunca caminar con los pies descalzos en áreas donde tenga riesgos de traumas en los pies tales como: cortaduras, arañazos o pinchazos.

- i) Usar zapatos apropiados.
- j) Inspeccionar diariamente los zapatos.
- k) No automedicarse cuando existan lesiones de los pies.
- l) No usar medias que aprieten.
- m) No sentarse con las piernas cruzadas.

### **Recomendaciones para el cuidado de la piel**

En los pacientes diabéticos es importante un cuidado adecuado de la piel, debido a que los niveles elevados de glucosa en sangre, aunado a los problemas circulatorios pueden llevar a problemas en la piel y esto desencadenar problemas mayores como infecciones, quemaduras, etc.

Entre los cuidados de la piel de todo el cuerpo, es importante recomendar a este tipo de pacientes:

- a) Usar protectores solares para evitar quemaduras.
- b) Evitar la exposición prolongada a los rayos solares.
- c) Usar guantes cuando se realicen labores domésticas.
- d) Bañarse diariamente, usando un jabón neutro y con agua tibia (evitar temperatura elevada).

### **Recomendaciones para el cuidado dental**

El cuidado dental de los diabéticos es importante ya que se producen muchas infecciones, si no se tienen los cuidados necesarios e incluso perder piezas dentales; por lo que se debe de instruir a los pacientes en:

- a) Los dientes deben de cepillarse varias veces al día, pero siendo imprescindibles el cepillado al levantarse y antes de dormir.
- b) Usar hilo dental todos los días, para eliminar los residuos de comida entre los dientes.

- c) Acudir periódicamente al odontólogo.

### **Recomendaciones en el cuidado de los ojos**

El cuidado de los ojos es una parte muy importante en el cuidado de la salud de un paciente diabético, ya que este tipo de pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar problemas oftalmológicos.

El paciente debe seguir las siguientes recomendaciones:

- a) Visitar al oftalmólogo una vez al año o de inmediato si presenta algún síntoma de problemas visuales.
- b) Medir periódicamente la presión arterial.

### **Medicamentos que pueden causar aumento o disminución de los niveles de glucosa**

Existen casos en que ciertos medicamentos pueden aumentar o disminuir los niveles de glucosa, por lo que el farmacéutico tiene que determinar si existe una interacción farmacológicamente potencial, que éste pudiera causar alteraciones como una hiperglucemia o hipoglucemia, por lo que es importante que éste investigue si el paciente toma otros medicamentos y si es así, cuáles son, para descartar o confirmar la posibilidad de una interacción farmacológica.

1) Medicamentos que aumentan los niveles de glucosa:

- a) Antipsicóticos.
- b) Corticosteroides.
- c) Dextrosa intravenosa.
- d) Diuréticos.
- e) Epinefrina.
- f) Estrógenos.
- g) Glucagón.
- h) Isoniazida.

- i) Litio.
- j) Fenotiazinas.
- k) Fenitoína.
- l) Salicilatos.
- m) Triamtereno.
- n) Antidepresivos tricíclicos.

2) Medicamentos que disminuyen los niveles de glucosa:

- a) Paracetamol
- b) Esteroides anabólicos.
- c) Clofibrato.
- d) Disopiramida.
- e) Gemfibrozil.
- f) Inhibidores de la monoaminooxidasa.

## Bibliografía

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* **2007**, 30, p. 4-41.
- Barquera-F, S.; Barquera, S.; García, E.; González-Villalpando, C.; Hernández-A, M.; Lonngi, G.; Morín, R.; Rivera-Dommarco, J.; Velásquez, C.; *Boletín Práctica Médica efectiva*. Diabetes mellitus. Instituto Nacional de Salud Pública. **2002**, 4, 1-4.
- Base de Datos. Micromedex. Drugdex Drug Evaluations. Enero-Marzo 2008.
- Cefalu, W.T. Evolving strategies for insulin delivery and therapy. *Drugs*. **2004**, 64, p. 1149-1161.
- Dewitt, D.E.; Dugdale, D.C. Using new insulin strategies in the outpatient treatment of diabetes. *JAMA*. **2003**, 289, 2265-2269.
- Dipiro, J.T. Talbert R.L.; Yee, G.C.; Matzke, G.R.; Wells, B.G.; Posey L.M. *Pharmacotherapy. A pathophysiologic Approach*. 4a ed., USA: Mc. Graw-Hill, 2001 pp. 1219-1232.
- Koda-Kimble, M.A. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 7ª ed., Lippincott Williams and Wilkins: USA. **2001**, pp. 48-63, 48-66.
- Kuri, M. (2007) "Uso de insulinas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2". *Rev Mex Cardiol*. 8(2):57-86.
- Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994. Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes". Secretaría de Salud, México. 2004.
- Owens, D.R.; Zinman, B.; Bolli, G.B. Insulins today and beyond. *Lancet* **2001**, 358, 739-46.
- Rivera, S.; López, M. Design, implementation and assessment of a health education service on the correct use of drugs in a pediatric Mexican hospital. *Pharmacy Practice*. **2006**, 4, 9-12.
- Rodbard, H.W.; Blonde, L.; Braithwaite, S.S.; Brett, E.M.; Cobin, R.H.; Handelsman, Y.; Hellman, R.; Jellinger, P.S.; Jovanovic, L.G.; Levy, P.; Mechanick, J.I.; Zangeneh, F.; AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract*. **2007**, 13, p. 1-68.
- Rudd, C. Enseñar y asesorar a los pacientes sobre los medicamentos, en: Ray, M.D. *Técnicas básicas para el ejercicio de la farmacia clínica*, Madrid: Ediciones Bok. España. 1991.
- Smith, D.L. Patient Education and Counseling in Practice of Pharmacy", en: Miller, DC.; Miker, WA. *The Practice of Pharmacy*, Cincinnati: Harvey Whitney Books. 1981.

---

## Ajuste de dosis de fármacos utilizados en pacientes diabéticos

---

Eva María MOLINA TRINIDAD

**L**A DIABETES es una de las enfermedades presentes en gran parte de la población mexicana. Los expertos en el estudio de esta enfermedad indican en base a las estadísticas mundiales, que existe por lo menos una tercera parte de la población mundial que sufre de los trastornos derivados de esta enfermedad. El presente capítulo se basa principalmente en la consideración en primer término del ajuste de dosis y de la personalización de las mismas en este tipo de pacientes, ya que para el control de los fármacos indicados en esta patología, es fundamental tener el conocimiento y experiencia de los profesionistas de la salud, en el tratamiento de la enfermedad mediante el manejo de regímenes de dosificación acorde a cada paciente.

### Introducción

Desde el punto de vista de la farmacocinética, con respecto al uso de los medicamentos el objetivo fundamental de la terapia, es alcanzar en sangre y tejidos, niveles estacionarios del

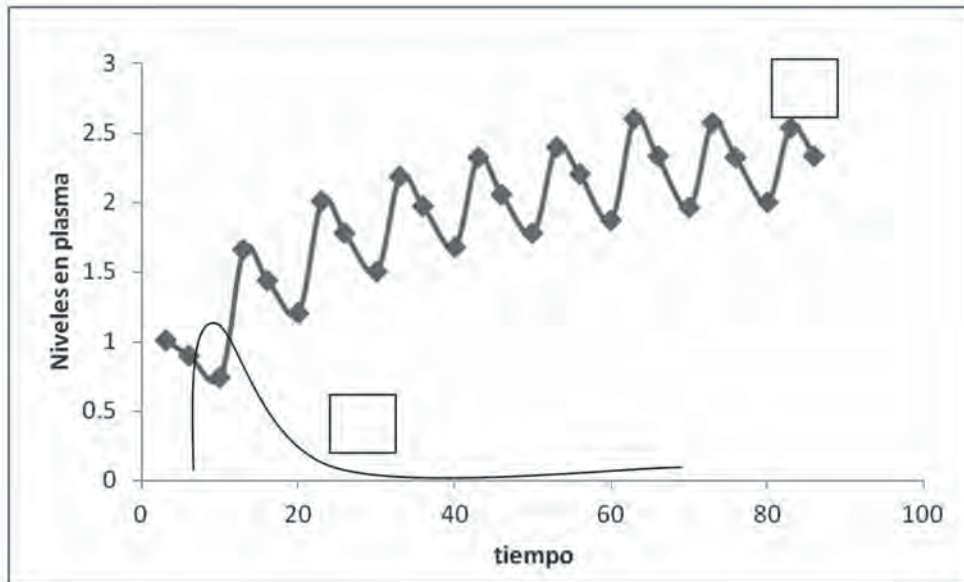
fármaco que sean eficaces y no sean tóxicos.

Los niveles estacionarios del fármaco en plasma, se caracterizan porque al observar la gráfica de niveles plasmáticos con respecto al tiempo, ésta se auto-reproduce entre dos dosis específicas, cuando se administran dos dosis de mantenimiento iguales a intervalos uniformes de tiempo. (*Figura 14-1*).

Al administrarse una dosis determinada de un fármaco, a intervalos uniformes de tiempo, la curva de concentración en plasma, suero u sangre total en función del tiempo dentro de cada intervalo de dosificación, cambiará de tal forma que el pico indicará la concentración máxima ( $C_{p_{máx}}$ ) y el valle la concentración mínima ( $C_{p_{mín}}$ ) que se incrementarán al aumentar el número de dosis, hasta llegar a un estado de equilibrio o a un estado estacionario.

Se especifica que fármacos que tienen un intervalo terapéutico estrecho, tienen que ser administrados con precaución y personalizando la dosis. En el caso de los fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes, es indispensable controlar las dosis y verificar individualmente el tratamiento a seguir para el control de dicha enfermedad.





**Figura 14-1.** Datos simulados que representan los niveles en plasma de un fármaco después de la administración de una dosis única (A) y el aumento de los niveles en plasma cuando se administran dosis iguales (B).

Debido a la gran información que existe en relación a los fármacos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad, es importante considerar aquellos que se utilizan con frecuencia y son indispensables para el tratamiento de diabetes.

### Insulina

En el páncreas de una persona diabética con diabetes tipo 1, la producción de insulina se lleva a cabo de la siguiente forma:

- 1) Una producción constante o basal, en donde el páncreas libera insulina en pequeñas cantidades durante todo el día, incluso en períodos de ayuno.
- 2) Una liberación rápida e intensa después de las comidas.

En base a lo anterior, el objetivo de administrar insulina a este tipo de pacientes, radica en considerar los dos puntos anteriores, es decir, sustituir la función del páncreas en estas condiciones.

Existen muchas variantes de insulina, pero para el tratamiento de este tipo de diabetes se considera la velocidad a la cual actúa en el sitio de acción, y en base a esta clasificación encontramos que son de acción **ultrarrápida**, **rápida**, **intermedia** y **prolongada**. En esta clasificación se pone de manifiesto el arranque o principio de acción, pico o nivel máximo de acción, y finalmente el tiempo en el cual este fármaco se mantiene activo en el organismo.

En la Tabla 14-1 se muestran las diferentes presentaciones de insulina y las consideraciones en tiempo para ser administradas:

Cuando la dosis de insulina se personaliza, se puede considerar la combinación de cualquiera de los fármacos que se presentan en la Tabla 14-1.

En la Figura 14-2 se muestra un esquema, que representa el perfil farmacocinético de las diferentes presentaciones de la insulina en función del tiempo de acción. Se puede observar que el área bajo la curva es diferente para cada presentación, por lo cual el tiempo en el cual actúe este fármaco en el organismo

se puede personalizar, considerando la administración de 24 horas

Debemos considerar siempre que la administración de insulina, en pacientes diabéticos debe de ser individualizada, considerando las características de cada paciente.

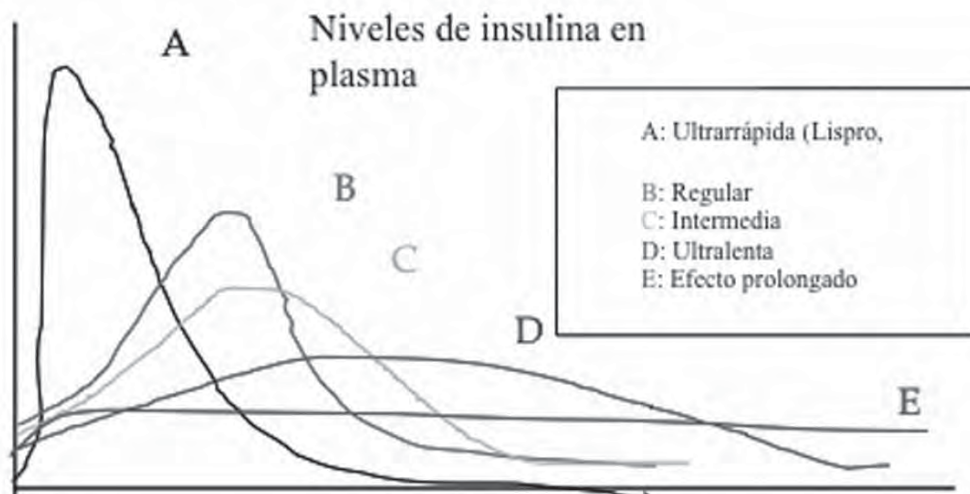
La administración de insulina en niños, puede ser efectiva y segura utilizando la vía de administración por infusión continua. Pacientes con diabetes tipo I con severa hiperglicemia y cetosis pueden iniciar una terapia que consiste en múltiples inyecciones diarias o de 3 a 4 administraciones, considerando el

80% de la dosis total de insulina administrada inicialmente y del 50 al 60% de insulina basal, con 40 a 50% de insulina administrada por bolo I.V., la dosis administrada por bolo I.V., es de 0.1 a 0.4 U por 15 g de carbohidratos con una segunda dosis de 0.25 a 1 U para pacientes que presentan concentraciones de glucosa en sangre por arriba de 200 a 250 mg por decilitro.

En principio se debe tomar en cuenta el tipo de diabetes a tratar, el tiempo de evolución con respecto a la enfermedad, el grado de resistencia a la insulina y finalmente el ajuste de dosis progresivo.

**Tabla 14-1. Clasificación de los diferentes tipos de insulina en base al tiempo en el que aparece en el organismo durante la fase de biodistribución.**

Insulina	Inicio	Máximo	Duración
Ultrarápidas: Lispro-aspart-glulisina	5-15 min	30-75 min	3-4 h
Regular: R-cristalina	30-45 min	2-3 h	4-6 h
Intermedia: Insulina humana NPH	2-4 h	8-10 h	10-14 h
Acción prolongada: Glargina-Dtermir	1.5 h	No tiene pico	24 h



**Figura 14-2. Representación esquemática de los niveles de insulina en plasma en función del tiempo.**

Indicaciones para realizar un ajuste de dosis:

**1) Diabetes tipo 1:**

Requieren por lo menos dos aplicaciones diarias de insulina y se debe administrar insulina intermedia y de acción rápida.

**2) Diabetes tipo 2.**

Se utiliza cuando los fármacos indicados para el tratamiento no son eficaces cuando son administrados por vía oral. Cuando se requiere administración única (cirugías, infecciones y hospitalización). La administración puede ser en dosis única (nocturna) la insulina se puede administrar desde una a tres dosis. Las formas farmacéuticas utilizadas, son presentaciones farmacéuticas premezcladas o en combinación con tabletas.

La insulina se puede administrar durante el embarazo y durante la lactancia. En el caso de diabetes gestacional se requieren dosis bajas y en estado de embarazo se requieren dosis mayores. (Tabla 14-2).

Los pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) y con obesidad pueden llegar a requerir dosis incluso superiores a 1 UI/kg para conseguir un control aceptable. Existe mucha variabilidad con lo que respecta a la administración de la insulina basal y la recombinada.

### **Insuficiencia renal**

En caso de insuficiencia renal, la dosis de insulina, se reducirá según las siguientes consideraciones, excepto la insulina Detemir. Se realiza el ajuste de dosis evaluando la depuración renal y la depuración de creatinina. En la siguiente Tabla 14-3 se muestran las dosis correspondientes.

### **Elección del tipo de insulina**

Es muy recomendable iniciar el tratamiento de forma gradual, comenzando con las insulinas

basales, para más adelante añadir la insulina rápida o pasar a las mezclas. Cuando con 2 dosis de insulina intermedia conseguimos controlar la glucemia preprandial y se observan picos hiperglucémicos después del desayuno y de la cena, se administra una dosis de insulina rápida, antes de desayuno y antes de la cena. Las proporciones recomendadas oscilan en 25 - 30 - 50% rápida con 50 - 70 - 75% de intermedia, respectivamente, pero evidentemente esto va a depender de la composición de la dieta del paciente y su distribución a lo largo del día.

Se recomiendan las administraciones de insulina durante los 20 a 30 minutos antes de las comidas (en el caso de los análogos ultrarrápidos este periodo se reduce de 5 a 10 minutos), considerando que los horarios de comidas deben ser estables y que se hagan tomas intermedias entre las comidas. En caso de glucemias preprandiales elevadas (> 180 mg/dL) conviene recomendar que la ingesta se realice de 45 a 60 minutos después de la inyección. Se puede aconsejar una 6ª toma a las 24 h a las personas que tardan en acostarse.

Los análogos de insulina ultrarrápidos (Insulina Lis-Pro, Aspart o Glulisina) y análogos de perfil basal (Insulina Glargina e Insulina Detemir) permiten mantener el perfil basal fisiológico de secreción de insulina endógena, sin picos significativos, lo cual da lugar a que el paciente diabético decida en qué momento quiere realizar la ingesta de sus comidas. Esto mejora la calidad de vida del paciente diabético, a la vez que produce un menor incremento de peso, con respecto al tratamiento insulínico clásico utilizando insulina NPH e insulina regular.

### **Ajuste de la dosis de insulina**

Los ajustes de dosis en el tratamiento se realizan basándose en las glucemias capilares. El número de determinaciones variará, depen-

**Tabla 14-2. Dosis de Insulina Indicados durante el embarazo y la lactancia.**

Fármaco	Diabetes 1		Diabetes 2	
	Dosis (UI/kg de peso/día)	Insulina Basal (%)	Dosis (UI/kg de peso/día)	Insulina Basal (%)
NPH o Detemir	0.4-0.6	50-60	0.3-0.5	40
Glargina	0.4-0.6	-	-	-
Bolos preprandiales de insulina rápida o análogo ultrarrápido	-	40-50	-	-

diendo de la pauta de insulinización. Existen factores que afectan el proceso de absorción de la insulina, como las modificaciones químicas y la forma cristalina en la presentación oral.

- 1) La dosis matutina de insulina intermedia se ajustará, cuando se identifica glucemia antes de la cena.
- 2) La dosis de insulina intermedia (NPH o NPL) o Detemir, administrado en la cena se administrará en base a los resultados de la glucemia basal.
- 3) La dosis de insulina Glargina, se modifica en base al comportamiento de la glucosa y en la medida de la glucemia basal del paciente.
- 4) En cuanto al ajuste de la dosis para los análogos rápidos (insulina lis-pro e insulina Aspart) se realiza a través de la observación de la glucemia en un intervalo de 1.5 - 2 hrs., post-ingesta teniendo en cuenta que el incremento o decremento, hasta encontrar la dosis adecuada debe ser de 1 - 2 U y se debe esperar al menos 3 controles en varios días para ponerlo en práctica.
- 5) En las modificaciones durante el tratamiento insulínico en los pacientes, tanto para subir como para bajar dosis, se recomienda que la administración del fármaco sea paulatina: 1 - 2 UI cada vez, y mediante la observación del efecto considerando de 2 a 3 controles. El

ajuste de dosis no es suficiente, si sólo se considera un perfil. La observación de perfiles continuos es indicativo de un buen tratamiento. Se debe considerar de 2 a 3 días al iniciar el tratamiento y en pacientes descompensados, varias semanas en ajustes rutinarios del tratamiento.

- 6) Se cambiará la dosis de una inyección al día, cada vez. Iniciar el ajuste tratando de controlar en primer lugar la glucemia basal, lenta y progresivamente, hasta la última glucemia del día.
- 7) Ante la hiperglucemia basal persistente se deben considerar dos situaciones:

- Si se está produciendo una hipoglucemia nocturna y la hiperglucemia basal se traduzca a un *efecto Somogy* (El fenómeno o efecto de Somogy o Somogyi es el efecto de rebote, producido por una dosis de insulina demasiado alta por lo que se recomienda determinar la glucemia de las 2 a 6 a.m. durante 2 o 3 días para averiguarlo y si se comprueba, habrá que reducir la dosis de insulina de antes de la cena.
- Si no existe hipoglucemia de madrugada, entonces la dosis de insulina previa a la cena será insuficiente, por lo que se aumentará la dosis de insulina de antes de la cena o se retrasará a la hora de acostarse.

- **Glucotoxicidad.** Se debe considerar que la hiperglucemia crónica produce dos situaciones adversas:

- 1) Sobre las células  $\beta$  lleva a una menor secreción de insulina ante el aumento de la glucemia.
- 2) Sobre los receptores periféricos, produce una menor respuesta de los mismos a la acción de la insulina (insulino - resistencia).

Esta glucotoxicidad desaparece progresivamente cuando se alcanzan cifras de glucemia próximas a los valores normales, donde se debe tener cuidado porque se puede presentar peligro de hipoglucemia.

En la Figura 14-3 se presenta la administración inicial de la insulina y el ajuste de dosis.

### Clorpropamida

Este fármaco está indicado para el tratamiento de diabetes tipo 2, para mejorar el control glucémico. También puede ser eficaz para controlar a ciertos pacientes que han demostrado respuesta inadecuada o *fallo primario* o *secundario* verdadero a sulfonilureas. Considerado en pacientes que requieran altas dosis o administración frecuente de otro agente hipoglucémico oral.

Se puede llevar a cabo la terapia concurrente con biguanida (fenformina, metformina), sólo para tratamiento de diabetes tipo 2 que no pueda controlarse con dieta, insulina o por dieta y con agentes sulfonilureas. Debe consultarse la información adecuada de las biguanidas, para detalles completos sobre la selección de pacientes, indicaciones, advertencias y dosificación.

En el caso de diabetes insípida los estudios son limitados, en la actualidad han demostrado

que clorpropamida es útil para tratar diabetes insípida idiopática.

### Dosis y método de administración

Al inicio del tratamiento de diabetes tipo 2, se debe recomendar la dieta como forma primaria de tratamiento. La restricción de calorías y la pérdida de peso son esenciales en el diabético obeso. El manejo dietético adecuado por sí solo, puede ser eficaz para controlar la glucosa sanguínea y los síntomas de hiperglucemia. También debe insistir en la importancia de una actividad física regular e identificar los factores de riesgo cardiovasculares para tomar medidas correctivas en caso posible.

Algunos pacientes no responden inicialmente (*fallo primario*), o gradualmente pierden su respuesta a los fármacos sulfonilureas (*fallo secundario*), incluyendo clorpropamida. De manera alterna, la clorpropamida puede ser eficaz en algunos pacientes, que no hayan respondido o hayan dejado de responder a otras sulfonilureas.

Al considerar el uso de clorpropamida en pacientes asintomáticos, se debe reconocer que el control de la glucosa sanguínea en diabetes tipo 2, no se ha establecido de manera definitiva como eficaz para impedir las complicaciones cardiovasculares o neurales a largo plazo en la diabetes.

### Régimen de dosificación

Actualmente no hay régimen de dosificación fijo para el manejo de diabetes tipo 2, con clorpropamida u otros agentes hipoglucemiantes. Se debe monitorear el fármaco de manera periódica para determinar la dosis mínima eficaz para el paciente, con el fin de detectar *fallo primario*, es decir, reducción inadecuada de glucosa sanguínea en la dosis máxima recomendada del fármaco y detectar *fallo secundario*, es decir pérdida



## AJUSTE DE DOSIS DE INSULINA

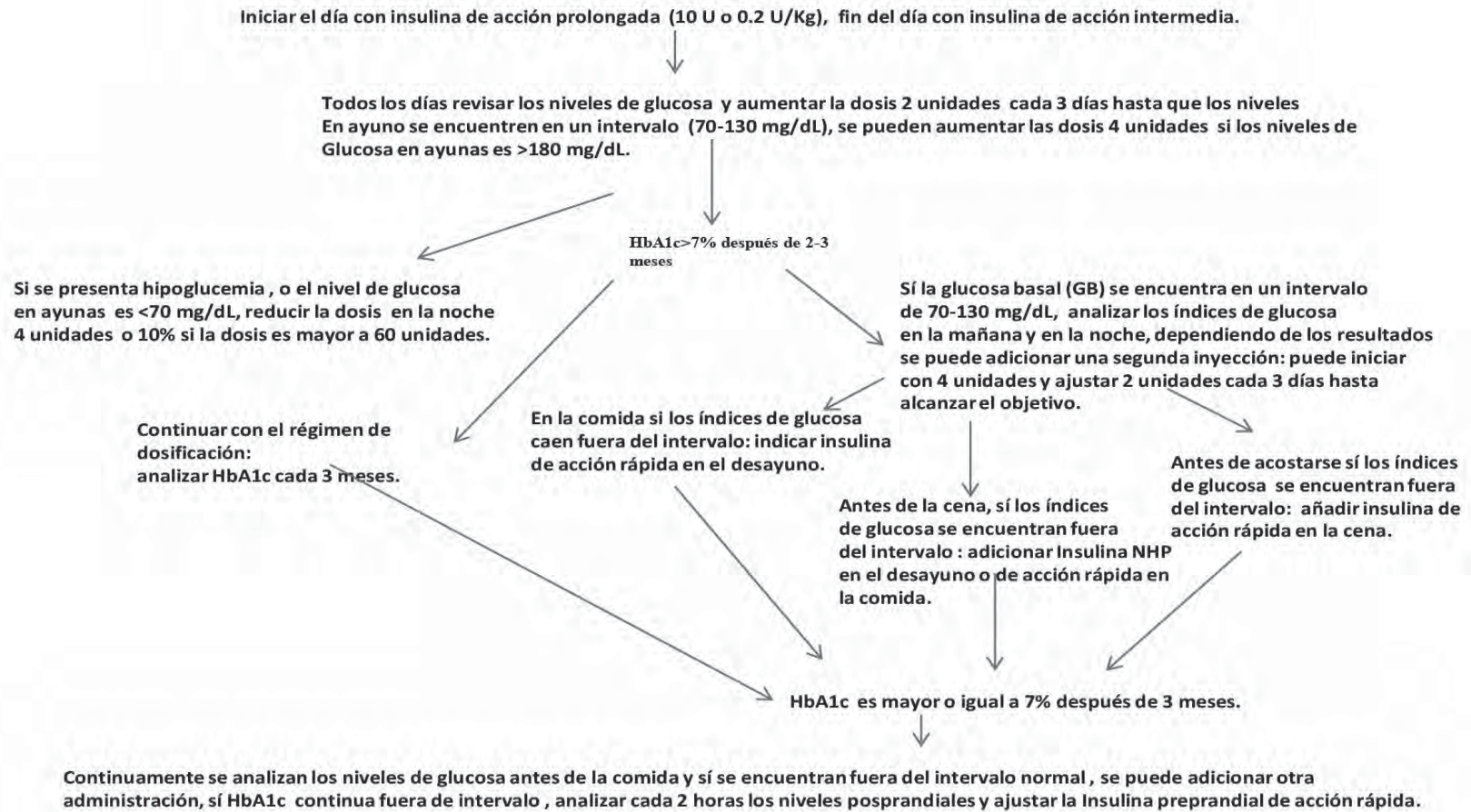


Figura 14-3. Ajuste de dosis de insulina donde la información mostrada no considera el uso de Insulinas premezcladas.



de una respuesta, debida a la reducción de glucosa sanguínea tras un periodo inicial de efectividad. Los niveles de hemoglobina glucosilada también pueden ser valiosos para monitorear la respuesta del paciente durante la terapia.

La clorpropamida a corto plazo puede ser adecuada en pacientes que generalmente se controlan bien a través de la dieta.

La dosis diaria total se aplica una sola vez por la mañana durante el desayuno. Ocasionalmente los casos de intolerancia gastrointestinal, se controlan dividiendo la dosificación diaria. **NO ES NECESARIO UNA DOSIS DE CARGA.**

Algunas recomendaciones a considerar durante el tratamiento de la diabetes es el consumo de algunas fibras en los alimentos como el alginato de sodio (algas), que da características muy parecidas a la pectina. Pequeñas dosis de este fármaco a pacientes diabéticos, permiten que los fármacos antidiabéticos se absorban bien sin provocar efectos de intolerancia gastrointestinal.

### **Terapia inicial**

La dosis recomendada en pacientes con diabetes tipo 2 estable, adultos jóvenes y con afección de leve a moderadamente severa es de 250 mg al día.

No se requiere periodo de transición en pacientes que tomen otros agentes hipoglucemiantes orales a clorpropamida. El otro agente puede discontinuarse de manera abrupta, para iniciar clorpropamida de inmediato. Al prescribir clorpropamida, es necesario tomar en cuenta su mayor potencia.

La mayoría de pacientes con diabetes tipo 2 con características estables, adultos y cuya afección se manifiesta de leve a moderada-

mente severa, que reciben insulina se les puede prescribir este fármaco en su presentación farmacéutica oral, descontinuo paulativamente su administración. En pacientes que requieran más de 40 unidades de insulina al día, la terapia con clorpropamida puede iniciarse con una reducción del 50% de insulina durante los primeros días y puede ir disminuyendo dependiendo de la respuesta.

Durante el periodo de supresión de insulina, el paciente debe automonitorear los niveles de glucosa por lo menos tres veces al día. Si los resultados son anormales, notificar al médico de inmediato. En algunos casos, puede ser aconsejable considerar la hospitalización durante el periodo de transición.

De cinco a siete días tras la terapia inicial, el nivel sanguíneo de clorpropamida alcanza una meseta. La dosificación se puede ajustar subsecuentemente de manera ascendente o descendente, con incremento en dosis superiores de 50 a 125 mg., a intervalos de tres a cinco días para lograr el control óptimo. En general son indeseables ajustes más frecuentes.

### **Terapia de mantenimiento**

La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 estable, de edad mediana y afección de moderada a severa, se controlan con aproximadamente 250 mg al día. Diferentes investigadores han observado que algunos diabéticos controlan su enfermedad con dosis cotidianas de 100 a 125 mg o inferiores, mientras que diabéticos más enfermos pueden requerir 500 mg al día para un control adecuado. Los pacientes que no respondan completamente a 500 mg al día, en general no responderán a dosis más altas y deben evitarse las dosis de mantenimiento superiores a 750 mg al día.

## **Terapia concurrente con biguanida Dosificación de clorpropamida/ metformina**

La dosificación de clorpropamida se debe mantener o incrementar a 500 mg. Si el control sigue siendo inadecuado, puede agregarse metformina, una dosis de 0.5 g dos veces al día, aumentando de 0.5 a 1.0 g de una o dos semanas, hasta un alcanzar un máximo de 3 g al día.

Si se logra un control adecuado sin efectos secundarios, debe iniciarse paulatinamente la reducción de la dosis de clorpropamida y metformina (reduciendo la dosis de un fármaco a la vez), con el fin de tratar de mantener el fármaco a concentraciones plasmáticas menores.

## **Dosificación de clorpropamida/ fenformina**

La dosificación de clorpropamida debe mantenerse o incrementarse hasta 500 mg. Si el control sigue siendo inadecuado, puede agregarse fenformina de acuerdo con las recomendaciones de dosificación que aparecen en el documento local para el producto fenformina. En ningún caso, la dosis diaria de fenformina debe ser mayor de 100 mg.

Si se logra un control adecuado sin efectos secundarios, debe iniciarse paulativamente la disminución de la dosis de clorpropamida y fenformina (disminuyendo la dosis de un fármaco a la vez) en un intento de mantener el control de la dosis del fármaco disminuyendo los niveles del fármaco en plasma.

En el tratamiento de diabetes insípida, la dosis diaria recomendada se encuentra en un intervalo de 100 - 500 mg al día para niños mayores de 12 años y para adultos. Debido al riesgo de hipoglucemia que puede desarrollarse en estos individuos, es deseable iniciar la terapia en un intervalo inferior,

ajustando gradualmente la dosis según esté indicado. Los pacientes y en particular las personas al cuidado de los niños, deben ser advertidos de la posibilidad y el tratamiento de las reacciones de hipoglucemia. En estas circunstancias, debe discontinuarse la terapia con clorpropamida y contactar al médico del paciente.

El médico debe estar consciente de la posibilidad de presentar reacciones hipoglucémicas en dichos individuos, en particular cuando una enfermedad no relacionada u otras causas reducen el consumo de alimentos. Cuando la clorpropamida deba discontinuarse temporalmente en dichos casos, debe sustituirse la terapia con la aplicación de hormona antidiurética.

El uso de este fármaco debe ser controlado en personas de edad avanzada, en pacientes de alto riesgo y en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La dosis inicial y de mantenimiento debe personalizarse para evitar reacciones de hipoglucemia, ya que se ha observado que el paciente diabético geriátrico, parece ser más sensible al efecto hipoglucémico de los sulfonilureas, por tal razón los pacientes geriátricos deberán comenzar su tratamiento con la dosis más baja de clorpropamida, en un intervalo de 100 a 125 mg al día.

El uso de éste fármaco en niños no está establecido, tampoco existen reportes de su eficacia, pero no se debe administrar en caso de presencia de cetoacidosis diabética con o sin coma, ni en diabetes tipo 1.

Por otra parte, como la clorpropamida pertenece a la clase de agentes sulfonilureas, debe controlar su uso en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD). El tratamiento de pacientes con deficiencia de G6PD con agentes sulfonilureas, puede conducir a anemia hemolítica, por lo que debe considerarse otra alternativa distinta de las sulfonilureas.

Todos los fármacos sulfonilureas incluyendo clorpropamida, pueden producir hipoglucemia severa que puede dar lugar a coma, el cual puede requerir de hospitalización. Los pacientes que experimenten hipoglucemia, deberán ser manejados con terapia adecuada con glucosa y serán monitoreados un mínimo de 24 a 48 horas.

La selección adecuada de pacientes, la dosificación y las instrucciones pueden ser importantes para evitar episodios de hipoglucemia. La ingesta regular y oportuna de carbohidratos es importante para evitar eventos de hipoglucemia, ocurridos cuando se retrasan los alimentos o si consumen alimentos insuficientes o la ingesta de carbohidratos no está balanceada.

La insuficiencia renal o hepática puede afectar la disposición de clorpropamida y también puede disminuir la capacidad gluconeogénica, aumentando el riesgo de reacción hipoglucémica severa. Los pacientes de edad avanzada debilitados o mal nutridos, y aquellos con insuficiencia adrenal o pituitaria son especialmente susceptibles, a la acción hipoglucémica de los fármacos que disminuyen los niveles de glucosa en plasma. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en personas de edad avanzada y en personas que están utilizando fármacos bloqueadores  $\beta$  - adrenérgicos. La hipoglucemia tiene más probabilidades de ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente tras ejercicio severo o prolongado, cuando se ingiere alcohol o cuando se toma más de un fármaco para disminuir los niveles de glucosa en sangre.

Debido a la prolongada vida media ( $t_{1/2}$  promedio = 36 h) de clorpropamida, los pacientes que padecen hipoglucemia durante el curso de la terapia, deben mantener la supervisión cuidadosa de la dosis del fármaco y de la alimentación por lo menos en un período de 3

a 5 días. En casos graves puede ser necesaria la hospitalización y la administración de glucosa intravenosa.

Cuando un paciente estabilizado con cualquier régimen diabético se expone a estrés como fiebre, trauma, infección o intervención quirúrgica, puede descontrolarse. En estas ocasiones, puede ser necesario discontinuar la clorpropamida y administrar insulina.

La eficacia de cualquier fármaco hipoglucemiante oral, incluyendo clorpropamida, para disminuir la glucosa sanguínea hasta el nivel plasmático deseado, disminuye en función del tiempo en varios pacientes, lo cual puede deberse a la progresión de la severidad de la diabetes o la reducción de la respuesta al fármaco. Este fenómeno se conoce como **fallo secundario** para diferenciarlo del **fallo primario**, en el cual el fármaco es ineficaz en el paciente individual, cuando se le aplica por primera vez. Debe evaluarse el ajuste de dosis y la adherencia a la dieta antes de clasificar al paciente como **fallo secundario**.

Para llevar un buen manejo o control de la glucosa sanguínea, debe monitorearla periódicamente; debe medirse la hemoglobina glucosilada y evaluar las metas según las normas de cuidado actuales.

Los pacientes deben ser informados de los riesgos y ventajas potenciales de clorpropamida y otras modalidades alternas de terapia. También deben ser informados sobre la importancia de considerar las instrucciones dietéticas, así como la participación activa en un programa regular de ejercicios y al control rutinario de la glucosa sanguínea.

Los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento y las afecciones que predisponen a su desarrollo deberán ser explicados a los pacientes y miembros responsables de la familia. También debe explicarse el **fallo primario** y el **fallo secundario**.

Se deben dar instrucciones a los pacientes para contactar a su médico con prontitud en caso de experimentar síntomas de hipoglucemia u otras reacciones adversas. Es complejo manifestar las complicaciones relacionadas con esta enfermedad, que incluyen enfermedades microvasculares de ojos y riñones y la presencia de neuropatías consecuencias de la hiperglucemia o de enfermedades metabólicas. Si se controla la hiperglicemia se limita el riesgo y desarrollo de retinopatías, nefropatías y neuropatías en pacientes no dependientes de insulina, además es importante el control de peso, realización

de ejercicio y la administración de fármacos para el control de la enfermedad.

Las interacciones farmacológicas de la clorpropamida con otros fármacos se muestran en la Figura 14-5.

La presencia de inmunosupresores influye en la determinación de glucosa en sangre, fármacos como el tacrolimus (492 - 307 mg/día) con metmorfin (1982 - 756 mg) disminuyen los inhibidores de calcineurina. Por tal razón es recomendable tener un estricto control, en el uso de inmunosupresores en pacientes diabéticos.

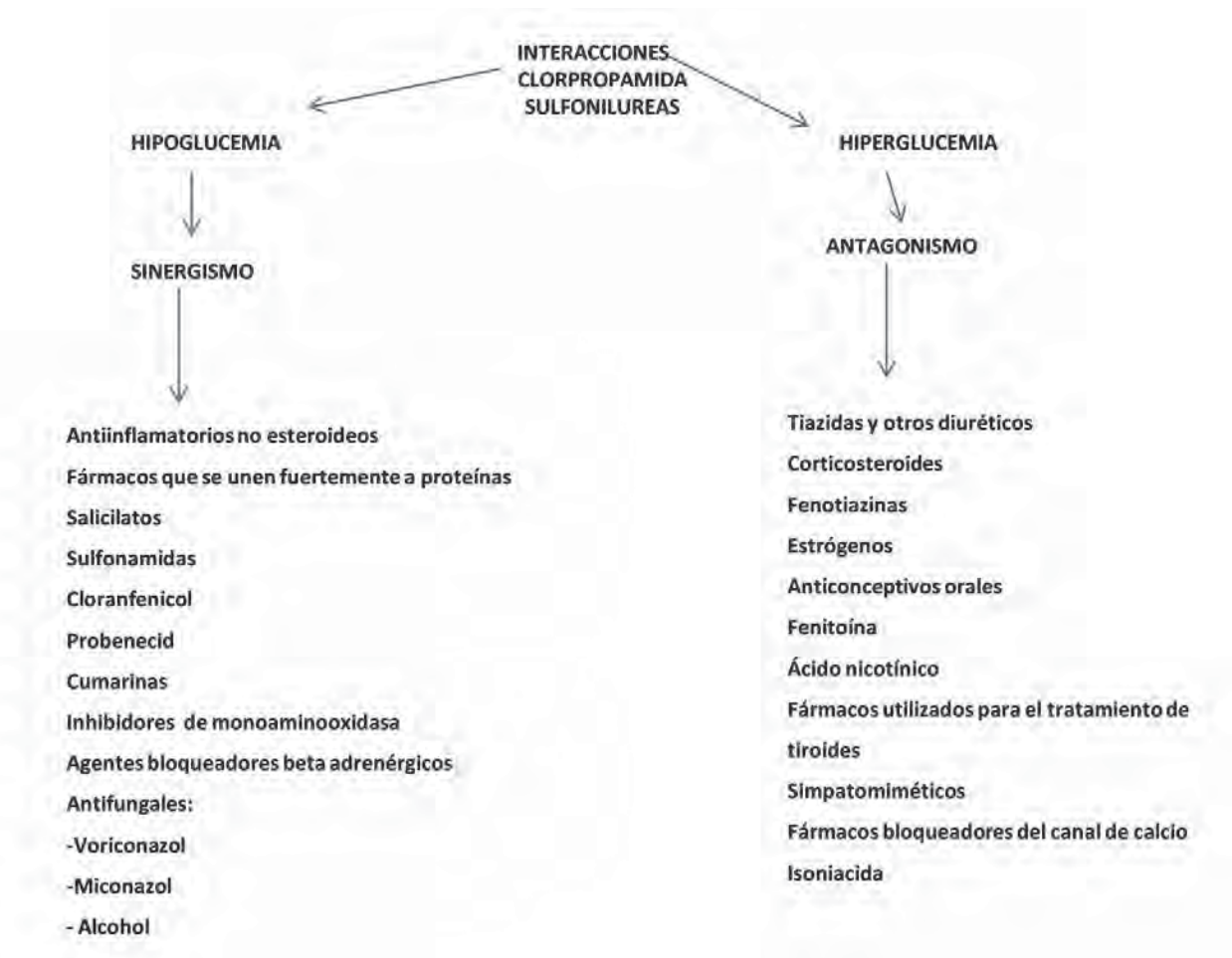


Figura 14-5. Interacciones farmacológicas que puede presentar el fármaco clorpropamida y las sulfonilureas en el tratamiento de la diabetes.

En el embarazo se desconoce si la clorpropamida puede provocar daño fetal, al ser administrado a una paciente en condiciones de embarazo o afectar la capacidad de reproducción. Así que la clorpropamida sólo debe indicarse a una paciente en estas condiciones, si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para la paciente y el feto.

Como la experiencia profesional indica que los niveles anormales de glucosa sanguínea durante el embarazo se asocian con mayor incidencia de anomalías congénitas, muchos expertos recomiendan que se utilice insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa sanguínea tan cerca de la normal como sea posible.

Se ha reportado hipoglucemia severa prolongada (de 4 a 10 días) en neonatos de madres que estaban recibiendo un derivado de las sulfonilureas en el momento del parto. Esto se ha reportado con mayor frecuencia con fármacos que presentan vida media prolongada. Si se utiliza clorpropamida durante el embarazo, deberá discontinuarse por lo menos un mes antes de la fecha esperada para el parto y se considerarán otras terapias para mantener los niveles de glucosa sanguínea tan cerca a los niveles normales como sea posible.

En el caso de la lactancia no se recomienda el uso de este fármaco.

Este fármaco debe ser controlado durante su administración ya que, se ha demostrado que como otras sulfonilureas, algunos efectos secundarios asociados con hipersensibilidad podrían ser severos y se han reportado muertes en algunos casos.

## Dosis

Los síntomas leves de hipoglucemia sin pérdida de la conciencia u observaciones neurológicas, deberán ser tratados con glucosa

oral y ajustar la dosis del fármaco y/o los patrones alimenticios. El monitoreo cercano debe continuarse hasta que el médico esté seguro de que el paciente está fuera de peligro. Las reacciones hipoglucémicas severas que incluyen coma, convulsiones u otra afección neurológica, son poco frecuentes, sin embargo, constituyen urgencias médicas que requieren de hospitalización inmediata. Si se diagnóstica o sospecha coma hipoglucémico, el paciente debe recibir por vía intravenosa solución concentrada de glucosa (al 50%), la cual debe ir seguida por una infusión I.V. continua de una solución más diluida de glucosa (al 10%) a la velocidad que mantenga la glucosa sanguínea a un nivel superior a 100 mg/dL. El paciente será monitoreado en un periodo de 24 a 48 horas, ya que puede ocurrir hipoglucemia tras recuperación clínica aparente.

## Mecanismo de acción

No se conoce bien el mecanismo de acción, pero se cree que su modo de acción hace referencia a la estimulación de la síntesis y liberación de insulina endógena, efecto que depende de las células  $\beta$  funcionales en el páncreas. Los efectos extra pancreáticos podrían desempeñar un papel importante en el mecanismo de acción de las sulfonilureas orales.

Se tiene evidencia de que la mejoría en el funcionamiento de células  $\beta$  pancreáticas, con mejoría subsecuente en tolerancia a la glucosa, puede ocurrir tras la administración prolongada de clorpropamida. En consecuencia, en individuos con diabetes tipo 2 asintomática, que se manifiesta principalmente por tolerancia anormal a la glucosa, el uso continuo de clorpropamida podría dar lugar a la “normalización” de su tolerancia a la glucosa.

La potencia de clorpropamida es aproxima-



damente seis veces la de tolbutamida. Algunos resultados experimentales sugieren, que este aumento de eficacia puede ser el resultado de una eliminación más lenta.

### Farmacocinética

La clorpropamida se absorbe rápidamente en el estómago. Una hora después de una dosis única por vía oral, es fácilmente detectable en sangre, y alcanza su concentración máxima en un tiempo de 2 a 4 horas. En humanos se biotransforma en hígado, y se excreta en la orina como fármaco inalterado y en forma de metabolitos hidroxilados o hidrolizados. La vida media biológica de clorpropamida es en promedio de 36 horas, pero a las 96 horas, del 80 al 90% de la dosis oral única se excreta en orina. Sin embargo, la administración a largo plazo de dosis terapéuticas, no da lugar al fenómeno de acumulación, ya que la absorción y excreción del fármaco se mantienen de 5 a 7 días de iniciada la terapia. La clorpropamida ejerce un efecto hipoglucémico en sujetos saludables en una hora, el cual alcanza un máximo de 3 a 6 horas y persiste por lo menos 24 horas.

Se han efectuado estudios de toxicidad crónica en perros y ratas. Los perros tratados durante 6, 13 o 20 meses con dosis de clorpropamida mayores de 20 veces la dosis en humanos, no presentan ninguna anomalía histológica o patológica. El tratamiento con 100 mg/kg de clorpropamida por 20 meses en perros, no presentó cambios histopatológicos en el hígado. Las ratas tratadas con terapia continua con clorpropamida de 6 a 12 meses demostraron grados variables de supresión de espermatogénesis, a dosis elevadas (hasta 125 mg/kg). El grado de supresión siguió al de retraso de crecimiento asociado con la administración de altas dosis de clorpropamida

en ratas. Las pruebas preclínicas han determinado la LD<sub>50</sub> oral en ratones de 1,675 mg/kg, en perros de 800 mg/kg y en ratas de 2,390 mg/kg.

### Terapia alternativa para el tratamiento de diabetes

Estudios relacionados con el tratamiento de ratas diabéticas consideran el uso de extractos etanólicos (*Averrhoa Bilimbi*) con dosis de metformina (500 mg/kg de peso) en Singapur. Los investigadores indican que el extracto no afecta los niveles de colesterol total ni las concentraciones del colesterol LDL, pero disminuyen de forma significativa los niveles en la peroxidación lipídica. Lo anterior forma parte del tratamiento de terapias alternativas con plantas medicinales.

Otro tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2, consiste en el uso de *Plantago Psyllium* (5 g/kg de peso) en pacientes sometidos a dieta a los cuales se les midieron los niveles de glucosa y de lípidos. El extracto se administraba tres veces al día. Se observó buena tolerancia y no presentó efectos tóxicos. Los niveles del extracto en plasma indican que reduce los niveles de glucosa en sangre y de lípidos como las concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y los niveles de triacilglicéridos.

Por otra parte un factor importante, en el tratamiento de la diabetes es la presencia de anemia, que está asociada con el incremento de riesgo cardiovascular e insuficiencia renal. Un tratamiento alternativo que no está bien comprobado, es el uso de darbepotina  $\alpha$ , este fármaco puede aumentar los niveles de hemoglobina (13 mg/dL) en pacientes con enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal (sin diálisis).



## Pacientes hipertensos con diabetes

En general en pacientes hipertensos y con diabetes, a los cuales se le ha dosificado nifedipina se indica, que este fármaco como bloquea los canales de calcio es importante verificar la interacción sinérgica para determinar el ajuste de dosis en pacientes diabéticos. El uso de este fármaco con pacientes que presentan estas características reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Fármacos bloqueadores de calcio, como los incluidos en la segunda generación de dihidropiridinas (amlodipinas y nisoldipina) pueden ser útiles en pacientes con hipertensión y diabetes.

El tratamiento se basa en la administración de 10 a 40 mg por día, con la sustitución de enalapril a dosis de 5 a 20 mg diariamente o clorhidrotiazida a dosis de 12.5 a 25 mg por día o bien, se puede realizar la combinación de ambos fármacos (*Figura 14-6*).

## Otros fármacos utilizados en el tratamiento de diabetes

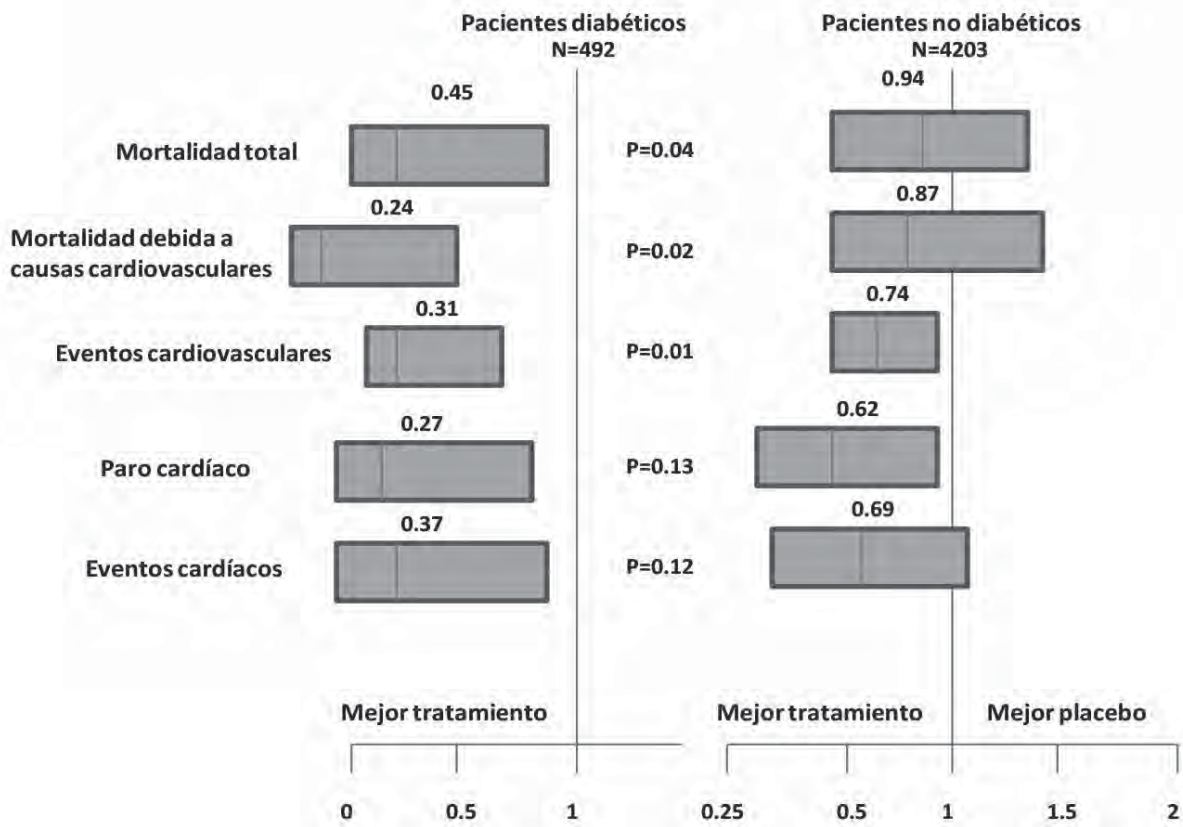
### Rosiglitazona/metformina

Estudios realizados en el tratamiento de diabetes tipo 2, indican que la combinación de rosiglitazona/metformina en pacientes que no llevan un control adecuado de su tratamiento es recomendable, ya que mejora el mismo en comparación con el tratamiento que se realiza utilizando un solo fármaco (rosiglitazona o metformina), ya que reduce los niveles en mayor proporción de hemoglobina glucosilada, disminuyendo así el riesgo microvascular y las complicaciones macrovasculares.

En pacientes que presentan altos niveles de hemoglobina glucosilada (> 9%) se recomienda iniciar el tratamiento con un solo fármaco, cuando se encuentran en fase

de diagnóstico. El tratamiento en general consiste en utilizar un fármaco que disminuya los niveles de hemoglobina glucosilada, se puede mantener en observación el uso de sulfonilureas y de la insulina, ya que estos fármacos no mantienen los niveles normales de hemoglobina glucosilada. El uso de un solo fármaco para el tratamiento de la diabetes no es efectivo, por ello es recomendable el uso de dos o más agentes antidiabéticos, ya que se trata de una enfermedad crónica degenerativa. La terapia de combinación inicia con fármacos que tienen mecanismos de acción farmacológica complementarios, es decir, la tiazolidenidona principio activo de la rosiglitazona, que actúa por intercambio de la glucosa periférica, y la metformina actúa disminuyendo la glucosa hepática endógena. Las dosis iniciales indicadas siguiendo un régimen de dos semanas son 2 mg/500 mg de la combinación de rosiglitazona/metformina respectivamente, la dosis de metformina puede ser incrementada hasta 2,000 mg, gradualmente de 500 mg y la rosiglitazona sólo puede ser aumentada de 4 mg hasta 8 mg diariamente. Con lo que respecta a la variabilidad biológica parece ser efectiva la combinación de estos fármacos, ya que no se observa influencia alguna respecto al tipo de razas. En la Tabla 14-4, se observan las características clínicas utilizando la combinación farmacéutica y el uso de un solo fármaco.

Dado que las complicaciones generadas tras el tratamiento de un paciente diabético y la progresión de la misma enfermedad es muy variable, lo más recomendable es prevenir la enfermedad, estudios preclínicos realizados en ratas, en las cuales se aislaban los islotes de Langerhans indican, que la guanidinoetildisulfuro combinado con la enzima óxido nítrico sintetasa reducen el número de células  $\beta$  dañadas, debido a la disminución de especies



**Figura 14-6. Ajuste de dosis relativo asociado al riesgo con tratamientos activos en presencia de hipertensivos en pacientes diabéticos y no diabéticos en un estudio en que utilizaron placebos.** Se observa la variabilidad, ya que el ajuste relativo se fundamentó considerando el sexo, edad, complicaciones cardiovasculares, presión sanguínea sistólica, región geográfica y adicción al tabaco.

nitrogenadas y por la inducción de especies químicas, que proporcionan oxígeno. Otros tratamientos indican el uso de desferrioxamina, el hierro inhibe la formación de radicales hidroxilo debida a la peroxidación inducida por la reacción de fenton o de dimetil urea<sup>1\*</sup>.

1 \*La **reacción de Fenton** (llamada así por su descubridor en 1894, H.J.H. Fenton) es la que se produce al catalizar el peróxido de hidrógeno con metales de transición, generalmente hierro, dando como resultado la generación de radicales altamente reactivos como el oxhidrilo ( $\text{OH}\cdot$ ), el radical  $\text{OH}\cdot$  es altamente oxidante, por lo que se ha estudiado su participación en mecanismos biológicos de degradación no enzimáticos en conjunto con compuestos de origen orgánico como el catecol. Su uso práctico está en el tratamiento de contaminantes del tipo de los fenoles, el formaldehído, el BTEX, los pesticidas, etc., aunque en la actualidad se

La guanidinoetildisulfuro puede inhibir las especies oxidantes reactivas, prevenir la hiperglucemia y la incidencia a diabetes asociada con el tratamiento con estreptozotocina y el uso de agentes antioxidantes.

Fármacos que posiblemente tengan un impacto potencial son los antagonistas de interleucina, en el tratamiento de diabetes tipo 2. La expresión antagonista de la interleucina 1 en el páncreas, disminuye en pacientes diabéticos tipo 2 y las altas concentraciones de glucosa inducen a la producción de interleucina y de las células  $\beta$  del páncreas de humano, afectando la secreción de insulina

estudia su aplicación en diversos procesos industriales y la influencia de la reacción en algunas patologías.

y disminuyendo la proliferación celular y la apoptosis.

Se sugiere administrar 100 mg de interleucina 1 (Anakinra: recombinación de interleucina humana - receptor antagonista) y probar fármacos antagonistas con tiempos de vida media más prolongados, para evaluar la efectividad de los mismos en el tratamiento de la diabetes. Por lo cual el estudio de interleucinas 1 $\beta$  en el control de diabetes podría servir como diana terapéutica en el tratamiento de esta enfermedad.

En los pacientes diabéticos las complicaciones manifestadas a nivel orgánico son las alteraciones que involucran daños

significativos en órganos importantes para mantener una vida sana como en los ojos, riñones y nervios, por lo cual los factores que influyen en el tratamiento eficaz son factores asociados a la buena prescripción de fármacos, la selección adecuado de los fármacos para el tratamiento individual de esta enfermedad, la orientación al paciente y el diseño de regímenes de dosificación personalizados o individualizados (dosis únicas, dosis múltiples), considerando la variabilidad biológica y las posibles complicaciones generadas durante el manejo de las terapias. (Tabla 14-5).

**Tabla 14-4. Características clínicas que presentaron pacientes con diabetes de diferentes razas.**

Características	Roziglitazona/Metformina (n=155)	Metformina (n=154)	Roziglitazona (n=159)
Edad en años	promedio (s.d.) 50.1 (10.7)	51.5 (10.4)	50.6 (10.26)
Género, n (%)			
-Mujer	66 (43)	67 (44)	66 (42)
-Hombre	89 (57)	87 (56)	93 (58)
Raza, n (%)			
-Caucásico	83 (54)	90 (58)	94 (59)
-Latino	41 (26)	33 (21)	31 (19)
-Asiático	19 (12)	22 (14)	22 (14)
-Negroide	10 (6)	8 (5)	8 (5)
-Otros	2 (1)	1 (<1)	4 (3)
Índice de masa corporal Promedio (d.e.), kg/m <sup>2</sup>	33.2 (7.7)	32.5 (7.0)	32.8 (7.1)
Tiempo de presencia de diabetes en años. Promedio (d.e.)	2.3 (2.7)	2.9 (3.7)	2.7 (3.0)
Promedio (25vo., 75vo. percentil)	1.2 (0.2, 3.2)	1.2 (0.2, 3.8)	1.9 (0.2, 4.2)
Hemoglobina glucosilada promedio (d.e.) %	8.9 (1.1)	8.8 (1.0)	8.8 (1.0)
Niveles de glucosa en plasma en ayunas. Promedio (d.e.) mmol/L	11.2 (2.9)	11 (2.9)	10.7 (2.9)

Tabla 14-5.

Fármaco	Presentación: principio activo	Indicaciones terapéuticas: diabetes tipo 2
Clorpropamida	250 mg	Está indicada como coadyuvante a dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2. Puede ser eficaz para controlar a ciertos pacientes que han demostrado respuesta inadecuada o <i>fallo primario</i> o <i>secundario</i> verdadero a otros agentes sulfonilureas. En pacientes que requieran altas dosis o administración frecuente de otro agente hipoglucémico oral, el control podría facilitarse mediante su uso.

## Bibliografía

- Bonilla, F.J.; Sánchez, M.C.; Chuaire, L. Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Respuesta de los hematíes y otras células humanas a la disminución en su actividad. *Colombia Médica* **2007**, 38, 68-75.
- Chandalia, M.; Garg, A.; LutJohann, D.; Bergmann, K.von.; Grundy S.M. Brinkley, L.J. Beneficial effects of high Dietary fiber Intake in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*. **2000**, 19, 1392-1398.
- Charpentier G. Oral combination therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* **2002**, 18, S70-S76.
- Clark, Ch.M.; Lee, A. Prevention and Treatment of the Complications of Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*. **1995**, 332, 1210-1217.
- Del Prato, S.; Felton, A.-M.; Munro, N.; Nesto, R.; Zimmet, P.; Zinman, B. On behalf of The Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int J Clin Pract* **2005**, 59, 1345-1355.
- Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina Dorland*. Vol. 3, McGraw-Hill – Interamericana: España. 1996.
- First, M.R.; Gerber, D.A.; Hariharan, S.; Kaufman B.D.; Shapiro, R. Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney allograft recipients: Incidence, risk factors, and management. *Transplantation*. **2002**, 73, 379-386.
- Fonseca, V.; Rosenstock, J.; Patwardhan, R.; Salzman, A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* **2000**, 283, 1695-1702.
- Fridovich, I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annal Rev Biochem* **1995**, 64, 97. 1995.
- Gæde, P.; Vedel, P.; Larsen, N.; Jensen, G.V.H.; Parving, H.-H.; Pedersen, O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med* **2003**,

- 348, 383-393.
- Haak, A.T.; Tiengo, E.; Draeger, M.; Suntu, Waldha, W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **2005**, 7, 56–64.
- Inzucchi, S.E. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* **2002**, 287, 360–372.
- Kimmel, B.; Inzucchi, S.E. Oral agents for type 2 diabetes: an update. *Clin Diabetes* **2005**, 23, 64–76.
- Kocis, J.M.; Kuo, W.N.; Liu, Y.; Guruvadoo, L.K.; Langat, J.L. Regulation of catalasa: inhibition by peroxynitrite and reactivation by reduced glutathione and glutathione S-transferase. *Front Biosci* **2002**, 7, a175-a180.
- Larsen, C.M.; Faulenbach, M.; Vaag, A.; Vølund, A.; Ehses, J.A.; Seifert, B.; Mandrup-Poulsen, T.; Donath, M.Y. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med* **2007**, 356, 1517-1526.
- Leichter, S.B.; Thomas, S. Combination medications in diabetes care: an opportunity that merits more attention. *Clin Diabetes* **2003**, 21, 175–178.
- Litton, J.; Rice, A.; Friedman, N.; Oden, J.; Lee, M.M.; Freemark, M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of Pediatrics*. **2001**, 141, 490-495.
- Mabley, J.M.; Southan, G.J.; Salzman, A.L.; Szabó, C. The combined Inducible Nitric Oxide Synthase Inhibitor and Free Radical Scavenger Guanidinoethyldisulfide Prevents Multiple Low-Dose Streptozotocin-Induced Diabetes In Vivo and Induced Suppression of islet Insulin Secretion In Vitro. *Pancreas* **2004**, 28, e39-e44.
- Maedler, K.; Sergeev, P.; Ris, F.; Oberholzer, J.; Joller-Jemelka, H.I.; Spinas, G.A.; Kaiser, N.; Halban, P.A., Donath, M.Y. Glucose-induced beta-cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest* **2002**, 110, 851-60.
- Modi, P.; Mihic, M.; Lewin, A. The evolving role of oral insulin in the treatment of diabetes using a novel rapid mist system. *Diabetes/Metabolism Research and Review* **2002**, 18, S38-S42.
- Nathan, D.M.; Buse, J.B.; Davison, M.B.; Heine, R.J.; Holman, R.R.; Sherwin R.; Zinman, B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes care* **2006**, 29, 1965-1972.
- Owens, D.R.; Coates, P.A.; Luzio, S.D.; Tinbergen, J.P.; Kurzahls, R. Pharmacokinetics of I-125-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men – Comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* **2000**, 23, 813–819.
- Pfeffer, M.A.; Burdmann, E.A.; Chen, Ch.-Y.; Cooper, M.E.; Zeeuw, D.; Eckardt, K.-U.; Feyzi, J.M.; Ivanovich, P.; Kewalramani, R.; Levey, A.S.; Lewis, E.F.; McGill, J.B.; McMurray, J.J.V.; Parfrey, P.; Parving, H.-H.; Remuzzi, G.; Singh, A.K.; Solomon, S.D.; Toto, R. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine* **2009**, 361, 2019-2032.
- Pushparaj, P.; Tan, C.H.; Tan, B.K.H. Effects of *A6errhoa bilimbi* leaf extract on blood glucose and lipids in



- streptozotocin-diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* **2000**, 72, 69–76.
- Remuzzi, G.; Schieppat, Ruggenti, P.; Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* **2002**, 346, 1145-1151.
- Rodríguez-Morán, M.; Guerrero-Romero, F.; Lazcano-Burciaga, G. Lipid- and Glucose-Lowering Efficacy of Plantago Psyllium in Type II Diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* **1998**, 12, 273–278.
- Rosenstock, J.; Goldstein, B.J.; Vimik, A.I.; O’neill, M.C.; Porter, L.E., Heise, M.A.; Kravitz, B.; Dirani, R.G.; Freed, M.I. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 yr): The Rosiglitazone Early vs SULphonylurea Titration (RESULT) Study. *Diabetes Obes Metab* 2006, 8, 49–57.
- Rosenstock, J.; Rood, J.; Cobitz, A.; Biswas, N.; Chou, H.; Garber, A. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* **2006**, 8, 650–660.
- Suarez P.W.L.; Szabo, C.; Rabinovitch, A. Development of autoimmune diabetes in NOD mice is associated with the formation of peroxy-nitrite in pancreatic islet beta-cells. *Diabetes* **1977**, 46, 907-911.
- Torsdottir, I.; Alpsten, M.; Holm, G.; Sandberg A.-S.; Jukkatā-Lli, A Small Dose of Soluble Alginate-Fiber Affects Postprandial Glycemia and Gastric Emptying in Humans with Diabetes. *The Journal of Nutrition.* 1990, 795-799.
- Tuomilehto, J.; Rastenyte, D.; Birkenhager, W.H.; Thijs, L.; Golhaber, A.; Palatini, P.; Sarti, C.; Fagard, R. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* **1999**, 340, 677-684.
- Turner, R.C.; Cull, C.; Holmann, R. UKPDS 17: a 9 year update on type 2 diabetes. *Ann Intern Med* **1996**, 124, 136-145.
- Turner, R.C.; Cull, C.A.; Frighi, V.; Holman, R.R. For the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* **1999**, 281, 2005–2012.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*, **1998**, 352, 854–865.
- Vilsbøll, T.; Brock, B.; Perrild, H.; Levin, K.; Lervang, H.-H.; Kølendorf, K.; Krarup, T.; Schmitz, O.; Zdravkovic, M.; Le-Thi T.; Madsbad, S. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic B-cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycaemia in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* **2008**, 25, 152-156.
- Wagner J. *Farmacocinética Clínica*. Editorial Reverte. Primera ed.; España, 1983; pp. 129-174.
- Weissman, P.; Goldstein, B.J.; Rosenstock, J.; Waterhouse, B.; Cobitz, A.R.; Wooddell, M.J.; Strow, L.J. Effects of rosiglitazone added to submaximal doses of metformin compared with



dose escalation of Metformin in type 2 diabetes: the EMPIRE Study. *Curr Med Res Opin* **2005**, 21, 2029–2035.

Welsh N, Cnop M, Kharroubi I, Bugliani, M.; Lupi, R.; Marchetti, P.; Eizirik, D.L. Is there a role for locally produced interleukin-1 in the deleterious effects of high glucose or the type 2 diabetes milieu to human pancreatic islets? *Diabetes* **2000**, 54, 3238-44.

---

## Tratamiento farmacológico de la diabetes

---

Judith Ascención PARRA VIZUET

**L**A DIABETES es una enfermedad crónica en la que un mal control de los niveles séricos de la glucemia conlleva a serias complicaciones, por lo que un adecuado manejo farmacológico, es esencial para disminuir el riesgo de enfermedades microvasculares y macrovasculares, reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes diabéticos. En la actualidad disponemos de una serie de hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la diabetes tipo 2, como son las biguanidas, sulfonilureas, metiglitinidas, tiazolidinedionas o glitazonas, inhibidores de la dipeptidil – peptidasa - IV (DPP-IV), los inhibidores de  $\alpha$  - glucosidasa y los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), que junto con la insulina pueden utilizarse en monoterapia o en asociación.

La insulina es la piedra angular de la terapéutica de la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 1 y de muchos con diabetes tipo 2, existen varias opciones para la implementación de la terapia con insulina, tanto para la diabetes tipo 1 como 2 en las que ha sido alterada la molécula de la insulina mediante técnicas de bioingeniería, en las

cuales se ha cambiado la secuencia de algunos aminoácidos de sus cadenas (análogos), con lo que se han obtenido algunas fórmulas que brindan un perfil de acción muy rápido y otras de acción prolongada, con las que se puede imitar la secreción basal de insulina. El tratamiento farmacológico inicial variará en función del grado de control previo, la edad, la existencia de patologías asociadas y el uso concomitante de otros medicamentos.

### **Objetivos terapéuticos del tratamiento farmacológico de la diabetes**

Como se ha mencionado en capítulos anteriores, la diabetes es una enfermedad crónica en la que un mal control de los niveles séricos de la glucemia conlleva a serias complicaciones, por lo que un adecuado manejo farmacológico es esencial, para prevenir incidentes. Los objetivos principales en el tratamiento farmacológico de la diabetes, son reducir el riesgo de complicaciones de enfermedades micro-vascular y macrovasculares, aminorar los síntomas, disminuir la mortalidad y mejorar

la calidad de vida de los pacientes diabéticos. Las concentraciones de glucosa en sangre cercanas a las normales podrían reducir el riesgo de desarrollar complicaciones micro vasculares, pero además se requiere reducir factores de riesgo cardiovasculares (como dejar de fumar, controlar las dislipidemias y la presión arterial) para disminuir el desarrollo de eventos macrovasculares. La Asociación Americana de Diabetes (Por sus siglas en inglés ADA) recomienda mantener una hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) en un 6.5% y otras metas para el manejo de la diabetes tanto de tipo 1 como 2, que incluye mantener una presión sanguínea de 130 mgHg y triacilglicéridos 150 mg/dL (Tabla 15-1).

## Tratamiento farmacológico de la diabetes 2

### Hipoglucemiantes orales

Hasta hace algunos años, únicamente había dos opciones de tratamiento farmacológico disponibles para pacientes diabéticos, que eran las sulfonilureas (utilizadas en el tratamiento para diabetes tipo 2) y la insulina (utilizada tanto en el tratamiento de diabetes tipo 1 como 2). Después de esa fecha se introdujeron nuevos hipoglucemiantes orales y análogos de insulina. En la actualidad se dispone de una serie de hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la diabetes tipo 2, como las biguanidas, sulfonilureas, metiglitinidas, tiazolidinedionas o glitazonas, inhibidores de la dipeptidil – peptidasa - IV

**Tabla 15-1. Metas de control metabólico en la diabetes.**

Parámetros	Metas de control
Glucemia preprandial	80-120 mg/dL
Glucemia postprandial	140 mg/dL
$HbA_{1c}$	6.5%
Colesterol total	< 200 mg/dL
Triacilglicéridos	< 150 mg/dL
Colesterol-HDL	> 35 mg/dL (hombres) > 45mg/dL (mujeres)
Colesterol-LDL	< 100 mg/dL
Índice de masa corporal	< 25 kg/m <sup>2</sup>

Fuentes: American Diabetes Association, 2012; Canadian Diabetes Association, 2009.

(DPP-IV), los inhibidores de  $\alpha$  - glucosidasa y los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), que junto con la insulina pueden utilizarse en monoterapia o en asociación; éstos fármacos deben utilizarse considerando sus contraindicaciones y su perfil farmacoterapéutico.

Algunas asociaciones han demostrado su seguridad, otras no están recomendadas y en otras la seguridad a largo plazo es desconocida, por lo que la elección del tratamiento va a depender de la potencia para reducir la HbA<sub>1c</sub>, del riesgo de inducir hipoglucemias y del grado de control previo, así como de la influencia en el peso corporal y de la dislipidemia, del impacto preferente sobre la glucemia basal o prandial, de las complicaciones o patologías asociadas que presente el paciente, así como de las reacciones adversas relacionados con los medicamentos, de la tolerancia y del costo del mismo.

El tratamiento farmacológico inicial varía en función del grado de control previo, la edad, la existencia de patologías asociadas, y el uso concomitante de otros medicamentos. La mayoría de las guías de práctica clínica, recomiendan el inicio del tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 con metformina o bien con sulfonilureas; en caso de que el objetivo glucémico no se alcance en tres meses iniciado el tratamiento con un solo fármaco, se aconseja utilizar la combinación de fármacos, en la mayoría de las guías asocian la combinación de metformina - sulfonilureas que les ha ofrecido a muchos pacientes una buena relación costo - efectividad. Sin embargo, también se pueden utilizar otros hipoglucemiantes orales como los inhibidores de  $\alpha$  -glucosidasa, los DPP-IV, las tiazolidinedionas o los GLP-1. Cuando a pesar de la asociación de dos hipoglucemiantes orales sigue sin conseguirse los objetivos del

control glucémico en tres meses, se sugiere avanzar al siguiente escalón terapéutico, que es añadir un tercer fármaco oral como un GLP-1 o bien, añadir insulina (manteniendo a uno o a los dos hipoglucemiantes orales). Aunque la primera opción de esta tercera línea de tratamiento es añadir la insulina al tratamiento con hipoglucemiantes orales y reservar la triple terapia o el GLP-1 cuando haya problemas para la insulinización (*Figura 15-1*).

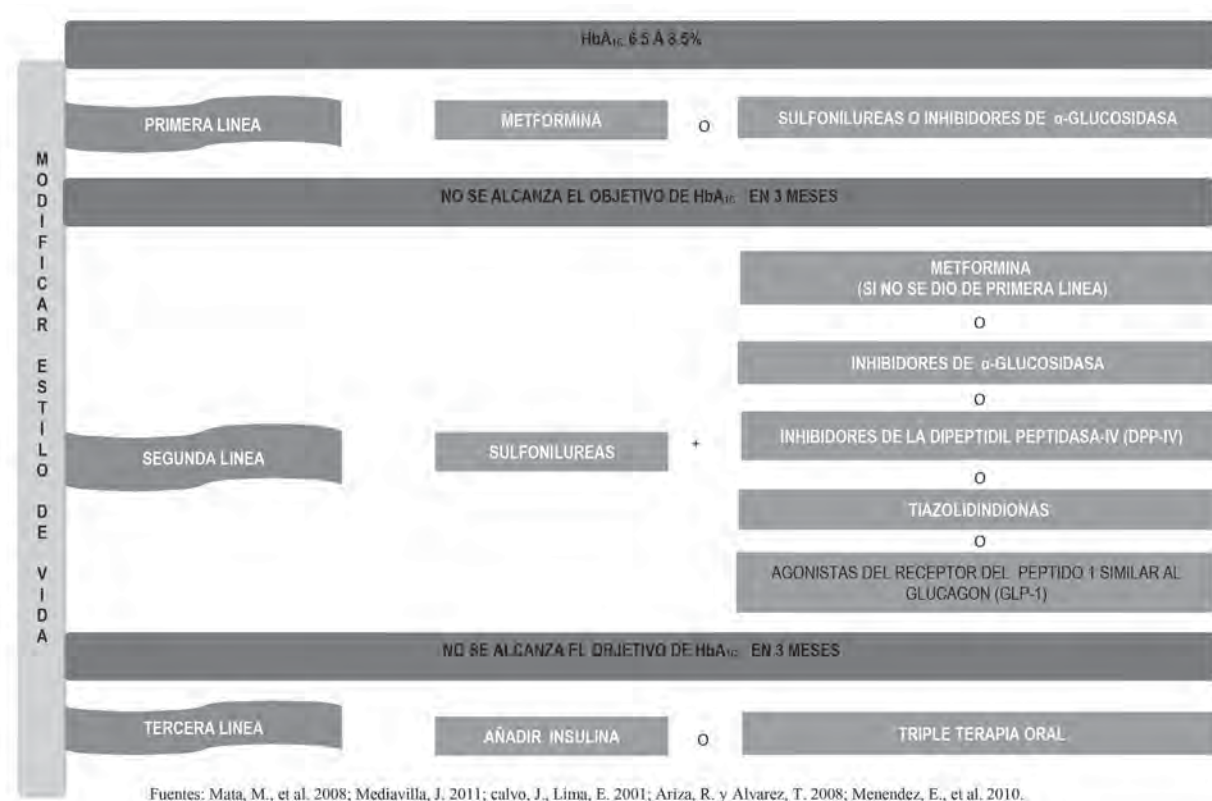
Los avances en la farmacoterapia de la diabetes han incrementado el número de opciones disponibles para el control de la glucemia. Actualmente los hipoglucemiantes orales se clasifican por su mecanismo de acción en:

- 1) Secretágonos de la insulina por estimular la secreción de insulina endógena,
- 2) Sensibilizadores de insulina por su capacidad para reducir la resistencia a la insulina y
- 3) Otros en los que se encuentran los inhibidores de  $\alpha$  - glucosidasa, que reducen la absorción intestinal de glucosa.

## Secretágonos de la insulina Sulfonilureas

### Mecanismo de acción de las sulfonilureas

Las sulfonilureas fueron descubiertas accidentalmente en 1942 por Janbo *et al.*, cuando observaron que algunas sulfonamidas originaban hipoglucemia en animales de experimentación; la primera sulfonilurea clínica en humanos fue la carbutamida, que fue retirada del mercado farmacéutico por las reacciones adversas que tenía en la



**Figura 15-1. Algoritmo para el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2.**

médula ósea, pero éste compuesto permitió la síntesis de las sulfonilureas que se conocen actualmente. El principal mecanismo de acción de las sulfonilureas es estimular la secreción de insulina, uniéndose a un receptor específico (SUR-1) situado en la membrana de las células pancreáticas  $\beta$ , ésta unión bloquea el conducto de potasio sensible a adenosina trifosfato ( $K_{ATP}$ ), conduciendo una disminución de la conductancia de potasio y una subsecuente despolarización de la membrana celular y la ulterior apertura de los canales del calcio dependientes de voltaje, lo que favorece el tránsito celular de este ión hacia el citoplasma y la posterior exocitosis insulínica. La secreción elevada de la insulina del páncreas viaja vía vena portal y subsecuentemente suprime la

producción de glucosa hepática.

Las sulfonilureas se clasifican como agentes de primera y segunda generación, el esquema de clasificación es en general derivado de las diferencias en su potencia relativa, en las reacciones adversas y en su diferente unión a proteínas plasmáticas. Las sulfonilureas de primera generación son la acetoexamida, clorpropamida, tolbutamida y tolazamida; cada uno de estos agentes tiene una potencia relativamente menor que las sulfonilureas de segunda generación, entre las que se encuentran la glibenclamida, glipizida, glicazida y glimepirida (*Tabla 15-2*). Es importante destacar que todas las sulfonilureas son equivalentes en eficacia.

**Tabla 15-2- Clasificación farmacológica de las sulfonilureas.**

Nombre genérico	Dosis recomendada (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Dosis equivalente (mg)	Duración de la acción (hrs.)	Metabolismo	Eliminación
Primera generación						
Acetohexamina	250	1 500	500	Hasta 16	Hepático, metabolito igual de potente que el fármaco original.	Renal
Clorpropamida	250	500	50	Hasta 72	Hepático	Renal sin cambios
Tolazamida	100-250	1 000	250	Hasta 24	Hepático, metabolitos menos activos que el fármaco original	Renal
Tolbutamida	1000-2000	3000	1000	Hasta 12 horas	Hepático a metabolitos inactivos	Renal
Segunda generación						
Glibenclamida	5	20	5	Hasta 24	Hepático	50% renal y 50% en heces
Gliclazida	30	120	30	Hasta 24	Hepático	Renal, menos del 1% sin metabolizar
Glimepirida	1-2	8	2	24	Hepático a metabolitos inactivos	Renal (58%) y heces (35%)
Glipizida	5	40	5	Hasta 20 horas	Hepático a metabolitos inactivos	Renal (60 a 90%) y heces (5 a 20%)

Fuente: Sánchez, P. 2008; Josein, N. and Pinto, B. 2010; DiPiro, J. 2008.



## Farmacocinética de las sulfonilureas

Las sulfonilureas poseen espectros de actividad semejantes, así como en sus propiedades farmacocinéticas aun cuando hay diferencias de las velocidades de absorción entre las mismas, se absorben bien en el tubo digestivo y los alimentos pueden reducir su absorción, asimismo la hiperglucemia puede retrasar su absorción al inhibir la motilidad gástrica e intestinal, por lo que se recomienda administrar estos hipoglucemiantes 30 minutos antes de los alimentos. La mayoría de las sulfonilureas se encuentran unidas a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina (90 a 99%) excepto la clorpropamida que tiene una menor unión a proteínas plasmáticas. Los volúmenes de distribución de la mayoría de las sulfonilureas son alrededor de 0.2 L/kg.

Todas las sulfonilureas son metabolizadas en el hígado, algunas a metabolitos activos y otras a inactivos; el citocromo P450 (CYP) 2C9 está involucrado en el metabolismo de la mayoría de las sulfonilureas. El tiempo de vida media de las sulfonilureas también está directamente relacionada con el riesgo de hipoglucemia, como es el caso de la clorpropamida y la glibenclamida, la larga duración de efecto hipoglucemiante de estas sulfonilureas puede ser un problema en pacientes geriátricos, en los cuales su función renal y hepática está disminuida debido a su edad y en quienes pueden acumularse estos fármacos, resultando en hipoglucemias severas.

## Reacciones adversas de las sulfonilureas

La reacción adversa más común es la hipoglucemia particularmente, con la administración de sulfonilureas de acción prolongada como la glibenclamida y la clorpropamida, especialmente en pacientes de edad avanza-

da, con hepatopatías, nefropatías, que tienen una dieta inadecuada o ingieren alcohol, son condiciones que favorecen la aparición de la hipoglucemia. Asimismo, ha sido reportada hiponatremia (sodio sérico < 129 mEq/L) asociada con la tolbutamida, pero es más común con la clorpropamida debido al incremento en la secreción de la hormona antidiurética. La ganancia de peso es otra reacción adversa común con el uso de sulfonilureas, otras reacciones adversas poco frecuentes son ictericia, rash y anemia hemolítica.

Algunos estudios han demostrado que las sulfonilureas tanto de primera como de segunda generación, se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en comparación con pacientes tratados con metformina. Esto se debe a su mecanismo de acción, que afecta al miocardio ocasionado una lesión isquémica al bloquear el  $K_{ATP}$  en los miocitos cardiacos y las células musculares lisas.

## Interacciones medicamentosas de las sulfonilureas

Las interacciones medicamentosas plasmáticas podrían ocurrir poco tiempo después de administrar el medicamento, debido a los cambios en la unión de proteínas plasmáticas, la concentración de fármaco libre podría incrementar agudamente. Las sulfonilureas de primera generación se unen a proteínas plasmáticas iónicamente y tienen mayor probabilidad de causar interacciones medicamentosas que las sulfonilureas de segunda generación. Los fármacos inductores o inhibidores del CYP2C9 podrían ser monitorizados cuidadosamente cuando se estén utilizando concomitantemente con las sulfonilureas, así mismo los fármacos que alteran las concentraciones de glucosa sanguínea. Los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos), antidepresivos

tricíclicos y anticoagulantes pueden ocasionar hipoglucemias, mientras que los corticoesteroides, diuréticos tiazídicos, agentes tiroideos y los bloqueadores de los canales de calcio pudieran ocasionar hiperglucemia.

### **Eficacia de las sulfonilureas**

Cuando se ha mencionado anteriormente, cuando se administran en dosis equivalentes en potencia todas las sulfonilureas son igual de efectivas para disminuir la glucemia basal y postprandial que acompaña a un descenso de la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$  1.5 a 2%). La mayoría de los pacientes podrían no conseguir los objetivos terapéuticos con la sulfonilureas en monoterapia. La efectividad del tratamiento con sulfonilureas está condicionada por factores como la biodisponibilidad después de su administración oral, el tiempo en alcanzar su máximo efecto, el tiempo de vida media, su metabolismo y vía de eliminación, así como sus reacciones adversas y valores de  $HbA_{1c}$  previos al inicio del tratamiento. Las sulfonilureas más recomendables son la glimepirida y gliclazida, que tienen una acción liberadora de insulina más rápida; así también la glipizida que se absorbe rápidamente y corrige mejor la hiperglucemia postprandial que otras sulfonilureas.

## **Secretágonos de insulina de acción corta: análogos de metiglinida**

### **Mecanismo de acción de los análogos de metiglinida**

La repaglinida es un derivado del ácido benzoico y la nateglinida es un derivado de la D-fenilalanina, ambas son análogos de metiglinida, son secretágonos de insulina

de acción corta y requieren la presencia de glucosa para liberar insulina, y al igual que las sulfonilureas bloquean el conducto de potasio sensible a adenosina trifosfato ( $K_{ATP}$ ) en las células pancreáticas  $\beta$ , conduciendo una disminución de la conductancia de potasio y una subsecuente despolarización de la membrana celular y la ulterior apertura de los canales del calcio dependientes de voltaje, lo que favorece el tránsito celular de este ión hacia el citoplasma y la posterior exocitosis insulínica. La secreción elevada de la insulina del páncreas viaja vía vena portal y subsecuentemente suprime la producción de glucosa hepática.

### **Farmacocinética de los análogos de metiglinida**

Tanto la repaglinida como la nateglinida se absorben rápidamente (0-5 a 1 hora) posterior a su administración y tienen un tiempo de vida medio corto (1 a 1.5 horas). La nateglinida se une altamente a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina aunque también a la glicoproteína, este medicamento se metaboliza en el citocromo CYP2C9 en un 70%, y en el CYP3A4 en un 30%, sufren reacciones de conjugación (glucoronidación) y se elimina rápidamente por vía renal. La repaglinida es metabolizada principalmente por el citocromo CYP3A4 a metabolitos inactivos que son excretados por la bilis (*Tabla 15-3*).

### **Reacciones adversas de los análogos de metiglinida**

La hipoglucemia es el mayor efecto adverso reportado con estos agentes, aunque el riesgo parece menor que con las sulfonilureas. En estudios realizados, la hipoglucemia asociada con la nateglinida ha reportado el 3%, mientras que la repaglinida un 15% comparado con algunas sulfonilureas (glibenclamida y gli-

pizida 15 y 19% respectivamente). El riesgo de aumento de peso es similar al de las sulfonilureas, con una ganancia de peso de 2 a 3 kg con la repaglinida y < 1 kg con la nateglinida.

### Interacciones medicamentosas de los análogos de metiglinida

Las interacciones farmacocinéticas reportadas de los análogos de metiglinida son más frecuentes y más importantes con la repaglinida que con la nateglinida, la rifampicina reduce el área bajo la curva de la repaglinida en un 32 a 85% mientras que la de nateglinida se disminuye en un 25%. Asimismo, se ha reportado un incremento en el área bajo la curva de la repaglinida con la coadministración de medicamentos que inhiben las isoenzimas del CYP3A4 en un 80%. Algunos medicamentos pueden disminuir el metabolismo de los análogos de metiglinida, como es el ketoconazol y los macrólidos, como resultado pueden ocurrir hipoglucemias si se administran concomitantemente. Mientras que la carbamazepina y los barbitúricos pueden producir hiperglucemia al acelerar la inducción del metabolismo de los análogos de metiglinida.

### Eficacia de los análogos de metiglinida

La repaglinida y nateglinida tienen efectos semejantes en el control de glicemia postprandial, pero en monoterapia la repaglinida es significativamente más eficaz que la nateglinida en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> y los valores de glucosa plasmática en ayuno después de 16 semanas de la terapia. En estudios comparativos la repaglinida reduce un 2.4% la HbA<sub>1c</sub> comparado con 1% (glibenclamida).

### Análogos del Péptido - 1 similar al glucagón (GLP-1)

#### Mecanismo de acción de los análogos del GLP-1

Las incretinas son enterohormonas que estimulan la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de nutrientes, el GLP-1 (péptido - 1 similar al glucagón, por sus siglas en inglés, endogenous hormone glucagón - like peptide) y polipéptico insulínotropo glucosa dependiente (GIP) son las principales incretinas descubiertas hasta hoy. Los análogos del sistema de activación de los

**Tabla 15-3. Farmacocinética de las metiglinidas.**

Nombre genérico	Dosis recomendada (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Duración de la acción (hrs.)	Metabolismo	Eliminación
Nateglinida	120 con alimentos	360	Hasta 4	Hepático por el CYP450, CYP2C9 y CYPeA4 a metabolitos activos	Renal
Repaglinida	0.5 a 1 con alimentos	16	Hasta 4	Hepático por el CYP3A4 a metabolitos inactivos	Hepática en bilis

Fuentes: Ambavane, V., et al. 2002, Brunton, L. 2006; DiPiro, J. et al. 2008.

péptidos GLP-1 es una nueva familia de fármacos hipoglucemiantes basados en el sistema de activación incretínico, estos fármacos se unen a los receptores GLP-1 en la superficie de las células  $\beta$ , estos receptores están combinados con una vía de transducción de señal que cuando está activada produce un aumento en la biosíntesis y secreción de insulina, en consecuencia mejora la función del islote. La activación del receptor GLP-1 también da como resultado la expresión de un gen específico y productos proteicos que aumentan la proliferación de células  $\beta$  y reducen la apoptosis de estas células  $\beta$ . Además de intensificar la secreción de insulina, los análogos GLP-1 tienen efectos sobre la secreción del glucagón y retrasando el vaciamiento gástrico que se pueden observar minutos después de la administración de estos agentes; como resultado de estas acciones, los

niveles de glucosa en sangre disminuyen y mejoran las condiciones metabólicas.

La exenidina es el primer análogo de GLP, que es un análogo natural extraído de la saliva del *Heloderma suspectum* (también conocido como monstruo de Gila), su homología con GLP-1 humano alcanza el 53% y su vida media es de 4 horas. En la Tabla 15-4 se describen los agonistas de receptores de GLP-1 desarrollados y en desarrollo al día de hoy.

### Farmacocinética de los análogos del GLP-1

La exenidina tiene una vida media mayor que el GLP-1 nativo debido a su resistencia a la enzima dipeptidilpeptidasa - IV, se elimina a nivel renal por filtrado glomerular; después de una administración subcutánea de 10  $\mu$ g de exenatida se alcanzan niveles plasmáticos en rango insulínico por 5 a 6 horas.

**Tabla 15-4. Análogos de la GLP-1 desarrollados y en desarrollo.**

Nombre genérico	Número de administraciones
*Excentina	2 veces al día
*Liraglutida	Una vez al día
Exenatida (LAR)	Una vez a la semana
Taspoglutida	Una vez a la semana
Abiglutida	Una vez a la semana
AVE0010 (ZP10)	Una vez al día
LY2405319	Una vez a la semana
CJC-1134	Una vez a la semana
NN9535	Una vez a la semana

\*Agonistas del receptor GLP-1 comercializados  
Fuente: Bayón, c. *et al.* 2010.

## Reacciones adversas de los análogos del GLP-1

Se han reportado reacciones adversas a nivel gastrointestinal como náuseas, vómitos, diarreas o constipación entre 1 y 55% de los pacientes tratados con exenatida, presentándose con mayor frecuencia al iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis, mientras que la combinación de exenatida con sulfonilureas reporta un incremento significativo del número de hipoglucemias. Por otro lado, algunos autores han descrito casos de pancreatitis, cáncer de páncreas y cáncer de tiroides reportados al registro de reacciones adversas de la FDA (por sus siglas en inglés, Food and Drug Administration) en pacientes con diabetes tipo 2, que han sido tratados con exenatida o sipagliptina y algún otro hipoglucemiante oral (rosiglitazona, nateglinida, repaglinida y glipizida). Esto podría atribuir a que en animales de experimentación tanto la exenatida como la liraglutida producen un aumento de peso del páncreas, probablemente por edema y modifican la expresión de genes asociados a pancreatitis, aunque no la susceptibilidad a la pancreatitis inducida. Sin embargo, no existe información en seres humanos respecto a terapias con GLP-1 y el riesgo de cáncer de páncreas, además se debe considerar también que el desarrollo de un cáncer de páncreas requiere 10 años, tiempo superior que tienen en el mercado estos agentes y con relación al cáncer de tiroides, se sintetiza en la descripción de la asociación de tratamiento con liraglutida y cáncer medular de tiroides en roedores, pero hay que señalar que en estos animales la expresión del receptor de GLP-1 en las células C de la tiroides es muy superior a la de los seres humanos, y no existe ninguna evidencia en la actualidad que sugiera que

este hallazgo pueda representar un problema clínico. Por lo anterior es impredecible realizar farmacovigilancia activa, con la finalidad de conocer los factores que pudieran estar relacionados con el desarrollo de estos efectos adversos.

## Interacciones medicamentosas de los análogos del GLP-1

Existe información limitada sobre las interacciones farmacológicas de estos agentes; sin embargo, se debe tener precaución de administrarlos en combinación con hipoglucemiantes orales, por los antecedentes de los casos de pancreatitis asociados a la exenatida en los que se reportó una terapia adjunta con nateglinida, repaglinida y glipizida. De igual manera, la combinación con sulfonilureas incrementa el riesgo de ocasionar episodios de hipoglucemia.

## Eficacia de los análogos del GLP-1

Ensayos clínicos aleatorizados han reportado que en comparación con placebo los análogos de los GLP-1 reducen la HbA<sub>1c</sub> alrededor de un 1%, disminuyen la glucosa basal y la glucosa postprandial, así como la variabilidad glucémica. El exenatida de 2 mg una vez por semana y la liraglutida 1.8 mg reducen un 0.20% y un 0.24% la HbA<sub>1c</sub> más que la insulina glargina respectivamente. La exenatida de 2 mg una vez a la semana reduce la HbA<sub>1c</sub> más que la exenatida de 10 µg dos veces al día, la sitagliptina y la pioglitazona. La liraglutida de 1.8 mg reduce un 0.33% más la HbA<sub>1c</sub> que la exenatida de 10 µg dos veces al día. La liraglutida produce descensos semejantes en la HbA<sub>1c</sub> que las sulfonilureas, pero mayores que la sitagliptina y la rosiglitazona.

## **Inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa - IV (DPP-IV)**

### **Mecanismo de acción de los inhibidores de DPP-IV**

Los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa - IV (DPP-IV) son moléculas que aumentan los niveles de incretinas polipéptido insulínotropo glucosa dependiente (GIP) y GLP-1 (péptido similar al glucagón - 1), mejorando la secreción de insulina y reduciendo los niveles de glucagón en pacientes con diabetes tipo 2, los inhibidores de DPP-IV prolongan el tiempo de vida media del GLP-1 endógeno. Se tienen evidencias claras que en los pacientes diabéticos tipo 2, los niveles de GLP-1 son deficientes. Los inhibidores de DPP-IV reducen parcialmente la elevación incontrolada del glucagón postprandial y estimulan la glucosa dependiente de la secreción de insulina, estos agentes bloquean cerca del 100% de la actividad de la enzima DPP-IV durante 12 horas cercanas a la normalidad.

En la actualidad los inhibidores de DPP-IV aprobados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 son: la sitagliptina, la vidagliptina y la saxagliptina. Los primeros dos agentes son de pequeño peso molecular y presentan buena biodisponibilidad oral, una dosis al día de sitagliptina y dos dosis al día de vidagliptina producen un 70 a 90% de la inhibición de la actividad plasmática de la enzima DPP-IV en un periodo de 24 horas, esta acción produce un aumento de 2 a 3 veces los niveles de incretinas.

### **Farmacocinética de los inhibidores de DPP-IV**

Tanto la sitagliptina como la vidagliptina se absorben rápidamente después de la administración oral y los alimentos no

afectan este parámetro farmacocinético en la sitagliptina, pero sí, el de la vidagliptina al reducir sus concentraciones máximas hasta un 20%, la sitagliptina alcanza sus máximas concentraciones en 1 a 4 horas y la vidagliptina en 1 a 2 horas posteriores a su administración, su biodisponibilidad es de aproximadamente 87% y 85% respectivamente. El tiempo de vida media de la sitagliptina es de 12 horas aproximadamente y se excreta sin cambios por secreción tubular activa; mientras que el de la vidagliptina es de 1.5 a 4.5 horas, esta última se metaboliza por hidrólisis y se elimina sin cambios por los riñones. Se unen poco a proteínas plasmáticas, la sitagliptina cerca de un 38% mientras que la vidagliptina solamente un 10%. La sitagliptina se metaboliza aproximadamente en un 20% por los citocromos CYP3A4 y CYP2C8.

### **Reacciones adversas de los inhibidores de DPP-IV**

La hipoglucemia y los efectos gastrointestinales son frecuentemente ocasionados por la administración de los inhibidores DPP-IV, el porcentaje de pacientes que presentaron hipoglucemia es mayor, cuando se asocia el tratamiento de sitagliptina con glicemipirida. Otras reacciones adversas asociadas a estos agentes es la nasofaringitis, infecciones en el tracto urinario, hipertensión, mialgias, mareos y cefaleas; a diferencia de los agonistas del GLP-1, los inhibidores de la DPP-IV no ocasiona pérdida de peso.

### **Interacciones medicamentosas de los inhibidores de DPP-IV**

La sitagliptina incrementa en un 30% el área bajo la curva de la digoxina y ciclosporina.



## **Eficacia de los inhibidores de la DPP-IV**

En estudios de pacientes que recibieron 25mg de vidagliptina durante 12 semanas se observó una reducción de la HbA<sub>1c</sub> de  $0.6 \pm 0.1$  y  $0.6 \pm 2\%$ , comparado con metformina y placebo respectivamente. Esta mejoría del control glucémico en los pacientes tratados con vidagliptina, persistió lo mismo que la duración del estudio de 52 semanas. Asimismo, en estudios controlados de 12 semanas de duración la sitagliptina redujo los niveles de la HbA<sub>1c</sub> de 0.4 a un 0.8 por ciento.

## **Sensibilizadores de la insulina Biguanidas**

### **Mecanismo de acción de las biguanidas**

Las biguanidas son agentes antihiper-glucemiantes, en este grupo se encuentra la metformina y la fenformina que se introdujeron en 1957 y la buformina, en 1958, ésta última tuvo uso limitado, pero las otras dos se utilizaron ampliamente. La fenformina dejó de utilizarse en muchos países durante el decenio de 1970, debido a una relación con la acidosis láctica, por lo que en este capítulo nos estaremos refiriendo a la metformina como el fármaco representativo de las biguanidas.

La metformina tiene un efecto antihiper-glucemiante, no hipoglucemiante; no ocasiona liberación de insulina a partir del páncreas y tampoco produce hipoglucemia, incluso a dosis altas. La metformina actúa a nivel extrapancreático, aumentando la sensibilidad a la insulina en el tejido hepático y tejidos periféricos; hay controversias respecto al mecanismo mediante el cual la metformina reduce la producción hepática de la glucosa,

pero la mayor parte de los datos indica, que en el hígado reduce la producción basal de glucosa al disminuir la glucogenólisis (degradación del glucógeno a glucosa) y la gluconeogénesis (síntesis de glucosa). En los tejidos periféricos, especialmente a nivel del músculo aumenta la captación y utilización tisular de glucosa, además la metformina puede disminuir la glucosa plasmática al reducir la absorción intestinal de glucosa, aunque no se ha demostrado que este efecto tenga relevancia clínica.

### **Farmacocinética de las biguanidas**

La metformina tiene una biodisponibilidad de aproximadamente un 50 a 60% posterior a la administración oral, los alimentos disminuyen su biodisponibilidad, la metformina no se metaboliza y tampoco se une a proteínas plasmáticas, se elimina vía renal por secreción y filtración glomerular. El tiempo de vida media de la metformina es de 6 horas y su efecto antihiper-glucemiante permanece durante 24 horas.

### **Reacciones adversas de la biguanidas**

Las Reacciones adversas a nivel gastrointestinal incluyen molestias abdominales, diarrea, náuseas, sabor metálico y anorexia en aproximadamente el 30% de los pacientes, estos efectos gastrointestinales pueden ser transitorios disminuyendo en severidad algunas semanas después. La metformina puede ocasionar también sensación de sabor metálico, e interferir con la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>, además se ha documentado casos raros de hipoglucemia durante el ejercicio intensivo y acidosis láctica. Algunos estados patológicos como la hipoperfusión tisular ocasionada por la falla cardíaca congestiva, estados de hipoxia, choque o septicemia pueden incrementar la producción de acidosis láctica;

y las enfermedades hepáticas severas también reducen la eliminación de ácido láctico en el hígado, todas estas condiciones incrementan el riesgo de acidosis láctica.

### **Interacciones medicamentosas de las biguanidas**

La cimetidina compite por la secreción tubular de la metformina y la administración concomitante, ocasiona el incremento de las concentraciones séricas de la metformina. Se ha reportado un caso de acidosis láctica con la terapia adjunta de metformina y cimetidina. Otros medicamentos catiónicos pueden interaccionar de forma similar tales como la procainamida, la digoxina, la ranitidina, la vancomicina y trimetoprima.

### **Eficacia de las biguanidas**

Su eficacia es semejante a la de las sulfonilureas, consiguiendo reducciones de los niveles de la HbA<sub>1c</sub> en 1.5 a 2%, pero sin producir aumento de peso ni hipoglucemias, asociándose además a reducciones de la presión arterial, triacilglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (por sus siglas en inglés, LDL), en algunos estudios incluso se ha observado una ligera reducción de peso corporal, además ha demostrado una disminución significativa de las complicaciones macrovasculares.

## **Tiazolidinedionas**

### **Mecanismo de acción de las Tiazolidinedionas**

Las tiazolidinedionas (TZD) o también conocidas como glitazonas, actúan activando los receptores nucleares PPAR (Receptor  $\gamma$  activado por el proliferador de peroxisomas) que regulan la expresión de diversos genes, que

codifican proteínas implicadas en la glucosa y el metabolismo de los lípidos, produciendo un aumento en la sensibilidad a la insulina principalmente a nivel periférico, lo que permite aumentar la captación y utilización de glucosa en los tejidos muscular y graso. Además disminuyen la síntesis de ácidos grasos y en menor medida la gluconeogénesis hepática. La troglitazona fue el primer agente de esta clase, pero ocasionó hepatotoxicidad grave por lo que fue retirado del mercado farmacéutico en el año 2000, menos de 3 años después de su comercialización. El uso de otras dos tiazolidinedionas, la rosiglitazona y la pioglitazona parecen presentar menor riesgo de hepatotoxicidad que la troglitazona.

### **Farmacocinética de las tiazolidinedionas**

Tanto la pioglitazona como la rosiglitazona son bien absorbidas y los alimentos no afectan este parámetro, ambos agentes se unen altamente a proteínas plasmáticas, específicamente a la albúmina (cerca de un 90%). La pioglitazona se metaboliza primariamente por el citocromo CYP2C8 y en menor proporción por el CYP2C9; dos tercera partes de fármaco se excreta por orina y una terceras parte por heces. El tiempo de vida media de la pioglitazona y rosiglitazona es de 3 a 7 horas, y 3 a 4 horas respectivamente. La acción antihiperglucemiante de ambos agentes permanece durante más de 24 horas (*Tabla 15-5*).

### **Reacciones adversas de las tiazolidinedionas**

No hay evidencias de hepatotoxicidad por pioglitazona o rosiglitazona, sin embargo, se recomienda realizar chequeos periódicamente, los niveles de alalina aminotransferasa (ALT), en pacientes con concentraciones de ALT mayores de 3 veces se deberá suspender el

**Tabla 15-5. Características farmacológicas de las tiazolidinedionas.**

Nombre genérico	Dosis recomendada (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Duración de la acción (hrs.)	Metabolismo	Eliminación
Pioglitazona	15	45	Hasta 24 horas	Hepático, por el CYP2C8 y CYP3A4	Renal
Rosiglitazona	2	8	Hasta 24 horas	Hepático, por el CYP2C8 y CYP2C9	Renal

Fuente: Carretero, M. 2006; Cárdenas, e. *et. al.* 2002.

tratamiento con tiazolidinedionas. La retención de líquidos podría presentarse con la terapia de rosiglitazona y pioglitazona, el mecanismo no ha sido completamente elucidado, pero parece incluir, vasodilatación periférica y mejora la sensibilización a la insulina con un resultante incremento en la retención de agua y sodio renal. Una reducción en la hemoglobina plasmática puede resultar en una anemia la cual no requiere tratamiento; el edema también se ha reportado con frecuencia, sobre todo cuando se combina con la insulina, la ganancia de peso corporal también se ha relacionado con el uso de tiazolidinedionas, asimismo el incremento de fracturas óseas en mujeres postmenopáusicas tratadas con estos agentes. Las tiazolidinedionas están contraindicadas en pacientes con falla cardíaca.

### Interacciones medicamentosas de las tiazolidinedionas

No se han reportado interacciones medicamentosas de significancia clínica, ni la pioglitazona y tampoco la rosiglitazona parecen inhibir o inducir los citocromos CYP3A4 y CYP2C8 ó CYP2C8 y CYP2C9 respectivamente, aunque algunos medica-mentos que

son fuertemente inhibidores o inductores de estos citocromos (gemfobrozilo o rifampicina) necesitan monitorizarse cuando se administren concomitantemente.

### Eficacia de las tiazolidinedionas

Tanto la pioglitazona como la rosiglitazona reducen la HbA<sub>1c</sub> en un 1.5% después de 6 meses de tratamiento y reducen las concentraciones plasmáticas de glucosa en 60 a 70 mg/dL aproximadamente. Los efectos máximos en la disminución de la glucosa se dan hasta los 3 a 4 meses posteriores al inicio de la terapia, la eficacia del tratamiento con ambos agentes depende de la insulinemia suficiente, si la producción endógena de insulina o la administración de insulina exógena es insuficiente, ninguna de las dos podría disminuir las concentraciones de glucosa eficientemente. Interesantemente los pacientes con obesidad o con sobrepeso presentan una mayor reducción de las HbA<sub>1c</sub> con cualquiera de las dos tiazolidinedionas. La pioglitazona disminuye las concentraciones plasmáticas de triacilglicéridos en un 10 a 20%, mientras que la rosiglitazona no ejerce ningún efecto sobre los triacilglicéridos.

## Otros Inhibidores de $\alpha$ - glucosidasa

### Mecanismo de acción de los inhibidores de $\alpha$ - glucosidasa

Los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa disponibles en el mercado farmacéutico son dos, la acarbosa y el miglitol, estos agentes tienen un efecto antihiper glucemiante, reducen la absorción intestinal de almidón, dextrina y disacáridos al inhibir la acción de la  $\alpha$ -glucosidasa del borde en cepillo intestinal; la inhibición de esta enzima lentifica la absorción de carbohidratos, el aumento postprandial de la glucosa plasmática disminuye en sujetos tanto normales como en diabéticos. Los inhibidores de  $\alpha$  - glucosidasa no estimulan la liberación de la insulina y, en consecuencia no originan hipoglucemia; regularmente, los inhibidores de los inhibidores de  $\alpha$  - glucosidasa se utilizan en combinación con otros antidiabéticos orales, insulina o ambos, y se deben administrar al comienzo de los ya que su absorción es baja después de ingerirlos. La acarbosa es más eficaz cuando se administra con una dieta de alto contenido de almidón y fibra, con restricción de glucosa y sacarosa.

## Farmacocinética de los inhibidores de $\alpha$ - glucosidasa

El mecanismo de acción de los inhibidores de  $\alpha$  - glucosidasa es limitado al lumen junto al intestino, algunos metabolitos de la acarbosa se absorben sistémicamente y excretan por vía renal, mientras que el manitol se absorbe y excreta sin cambios renales (*Tabla 15-6*).

## Reacciones adversas de los inhibidores de $\alpha$ - glucosidasa

Los inhibidores de  $\alpha$  - glucosidasa ocasionan mala absorción, flatulencias, diarrea, meteorismo abdominal vinculados con la dosis. El mecanismo de estos efectos es ocasionado por la degradación intestinal distal de los carbohidratos no ingeridos por la microflora, la cual resulta en producción de gas (dióxido de carbono y metano). Los inhibidores de  $\alpha$  - glucosidasa podrían iniciarse a dosis bajas de 25 mg durante cuatro a ocho semanas seguidas, por aumentos a intervalos de cuatro a ocho semanas, hasta 75 mg antes de cada comida, para reducir las reacciones adversas gastrointestinales. También se ha reportado rara vez un incremento en los niveles de

**Tabla 15-6. Características farmacológicas de los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa**

Nombre genérico	Dosis recomendada (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Duración de la acción (hrs.)	Metabolismo	Eliminación
Acarbosa	25-45	100	1-3	No	Renal
Miglitol	25 a 45	100	1-3	No	Renal

Fuente: Robles, N. *et al.* 2006; Brunton, L. 2006

aminotransferasas asociadas a altas dosis de acarbosa. Asimismo, se tienen datos de algunas reacciones adversas reportadas postcomercialización, asociadas a estos agentes como son hepatitis fulminante, reacciones de hipersensibilidad (que incluye rash, eritema, exantema y urticaria), edema, ictericia, hepatitis y asociación a daño hepático, trombocitopenia y neumatosis cistoides intestinal.

### **Interacciones medicamentosas de los inhibidores de $\alpha$ - glucosidasa**

Como la acarbosa y el miglitol no son metabolizados extensamente, ninguno de ellos tiene interacciones significativas en el metabolismo. Se ha documentado una reducción de la absorción de digoxina y un aumento en la absorción de warfarina, asimismo, la terapia combinada de miglitol con metformina resulta efectiva para reducir los niveles de glucosa plasmática postprandial, pero incrementa las reacciones gastrointestinales.

### **Eficacia de los inhibidores de $\alpha$ - glucosidasa**

Las concentraciones de glucosa postprandial son reducidas en un 40 a 50 mg/dL, el efecto de los inhibidores de las  $\alpha$  - glucosidasa sobre la HbA<sub>1c</sub> es inferior al observado con las sulfonilureas y metformina (0.3 a 1%), por lo que la mayoría de las guías recomiendan reservarlas para el tratamiento combinado, y especialmente cuando existe contraindicación o intolerancia a otros agentes antidiabéticos. Su efectividad es menor en pacientes que hacen dietas pobres en carbohidratos; con la acarbosa se tiene una mayor experiencia clínica, debido a que el miglitol tiene menos tiempo comercializado, aunque no parece aportar ninguna ventaja respecto a la acarbosa.

## **Inhibidores de los cotransportadores de sodio y glucosa - 2 (SGLT2)**

### **Mecanismo de acción de los SGLT2**

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa - 2 (SGLT2) representan un nuevo enfoque para tratar la diabetes, mediante la disminución de la hiperglucemia a través de un incremento de la glucosuria de manera análoga al tratamiento «diurético» para eliminar sales y exceso de líquido a través de la orina, el tratamiento «glucurético» elimina la glucosa excesiva a través de la orina. Este enfoque reduce la reabsorción renal de glucosa en los túbulos renales proximales y constituye un mecanismo independiente de la insulina para disminuir la glucemia. Los glucuréticos se encuentran en una etapa de desarrollo clínico avanzada y la dapagliflozina es la que ha sido objeto de estudios más extensos.

### **Farmacocinética de los SGLT2**

En estudios de fase I se observó que la dapagliflozina se absorbe rápidamente después de la administración oral (aproximadamente 1 hora) y es más lenta cuando se administra junto con los alimentos, el tiempo de vida media es de aproximadamente 16 horas, y la glucosuria tiene una relación dosis - dependiente. Su eliminación renal es mínima (menos del 2.5%). Asimismo, estudios *in vitro* sugieren que la dapagliflozina se metaboliza por inactivación metabólica por la vía enzima glucuroniltransferasa.

### **Reacciones adversas de los SGLT2**

La dapagliflozina está en fases avanzadas de desarrollo para uso en monoterapia o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes, ha sido bien tolerado en fases iniciales,



siendo las reacciones adversas más frecuentes las infecciones del tracto urinario, cefaleas, mareos, fatiga, lumbalgia y nasofaringitis.

### **Eficacia de los SGLT2**

La dapaglifozina ha demostrado tener un efecto hipoglucemiante a dosis de 2.5 mg, 5 mg y 10 mg, al día en ensayos clínicos de fase III, observando una reducción de la HbA<sub>1c</sub> de 0.8% y una disminución de la glucemia preprandial de 16 a 30 mg/dL después de 12 semanas, asimismo se observó una pérdida de peso de 2.2 a 3.2 kg.

### **Ventajas y desventajas de los hipoglucemiantes orales**

Como se ha citado en esta primera parte del capítulo sobre el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2, actualmente se dispone de una serie de agentes hipoglucemiantes, que se pueden emplear en monoterapia o en combinación. Para la elección del tratamiento se deberán considerar, factores como la potencia que tenga cada antidiabético para reducir la HbA<sub>1c</sub>, el riesgo de inducir hipoglucemias, el grado de control previo del paciente, la influencia en el peso corporal, la presencia de dislipidemias, el impacto sobre la glucemia basal o prandial, de las complicaciones y/o patologías asociadas que presente el paciente, por tanto también de las reacciones adversas que provocan estos agentes y la tolerancia, fundamentando siempre la relación seguridad - eficacia y considerando también el costo para un mejor apego al tratamiento farmacológico.

En la Tabla 15-7 se observan las ventajas y desventajas de los hipoglucemiantes disponibles en el mercado farmacéutico, para que a la hora de prescribir alguno de éstos considere

las contraindicaciones que tiene cada grupo y pueda elegir un agente de acuerdo con las características individuales de cada paciente, tomando en cuenta también la edad, la función renal y hepática de cada paciente.

## **Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 1**

### **Insulina**

La insulina es la piedra angular de la terapéutica de la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 1 y de muchos con diabetes tipo 2, como ya se ha mencionado en capítulos anteriores esta hormona que tiene gran importancia en el metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas. Desde 1922 que se administró por primera vez la insulina a un paciente hasta la actualidad, la industria farmacéutica ha desarrollado insulinas iguales a la humana y con perfiles de acción y metabolización que intentan reproducir la forma en que el páncreas segrega insulina al torrente circulatorio en respuesta a las comidas y al ayuno, y se ha intentado reproducir la secreción fisiológica de la insulina.

Existen varias opciones para la implementación de la terapia con insulina tanto para la diabetes tipo 1 como 2, en las que ha sido alterada la molécula de la insulina mediante técnicas de bioingeniería, en las cuales se ha cambiado la secuencia de algunos aminoácidos de sus cadenas (análogos), con lo que se han obtenido algunas fórmulas que brindan un perfil de acción muy rápido y otras de acción prolongada, con las que se puede limitar la secreción basal de insulina.



Tabla 15-7. Comparación de los hipoglucemiantes orales.

Hipoglucemiante oral	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones
Biguanidas	No modifica el peso corporal Mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular. Disminución de las complicaciones macrovasculares en pacientes obesos.	Reacciones adversas gastrointestinales Acidosis láctica (rara) Interfiere con la absorción de la vitamina B <sub>12</sub> .	FGR <60ml/min Insuficiencia cardíaca severa Insuficiencia hepática Insuficiencia respiratoria Alcoholismo
Sulfonilureas	Disminución de las complicaciones microvasculares.	Aumento de peso corporal. Duración de la eficacia hipoglucemiante inferior a la de la metformina y glitazonas. Riesgo de hipoglucemias con glibenclamida y glimepirida.	Aumento de peso corporal. Duración de la eficacia hipoglucemiante inferior a la de la metformina y glitazonas. Riesgo de hipoglucemias con glibenclamida y glimepirida.
Glinidas	No están contraindicadas en la insuficiencia renal leve-moderada. Reduce la glucemia postprandial.	Aumento de peso corporal. No asociar repaglinida con gemfobritato. Riesgo de hipoglucemias con repaglinida.	Insuficiencia hepática grave.
Tiazolidinedionas	No están contraindicadas en la insuficiencia renal moderada. La Pioglitazona mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular. Control glucémico más duradero que metformina o sulfonilureas).	Aumento de peso corporal Edemas Incremento de la incidencia de insuficiencia cardíaca Aumento de fracturas de extremidades en mujeres. Se requieren de 6 a 12 semanas para valorar el máximo efecto.	Insuficiencia cardíaca Insuficiencia hepática Rosiglitazona en cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica y en combinación con la insulina.

Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa	No modifican el peso corporal. Reducen la glucemia postprandial Disminuyen las complicaciones cardiovasculares.	Reacciones adversas gastrointestinales.	Miglitol en FGR < 60mL/min. Acarbosa en FGR < 30mL/min. Insuficiencia hepática grave. Enfermedad intestinal crónica.
Inhibidores de la DPP-4	No modifican el peso corporal. Reduce la glucemia postprandial.	Se han notificado caso de pancreatitis aguda. Se desconocen los beneficios y la seguridad a largo plazo. La Vildagliptina no se indica con insulina, en monoterapia y tampoco en triple terapia.	FGR < 50mL/min. Vildagliptina en insuficiencia hepática.
Agonistas del GLP-1	Disminución del peso corporal Disminución de la presión arterial Mejora de los lípidos Reducen la glucemia postprandial	Administración subcutánea. Reacciones adversas digestivas (náuseas, diarreas, vómito). Se han notificado casos de pancreatitis aguda. Se desconocen los beneficios y la seguridad a largo plazo. No se indica con insulina, en monoterapia y tampoco en triple terapia.	FGR < 30mL/min. Enfermedad gastrointestinal grave.

FGR. Filtración glomerular renal

Fuentes: Menéndez, E., et al. 2010; Ariza, R. y Álvarez, T. 2008; Mediavilla, J. 2011; American diabetes Association 2012; Inzucchi, S. et al. 2012.

## **Clasificación de la insulina**

La insulina puede clasificarse de acuerdo con su 1) origen en sintéticas y de origen animal (ya no se utilizan), así también por su 2) perfil farmacocinético en insulinas de acción rápida, intermedia y acción lenta o prolongada; esta clasificación es en base a su inicio de acción, el tiempo que tarda en alcanzar su máxima concentración y la duración del efecto y por su 3) estructura, en insulina humana y análogos de insulina. La insulina humana difiere de las de origen animal, por la variación de algunos aminoácidos, en el caso de la porcina el cambio es un único residuo aminoácido en posición B30 (alanina por tirosina) y en la de origen bovino, la diferencia se encuentra en tres posiciones B30 (alanina), A8 (alanina) y A10 (valina). En la actualidad la insulina que se emplea para uso terapéutico es la sintética ADN recombinante, obtenida mediante ingeniería genética y es similar a la humana.

## **Preparaciones de las insulinas**

### **Insulina regular (acción rápida)**

Las insulinas de acción rápida son soluciones de insulina de zinc cristalina regular (insulina para inyección) disueltas en un amortiguador a pH neutro (pH 0.4%), estas preparaciones poseen un inicio de acción más rápido, de 30 a 60 minutos después de la administración subcutánea, su concentración máxima aparece en 2 a 3 horas y su acción permanece durante 3 a 6 horas. Por lo general la insulina de acción corta se debe administrar 30 a 45 minutos antes de las comidas y puede aplicarse también por vía intravenosa o intramuscular.

### **Insulina de acción intermedia (NPH)**

Las insulinas de acción intermedia están formuladas de modo que se disuelvan de manera

más gradual cuando se proporcionan por vía subcutánea, así la duración de la acción es más prolongada. La preparación que se utiliza con mayor frecuencia es la insulina isófana Hagedorn de protamina neutra (neutral protamine Hagerdon, por sus siglas en inglés, NPH); esta es una suspensión de insulina en un complejo con zinc y protamina en un amortiguador de fosfato. Estas preparaciones poseen un inicio de acción de 2 a 4 horas después de la administración subcutánea, su concentración máxima aparece en 4 a 6 horas y su acción permanece durante 8 a 12 horas. Las insulinas de acción intermedia regularmente se administran una vez al día antes del desayuno, o dos veces al día, y en pacientes con diabetes tipo 2, esta preparación de insulina administrada antes de acostarse, puede ayudar a normalizar la glucemia en ayuno.

### **Insulina de acción lenta**

La insulina lenta es una mezcla de insulinas cristalizada (ultralenta) y amorfa (semilenta) en un amortiguador de acetato, lo que minimiza la solubilidad de la insulina; cuando esta preparación se combina con la regular, parte de última forma un complejo con la protamina o el zinc después de varias horas, y esto puede hacer lenta la absorción de la insulina de acción rápida. La insulina ultralenta (suspensión zinc de insulina extendida) y la preparación insulínica de zinc y protamina son insulinas de acción prolongada, poseen un inicio de acción muy lento, así como un máximo de acción prolongado; estas insulinas se recomiendan para proporcionar una concentración basal baja de insulina durante todo el día.

### **Análogos de la insulina**

Los análogos de la insulina son moléculas que difieren de la insulina en la secuencia de aminoácidos, pero que son capaces de

unirse a su receptor y actuar como ella, estas modificaciones aminoacídicas alteran la velocidad de absorción subcutánea y le otorgan ventajas farmacológicas por asemejarse más a la secreción de insulina durante el periodo de ayuno (basal) y prandial. En los últimos años mediante técnicas de ingeniería genética, se han desarrollado análogos de insulina conocidos como ultrarrápidos, así como análogos de acción prolongada.

### **Análogos de insulina de acción corta**

En este grupo de insulinas ultrarrápidas se encuentran la lispro, aspartica y glulisina; en comparación con la insulina humana regular, los análogos de la insulina de acción rápida se parecen más estrechamente a la secreción de insulina endógena, por su inicio de acción más rápido y su duración más corta, lo cual se atribuyen a su estructura monomérica con autoasociación reducida para formar hexámeros y la rápida disociación de los monómeros en cuanto son inyectados subcutáneamente. Esta capacidad se ha conseguido por un intercambio de una lisina en la posición 28 y de una prolina en la posición 29 de la cadena B para disminuir los contactos no polares y las interacciones de la capa B (o por la sustitución de prolina por ácido aspártico en la posición 29 de la cadena B, lo que introduce la repulsión de la carga).

La insulina lispro y la insulina aspartica tienen esencialmente efectos idénticos sobre el metabolismo de la glucosa y la grasa, lo que las convierte en intercambiables. Ambas se absorben más rápidamente desde el tejido subcutáneo, muestran menos variabilidad en la absorción en el lugar de la inyección, y posiblemente tienen menos variación en cada individuo y entre distintos individuos, en comparación con las preparaciones de la insulina regular. Estos análogos tienen un inicio de acción de 15 a 30 minutos después de

la administración subcutánea, su concentración máxima aparece en 1 a 2 horas y su acción permanece durante 3 a 5 horas.

### **Análogos de insulina basal o de acción muy prolongada**

Estos análogos se han diseñado con el objetivo de obtener insulinas de acción prolongada con un perfil farmacocinético plano, y por ende más semejantes a la insulina basal; en esta clasificación se encuentran la detemir y la glargina, ambas preparaciones son soluciones, lo que podría reducir la variabilidad en cada usuario y entre distintos usuarios porque no requieren hacer una resuspensión antes de su administración. Desafortunadamente, los fabricantes recomiendan que estos análogos de acción prolongada no se mezclen con ninguna de las preparaciones de insulina de acción rápida.

La insulina glargina se sintetiza mediante tecnología de ADN recombinante empleando ADN de plásmido de *Escherichia coli*. Deriva de dos modificaciones de la insulina humana:

- 1) la adición de dos cargas positivas (dos moléculas de arginina) al extremo C de la cadena B, y
- 2) la sustitución de un resto de asparagina en la posición 21 de la cadena A; estas modificaciones desplazan el punto isoeléctrico a un pH de 5.4 desde otro de 6.7, lo que da lugar a una solubilidad normal en un pH ligeramente ácido y a una solubilidad reducida en el pH neutro subcutáneo.

La insulina glargina permanece estable en la solución ácida formulada, estos cambios permiten una absorción más prolongada desde el tejido subcutáneo, donde forma un microprecipitado. Existe una liberación diurna

más consistente de la insulina a la circulación, sin máximos pronunciados durante las 24 horas. La insulina glargina muestra un perfil de acción que es más plano y más largo, y que tiene menos variabilidad nocturna que la NPH y la ultralenta. Estos análogos tienen un inicio de acción de 4 a 5 horas después de la administración subcutánea y su acción permanece durante 22 a 24 horas.

La autoasociación de la insulina detemir en hexámeros y su solubilidad a pH neutro permiten que esta insulina exista en forma líquida después de la inyección subcutánea, cuando forma un depósito con una superficie mayor y da lugar a un patrón de absorción más estable. La insulina detemir proporciona un efecto farmacocinético y farmacodinámico consistente, predecible y largo sobre la glucosa en sangre, con un grado menor de variabilidad en un individuo concreto y entre distintos individuos, en comparación con la insulina NPH o la insulina glargina. Estos análogos tienen un inicio de acción de 2 horas después de la administración subcutánea, su concentración máxima aparece en 6 a 9 horas y su acción permanece durante 14 a 24 horas.

### **Farmacocinética de la insulina**

La cinética de una administración subcutánea es dependiente del inicio de acción, del tiempo en que alcanzan las concentraciones máximas y de la duración del efecto (*Tabla 15-8*). La absorción subcutánea es dependiente de varios factores como lo son el origen de la insulina, la concentración de la misma, los aditivos a las preparaciones de insulina (zinc, protamina), el flujo de sangre en el área de la inyección; por ejemplo, el frotamiento del área de la inyección, la temperatura aumentada de la piel y el ejercicio en los músculos cercanos del sitio de inyección pueden incrementar la velocidad de absorción (*Tabla 15-9*); la variabilidad en

la absorción de la insulina también depende de las características individuales del paciente.

La insulina inhalada se absorbe de manera imparcial y rápidamente, asimismo tiene una duración de acción prolongada; la biodisponibilidad de la insulina intranasal varía de acuerdo al tipo, volumen y concentración de la insulina, además del tamaño, densidad, forma e higroscopicidad de las partículas, las características del flujo de aire nasal y la presencia de enfermedades nasales. En humanos, cuando se compara con la vía de administración subcutánea, la absorción de la insulina inhalada es mucho más rápida, sin embargo, su biodisponibilidad es baja (menos de 20%); las propiedades farmacocinéticas de la insulina inhalada son alteradas en pacientes asmáticos y fumadores, debido a que la insulina inhalada por sus características farmacocinéticas no logró colocarse como la principal vía de administración no invasiva de la insulina para el tratamiento de la diabetes insulínica dependiente, la empresa farmacéutica Pfizer anunció la discontinuación en la comercialización internacional de este producto en un comunicado de prensa en octubre de 2007.

La insulina se metaboliza en el hígado (20 a 50%), el músculo y el riñón (15 a 20%) y se distribuye rápidamente a través del fluido extracelular, con un volumen de distribución de 0.26-0.36 L/kg; la insulina se distribuye en la leche materna a excepción de la lispro, aunque existen estudios limitados en mujeres embarazadas, la insulina parece no cruzar la barrera feto - placentaria.

La insulina es filtrada en los riñones en el glomérulo y se reabsorbe casi completamente (98%) en el túbulo proximal, cerca del 40% de la insulina reabsorbida es regresada a la sangre venosa y el 60% es metabolizado en las células que rodean el túbulo proximal.

**Tabla 15-8. Farmacocinética de las diferentes presentaciones de insulina tras la administración subcutánea**

Tipo de insulina	Inicio de acción (hrs.)	Máxima concentración (hrs.)	Duración de la acción (hrs.)	Máxima duración (hrs.)
De acción rápida regular	0.5-1.0	2-3	3-6	6-8
Análogos de insulina de acción rápida	15-30 min.	1-2	3-5	5-6
Aspartica	15-30 min.	1-2	3-4	4-6
Lispro	15-30 min.	1-2	3-4	5-6
Glulisina				
De acción intermedia NPH	2-4	4-6	8-12	14-18
Análogos de insulina prolongada	2	6-9	14-24	24
Detemir	4-5		22-24	24
Glargina				

Fuentes: Wong, J. et al. 2008; Sáenz, J. et al. 2008; Garrido, E. 2011; Dipiro, J. 2008

La insulina tiene un tiempo de vida media en plasma de pocos minutos en individuos sanos; sin embargo, el tiempo de vida media biológica puede ser prolongada en pacientes diabéticos probablemente como resultado de la unión de anticuerpos a la hormona y en pacientes con disfunción renal como consecuencia de la degradación alterada y la disminución de su aclaramiento. El tiempo de vida media de la insulina en el plasma depende de la vía de administración, por ejemplo, después de una aplicación intravenosa es de 9 minutos, mientras que después de una administración subcutánea o intramuscular es de 4 horas; en pacientes normales, solo una pequeña cantidad de las dosis de la insulina filtrada (menos del 2%) se excreta sin cambios en la orina.

### Reacciones adversas de la insulina

La reacción adversa más común reportada con el uso de la insulina es la hipoglucemia y el aumento de peso; siendo más común en pacientes con diabetes tipo 1 y regímenes más intensivos de su terapia con insulina. El objetivo glucémico podría incorporar el riesgo de desarrollar hipoglucemia, contra el beneficio de la disminución de glucosa cuando los niveles de HbA<sub>1c</sub> se acercan a las concentraciones normales especialmente en pacientes con diabetes tipo 1; para minimizar este riesgo en pacientes que utilizan la insulina se podrían proporcionar sesiones de educación acerca de los signos y síntomas de hipoglucemia (confusión, agitación, pérdida del estado de alerta progresivo hasta llegar a coma) y qué hacer en estos casos; asimismo



**Tabla 15-9. Factores que afectan la absorción de la insulina.**

<b>Factor</b>	<b>Alteración</b>
<b>Sitio de inyección</b>	<p>La velocidad de absorción es mayor en el abdomen, inmediata en el brazo y baja en el muslo.</p> <p><i>Sitio</i> <i>t<sup>1/2</sup> absorción (min)</i></p> <p>Abdomen 87 ± 12</p> <p>Brazo 141 ± 23</p> <p>Cadera 153 ± 28</p> <p>Muslo 164 ± 15</p>
<b>Ejercicio del área inyectada</b>	El ejercicio extenuante del área inyectada dentro de 1 hora de la administración puede aumentar la velocidad de absorción de la insulina regular, sin embargo tiene poco efecto sobre la insulina de acción intermedia.
<b>Temperatura ambiental</b>	El calor (por ejemplo en estaciones del año calurosas) aumenta la velocidad de absorción de la insulina. Mientras que el frío disminuye la velocidad de absorción.
<b>Masaje local</b>	El masajear el sitio de inyección por 30 minutos aumenta sustancialmente la velocidad de absorción de la insulina regular, así como de la insulina de acción prolongada.
<b>Preparaciones de insulina</b>	Las formas más solubles de insulina se absorben con mayor rapidez y tienen un tiempo de acción menor.
<b>Mezclas de insulina</b>	Las propiedades de acción corta de la insulina regular se puede perder si se mezcla con insulinas lentas.
<b>Concentración de la insulina</b>	Las soluciones más diluidas (por ejemplo 40, 10 U) se absorben con mayor rapidez que las formas más concentradas (por ejemplo 100, 500 U).
<b>Dosis de insulina</b>	Las dosis bajas se absorben rápidamente y tienen una duración de acción menor que las dosis grandes.

*t<sup>1/2</sup>* Tiempo de vida media

Fuente: Wong, J. *et al.* 2008; Sáenz, J. *et al.* 2008; Garrido, E. 2011; Dipiro, J. 2008; Barwell, N. 2011

la importancia que tiene el automonitoreo de sus glucemias. También puede presentarse hiperglucemia de rebote, esta ocurre como resultado de una respuesta hormonal contrarreguladora excesiva a la hipoglucemia, se presenta principalmente en pacientes con diabetes tipo 1 con dosis excesivas de insulina de acción intermedia. La ganancia de peso podría estar relacionada a la terapia intensiva con insulina y en algunas ocasiones puede ser minimizada por el reemplazamiento fisiológico de insulina.

Algunos pacientes han presentado lipohipertrfia y lipoatrofia ocasionada por múltiples inyecciones en el mismo sitio de inyección, otra razón por lo que es importante educar al paciente sobre el uso adecuado de la insulina y los diferentes sitios en donde se puede administrar. También se han reportado reacciones alérgicas como prurito, eritema, inflamación o sensación de calor en el sitio de inyección, en pacientes que reciben tratamiento con insulina, incluyendo la insulina lispro; las reacciones alérgicas localizadas pueden presentarse de 1 a 3 semanas, después de iniciar la terapia con insulina, éstas son relativamente menores y usualmente desaparecen a pocos días o semanas. Las manifestaciones de hipersensibilidad inmediata comúnmente ocurren entre 30 y 120 minutos después de la administración, la incorrecta técnica de inyección puede contribuir a las reacciones localizadas en el sitio de inyección.

La resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 1, ocurre infrecuentemente y puede ser ocasionada por factores inmunológicos o no inmunológicos; los pacientes con resistencia a la insulina usualmente requieren más de 200 unidades de insulina al día, mientras que la insulinoresistencia en pacientes con diabetes tipo 2, frecuentemente está asociada con la obesidad, este tipo de resistencia resulta de

la insensibilidad del tejido a la insulina, la cual puede ser causada por una disminución en el número de receptores de insulina o a la disminución de la afinidad de la insulina por los receptores, el principal tratamiento para la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad es la reducción de peso en estos pacientes. La resistencia aguda a la insulina también puede desarrollarse en pacientes diabéticos con infecciones, quirúrgicos o con otros traumas, disturbios emocionales, o con enfermedades metabólicas adicionales (como hipertiroidismo, acromegalia, síndrome de Cushing), y no hay que olvidar que los requerimientos de insulina también incrementan con el embarazo; la resistencia crónica incrementada resulta de la inmunidad que puede ocurrir cuando la terapia con insulina es reiniciada después de un periodo de haber sido suspendida, en la mayoría de los pacientes con resistencia crónica a la insulina se han encontrado altos niveles de anticuerpos de insulina circulantes; la resistencia crónica a la insulina resultante de la inmunidad ha sido disminuida por el cambio de insulina de origen animal por las preparaciones purificadas, la insulina lispro también puede ser efectiva para establecer el control glucémico en pacientes con resistencia a la insulina.

Otras reacciones asociadas al uso de insulina que también se han reportado aunque con menos frecuencia son la visión borrosa, convulsiones, fatiga, confusión mental, pérdida de conciencia, cefalea, dolor muscular, debilidad, temblores, hormigueo en dedos y manos, angina de pecho, falla cardíaca, hipotensión, paro cardíaco, desorden arterial coronario, infarto agudo al miocardio y taquicardia, así también han ocurrido casos de hipokalemia una vez que la insulina promueve un cambio intracelular de potasio, como un resultado de la estimulación de la bomba  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ .

## Interacciones medicamentosas de la insulina

Algunos fármacos afectan el control glucémico (Tabla 15-10), y la administración concomitante con la insulina pudieran contribuir a potencializar su actividad hipoglucemiante, o bien incrementar la glucemia como ocurre con los glucocorticoides,  $\beta$  - bloqueadores adrenérgicos (como propranolol, metoprolol, atenolol), diazóxido, diuréticos, ácido nicotínico, anticonceptivos orales, fenitoína, el tabaco (disminuye la absorción subcutánea) y los simpaticomiméticos. Otras sustancias pueden ocasionar una disminución de las concentraciones de glucosa como son el alcohol, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los salicilatos. Asimismo, algunos productos herbolarios interactúan con el efecto de la insulina como el Aloe, la hoja de arándano, el melón amargo, el diente de león, el extracto de nopal, el ajo y el ginseng que pueden ocasionar hipoglucemias.

## Eficacia de la insulina

La eficacia de insulinas tradicionales (insulinas regulares y NPH) es indiscutible, al igual que la de los análogos, estos últimos no han mostrado niveles de HbA<sub>1c</sub> superiores comparados con las insulinas tradicionales, sin embargo, son preferidos por pacientes y médicos por su capacidad de imitar más estrechamente los perfiles de secreción de la insulina normales, como ocurre con las insulinas lispro, asparta, glulisina, y exubera que tienen la ventaja de poderse administrar 10 minutos antes de una comida, comparando con la recomendación para la insulina regular, que se sugiere aplicar 30 minutos previos. La eficacia con la terapia de insulina no sólo se relaciona con el alcance del control glucémico, sino también minimizar el riesgo de reacciones adversas potenciales, especialmente los episodios de hipoglucemia y

el aumento de peso corporal. Los análogos de acción rápida han mostrado una disminución de glucosa postprandial comparados con la insulina regular, asimismo tanto los análogos detemir como la glargina administradas antes de acostarse, reducen significativamente la hipoglucemia nocturna comparada con la insulina NPH.

## Ventajas y desventajas de los tipos de insulina

Los análogos de acción rápida presentan un inicio de acción más precoz de aproximadamente 15 minutos, comparada con los 30 minutos de la insulina regular; la ventaja teórica de los análogos de acción rápida sería la mejora de la calidad de vida del paciente, gracias a su rápido inicio de acción, que permite administrar las dosis justo antes o incluso después de las comidas; mientras que los análogos de insulina de acción prolongada se caracterizan por tener mayor semivida, su ventaja teórica radica en una mayor reproducibilidad de efecto gracias a un perfil farmacodinámico ausente de los picos y valles característicos de insulinas como NPH. Sin embargo, al comparar la insulina glargina con la NPH en numerosos ensayos controlados, no se encuentran diferencias en cuanto a niveles de HbA<sub>1c</sub>, aunque en alguno aparecen reducciones mínimas (0.1-0.5%) a favor del análogo, otros estudios muestran una menor incidencia de episodios hipoglucémicos en el grupo tratado con éste análogo de acción prolongada. Además, la insulina glargina presenta una ventaja real, ya que se puede administrar una vez al día; aún así la insulina NPH debe considerarse de primera elección y glargina una alternativa a ella, ya que aunque disminuye los episodios hipoglucémicos, aumenta el costo de la terapia, y no se obtiene una mayor reducción

de los niveles de HbA<sub>1c</sub> ni de la ganancia de peso, además que no se conocen sus efectos adversos a largo plazo. El último análogo de acción prolongada comercializado es insulina detemir, que tiene una semivida ligeramente menor que la de glargina, y algún estudio muestra ventajas frente a ésta, en cuanto a una menor variabilidad interindividual y un menor aumento de peso; en cualquier caso, al utilizar

cualquier tipo de análogo de insulina, se debe tener en cuenta que suponen un incremento del costo del tratamiento, y que no existen estudios de seguridad a largo plazo, por lo que se recomienda valorar el riesgo-beneficio de la terapia con análogos de insulina, sobre todo en poblaciones especiales como es la pediátrica, mujeres embarazadas y mujeres en periodo de lactación.

**Tabla 15-10. Medicamentos que pueden afectar el control glucémico.**

Medicamentos	Efecto sobre la glucosa	Mecanismo
Alcohol	Reducción	Reduce la producción de glucosa hepática
Anticonceptivos orales	Incrementa	Desconocido
β-bloqueadores	Puede incrementar	Disminuyen la secreción de insulina
Diazóxido	Incrementa	Disminuye la secreción de la insulina, disminuye la utilización periférica de la insulina
Diuréticos	Incrementa	Puede incrementar la resistencia a la insulina
Fenitoína	Incrementa	Afecta la acción de la insulina
Glucocorticoides	Incrementa	Disminuye la secreción de insulina
IECAs	Ligera reducción	Incrementa la sensibilidad de la insulina
Simpaticomiméticos	Ligero incremento	Incrementa la gluconeogénesis y la glucogenólisis

IECAs. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Fuentes: Kroon, L. 2007; Baxter, K. 2009; Micromedex 2012; Dipiro, J. 2008.

## Tratamiento farmacológico de la diabetes en condiciones especiales

### Tratamiento farmacológico de la diabetes en la enfermedad renal crónica

La diabetes y la insuficiencia renal crónica representan dos de los principales problemas de salud pública, tanto por su elevada prevalencia como por su importante morbilidad cardiovascular, la primera es actualmente la causa más frecuente de enfermedad renal; en la diabetes tipo 1, la incidencia de nefropatía se incrementa a partir del 5to. hasta los 15 años después del diagnóstico; sin embargo, en la diabetes tipo 2, la evolución de la nefropatía diabética se encuentra menos caracterizada, debido al inicio indeterminado de la enfermedad.

El mecanismo fisiopatológico de la nefropatía diabética es la hiperglucemia, aunque existen otros factores familiares y ambientales interrelacionados, aparece regularmente en pacientes con diabetes de largo tiempo de evolución y con mal control metabólico; el control estricto de la glucemia reduce la progresión de la lesión renal, incluso después de que se desarrolle la proteinuria. Asimismo, en pacientes con enfermedad renal crónica, la presión arterial debe reducirse lo máximo posible para disminuir la pérdida de filtrado glomerular y reducir la proteinuria.

El tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos con enfermedad renal debe iniciarse cuando no se alcanzan los objetivos de control metabólico, con la dieta y las modificaciones en el estilo de vida, comenzando desde el momento del diagnóstico el tratamiento con metformina a no ser que esté contraindicada. Asimismo, los cambios en el tratamiento deben ser precoces para prevenir o retrasar las

complicaciones, instaurando si es necesario un tratamiento combinado.

La insuficiencia renal crónica se asocia con el descenso del catabolismo de la insulina, por lo que los niveles de glucemia en estos pacientes se debe monitorizar de forma estrecha y realizar ajustes en la dosificación de forma individual, no obstante se han establecido algunas recomendaciones para la dosificación de insulina en estos pacientes. Como en el caso de que la filtración glomerular renal (FGR) se encuentre entre 10 y 50 mL/min, se recomienda reducir en un 25% la dosis de insulina, mientras que en pacientes con FGR inferior a 10 mL/min se deberá reducir la dosis de insulina en un 50 por ciento.

De igual manera el tratamiento de la diabetes en pacientes nefrópatas se debe valorar e individualizar con hipoglucemiantes orales, considerando siempre las contraindicaciones y el perfil farmacoterapéutico de estos medicamentos, sobretodo la vía de eliminación, así como la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente (*Tabla 15-11*).

Por ejemplo, las sulfonilureas están contraindicadas en pacientes con insuficiencia renal moderada, excepto la gliquidona que por su eliminación biliar puede usarse en casos de enfermedad renal crónica con un aclaramiento  $< 50$  a  $60$  mL/min/m<sup>2</sup>. Asimismo la eliminación de la repaglinida es principalmente biliar, lo que puede hacerla útil en cualquier estadio de enfermedad renal crónica, debiéndose administrar antes de los alimentos.

Por otro lado, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 como la sitagliptina y vidagliptina en la actualidad sólo se pueden utilizar en la enfermedad renal crónica leve, aunque hay estudios clínicos que promueven su utilización en casos moderados a graves; mientras que los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa como la acarbosa, así como la metformina es

una biguanida que tiene eliminación renal están contraindicadas en pacientes nefróticas con un aclaramiento de creatinina  $< 60 \text{ mL/min/m}^2$ .

En la clasificación de las tiazolidinedionas se encuentran la rosiglitazona y la pioglitazon que son metabolizadas por hígado y excretadas por heces, por lo que pueden utilizarse en cualquier estadio de la enfermedad renal crónica, en combinación con sulfonilureas o metformina, o bien en monoterapia cuando esta última esté contraindicada.

### Tratamiento farmacológico de la diabetes en la insuficiencia cardiaca

En líneas generales se recomienda iniciar el tratamiento de la diabetes en pacientes con insuficiencia cardiaca del mismo modo que en los demás pacientes, mediante la instauración de modificaciones en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico con

hipoglucemiantes orales; la metformina debe ser considerada como el hipoglucemiante oral de primera línea, al igual que en el resto de los pacientes, en varios estudios se ha podido verificar su seguridad en pacientes con insuficiencia cardiaca y su escaso riesgo de producción de acidosis láctica.

En caso de intolerancia o contraindicación relevante a la metformina, se puede considerar el uso de una sulfonilurea, preferentemente de segunda generación (glicazida, glimepirida o glipizida), evitando la glibenclamida por su mayor riesgo de provocar hipoglucemias; recientemente también se ha aprobado la indicación de sitagliptina en monoterapia para pacientes con intolerancia o contraindicación a la metformina, por lo que es una alternativa útil en pacientes con elevado riesgo de hipoglucemias.

Es importante recordar que las glitazonas están contraindicadas en pacientes con cual-

**Tabla 15-11. Utilización de hipoglucemiantes en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica.**

Antidiabético	Estadio 1 y 2 FGR $> 60 \text{ mL/min}$	Estadio 3 FGR 30 a $60 \text{ mL/min}$	Estadio 4	Estadio 5
Metformina	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
Sulfonilureas	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Únicamente Gliquidona</i>	<i>No</i>
Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
DPP-IV	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
AGLP-1	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
Tiazolidindionas	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>

Fuentes: Morillas, C. *et al.* 2008; Aguirre, J. *et al.* 2011; Ministerio de sanidad y Consumo de España 2008.  
FGR. Filtración glomerular renal



quier grado de insuficiencia cardiaca debido a que pueden ocasionar una descompensación por la retención hídrica que producen, por lo que no deben utilizarse en ningún caso. El cambio de monoterapia a una combinación de dos fármacos deberá ser considerado cuando no se alcanza un control metabólico adecuado con un solo fármaco; en estos casos se recomienda añadir una sulfonilurea o un inhibidor DPP-IV, éstos últimos han demostrado ser seguros a corto plazo y tienen bajo riesgo de provocar hipoglucemias, además de no influir en el peso corporal, aunque su seguridad a largo plazo no ha sido bien establecida. De manera alternativa, se podría añadir repaglinida o un inhibidor de la  $\alpha$  - glucosidasa, pero su posología puede resultar molesta para los pacientes polimedicados como lo son los diabéticos con insuficiencia cardiaca. Asimismo, en pacientes con un índice de masa corporal  $> 35 \text{ kg/m}^2$ , se puede considerar el uso de un análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) como la exenatida o liraglutida.

Cuando no se consiga un buen control de la  $\text{HbA}_{1c}$  con la combinación de dos hipoglucemiantes orales deberá introducirse una dosis de insulina basal; ésta puede añadirse o sustituir a los hipoglucemiantes orales en cualquier momento evolutivo de la enfermedad, dado el riesgo de retención de sodio especialmente con dosis elevadas en pacientes con insuficiencia cardiaca, se recomienda utilizar la dosis mínima efectiva. En caso de que persista un mal control podría intensificarse el tratamiento añadiendo un análogo de acción rápida o insulina humana regular antes de las comidas o sustituyendo la insulina basal por una mezcla de insulina. Otra alternativa podría ser en algunos casos la triple terapia oral con metformina, una sulfonilurea e inhibidor DPP-IV.

## **Tratamiento farmacológico de la diabetes en población geriátrica**

La dificultad de proveer un tratamiento en una población geriátrica con diabetes se debe a varias situaciones sociales complejas, como es la polifarmacia por sus múltiples enfermedades concomitantes, en esta población la modificación de los factores de riesgo es esencial. La metformina parece ser segura y relativamente efectiva en pacientes geriátricos con diabetes, mientras que la acarbosa es modestamente efectiva en este tipo de población, que además les ocasiona muchas molestias gastrointestinales; las tiazolidinedionas son muy efectivas en este grupo de pacientes, pero se deberán considerar las precauciones de su empleo, por el riesgo de retención de líquidos y los efectos sobre la densidad ósea en estos pacientes. La glibenclamida incrementa exponencialmente el riesgo de hipoglucemias fatales en pacientes geriátricos, aunque este riesgo parece ser menor con otras sulfonilureas como la glicazida y glimepirida; por otro lado la repaglinida y nateglinida son otros secretágonos de insulina de acción rápida, que tienen baja frecuencia de hipoglucemias. Por otro lado, no hay estudios que evalúen el uso de exenatida y liraglutina en esta población, aunque sí los hay en los que sugieren que los inhibidores DPP-4 son agentes efectivos en pacientes geriátricos. El empleo de mezcla de insulinas puede generar errores en estos pacientes, sin embargo, el uso de insulina glargina y detemir se han asociado con una baja frecuencia de hipoglucemia en pacientes geriátricos con diabetes.

## **Tratamiento farmacológico de la diabetes en el embarazo**

La diabetes gestacional es una patología caracterizada por una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono de

severidad variable, que se inicia o detecta por primera vez durante el embarazo, se manifiesta en el segundo o tercer trimestre del embarazo; junto con la dieta, la insulina es el tratamiento de elección en la diabetes durante la gestación. Actualmente existe suficiente información en la que documentan que las sulfonilureas de segunda generación como la glibenclamida, es segura durante el embarazo al demostrar que la glibenclamida no se distribuye a través de la barrera placentaria y en caso de llegar a distribuirse a través de la placenta, las cantidades del fármaco es insignificante, además que han demostrado ser tan eficaces como la insulino terapia en el control de la hiperglucemia en esta población; por otra parte el uso de la metformina también ha demostrado ser seguro durante el embarazo, a pesar que cruza libremente la placenta alcanzando en el producto concentraciones plasmáticas similares a las de la madre, esta biguanida no ha demostrado tener un efecto importante en el transporte de glucosa fetal, siendo el consumo de glucosa a nivel placentario mínimo, y no ha presentado efectos teratogénicos y no provoca hipoglucemias neonatales, por lo que su uso en la diabetes gestacional parece ser seguro.

## Conclusiones

La diabetes tanto tipo 1 como la tipo 2, es una enfermedad crónica degenerativa que no es curable, sin embargo, es controlable mediante modificaciones en el estilo de vida y con el uso de medicamentos hipoglucemiantes e insulina, el tratamiento farmacológico se

establece de acuerdo al tipo de diabetes y a las características individuales de cada paciente, considerando siempre la edad, las enfermedades concomitantes y las contraindicaciones que tiene cada agente farmacológico, teniendo en cuenta las relaciones riesgo - beneficio y costo - beneficio.

La importancia de mantener concentraciones de glucosa en sangre semejantes a los niveles normales, es prever complicaciones a mediano y largo plazo, las cuales pueden limitar la calidad de vida del paciente y conducirlos a la muerte; una consecuencia muy frecuente es la insuficiencia renal como resultado de un mal control de la glucemia. Para tener un buen manejo de la glucemia, es indispensable que el paciente diabético se apegue y cumpla el tratamiento tanto dietético como farmacológico, para ello es necesario que éste se asesore del correcto uso de su terapia, así como el conocimiento para el manejo adecuado de su enfermedad y los episodios de hipoglucemia secundaria que se pudieran presentar con el uso de medicamentos con actividad hipoglucemiante.

Este capítulo pretende ser una herramienta de utilidad para el profesional de la salud, al proporcionarle la información necesaria para hacer uso correcto de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes, con la finalidad de hacer un uso racional de los medicamentos y poder realizar una vigilancia estrecha del apego al tratamiento por parte de los pacientes, previniendo reacciones adversas o minimizando las mismas, para que estas no sean el motivo del abandono de la terapia farmacológica.

## Bibliografía

- Abbatecola, A.; Maggi, S.; Paolisso, G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of incretin therapies. *Drugs Aging* 2008, 25, 913-25.
- Abbatecola, A.; Paolisso, G.; Corsonello, A.; Bustacchini, S. And Lattanzio, F. Antidiabetic oral treatment in older people: does frailty matter?. *Drugs Aging* 2009, 26, 53-62.
- Aguirre, J.; Carramiñana, F.; Carrion, L.; Cols, C.; Comas, J.; Lopez, F.; Lozano, C.; Masso, J.; Mediavilla, J.; Miravet, S.; Moreno, A.; De Santiago, A.Y Seguí, M.. Guías Clínicas de Diabetes tipo 2. *Guías Clínicas de Semergen* 2011, 1-50.
- Ahluwalia, R. Y Vora, J. Tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2 a partir de las directrices de práctica clínica. *Med Clin* 2010, 135, 9-14.
- Ambavane, V.; Patil, R.; Ainapure, S. Repaglinide: a short acting insulin secretagogue for postprandial hyperglycaemia. *J Postgrad Med* 2002, 48, 246-248.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care*. 2012, 35, S11-S63.
- Arias, P. Incretinas en el tratamiento de la Diabetes tipo 2. IV Congreso de FASEN Raem. 2006, 43, 22-24.
- Ariza, R.; Alvarez, T. Prescripción de agentes orales a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Med Int Mex* 2008, 24, 52-58.
- Barwell, N.; Mckay, G.; Fisher, M. Drugs for Diabetes: Part 7 Insulin. *Br J Cardiol* 2011, 18, 224-228.
- Base de Datos Micromedex. Healthcare Series. USP DI. Thomson Healthcare. USA. 2012.
- Baxter, K.; Stockley, I.H. *Stockley's Drug Interactions*. 9<sup>th</sup> ed.; Pharmaceutical Press: Londres. UK, 2010.
- Bayon, C.; Barriga, M.; Litwak, K. Incretinas, incretinomiméticos, inhibidores de DPP-IV (2a parte). *Rev Argent Endocrinol Metab* 2010, 47, 39-54.
- Bell, D. Do sulfonylurea drus increase the risk of cardiac event?. *CMAJ*. 2006, 174, 185-186.
- Bellary, S.; Barnett, H. Inhaled Insulin: New Technology, New Possibilities. *Int J Clin Pract* 2006, 60, 728-734.
- Berthet, S.; Olivier, P.; Montastruc, J.; Lapeyre, M. Drug Safety of Rosiglitazone and Pioglitazone in France. A Study Using the French Pharmacovigilance Database. *BMC Clin Pharmacol* 2011, 11, 1-6.
- Bonafont, X.; Bonal, J. Dosificación de medicamentos en la insuficiencia renal. *Semin Fund Esp Reumatol* 2009, 10, 24-28.
- Botta, C. Insuficiencia cardiaca y diabetes, Una combinación de alto riesgo. *Rev Insuf Cardiaca* 2009, 3, 107-113.
- Boyle, J.; Mckay, G.; Fisher, M. Drugs for Diabetes: Part 1 Metformin. *Br J Cardiol* 2010, 17, 231-234.
- Brunton, L.L.; Lazo J.S.; Parker K.L.; *Gooman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11a ed.; McGraw-Hill Interamericana; 2006.
- Calvo, J.; Lima, E. Objetivos y estrategia terapéutica en la Diabetes Mellitus tipo 2. *An Med Interna* 2001, 18, 381-388.
- Camargo, R.; Andrade, R.; Lucena, M. Hepatotoxicidad por fármacos utilizados en el control de la obesidad y trastornos metabólicos relacionados. *Rev Esp Obes* 2006, 4, 17-23.

- Canadian Diabetes Association. Your guide to diabetes Medications. *Spring*, **2007**, 1-16.
- Canadian Diabetes Association. 2 Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes un Canada: Executive Summary. *Clinical Practices Guidelines* **2009**, 1-15.
- Cardenas, E.; Muñoz, J.; Honorato, J. Rosiglitazona. *Rev Med Univ Navarra* **2002**, 46, 45-52.
- Carretero, M. Pioglitazona. Monoterapia oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *OFFARM* **2005**, 24, 112-114.
- Catterjee, S.; Jarvis, J.; Lawrence, I.; Mcnally, P.; Davies, K. Glargine versus NPH insulin: efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes--the glargine and aspart study (GLASS) a randomised cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* **2007**, 77, 215-22.
- Contreras, E.; Arango, L.; Zuluaga, S.; Ocampo, V. Diabetes y embarazo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* **2008**, 59, 38-45.
- Del Olmo, E.; Carrillo, M.; Aguilera, S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Del Sistema Nacional de salud*. **2008**, 32, 1-14.
- Di, G.; Tamez, A.; Tamez, E. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad. *Med Int Mex* **2008**, 24, 142-147.
- Dipiro, J.T.; Wells B.G.; Schwinghammer T.L.; Dipiro C.V. *AHFS. Drug Handbook*. 7<sup>th</sup> ed McGraw-Hill Companies, Medical: USA 2009, 647-654.
- Dipiro, J., Yee, G., Talbert, R., Matzke, G., Wells, B. And Pasey, L. *Pharmatotherapy. A pathophysiologic Approach*. 7th ed. McGraw-Hill Medical, USA. 2008.
- Dres, M.; Inzucchi, S. Actualización del tratamiento de pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca. *American Journal of Cardiology* **2007**, 99, 113-132.
- ESCALANTE, M. Y ROSAS, J. (2006). Estrategias terapéuticas basadas en las vías del GLP.1. *Johns Hopkins advanced Studies in Medicine*. 6(7A): S586-S594.
- Esmatjes, E. Seguridad de los fármacos basados en incretinas. *Av Diabetol* **2011**, 10, 1-3.
- Eyzaguirre, F., Codner, E. Análogos de insulina: en búsqueda del reemplazo fisiológico. *Rev Med chile* **2006**, 134, 239.250.
- García, A.; García, F.; Lisboa, A. Tratamiento hipoglucemiante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia cardiaca estable o cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardiaca. *Med Clin (Bar)* **2010**, 134, 596.
- Garcia, H.; Meaney, E.; Vargas, G.; Escalante, M.; Aldrete, J. Revisión actual de los conocimientos sobre la absorción intestinal de carbohidratos y su relación con la prevención del riesgo cardiovascular. *Med Int Mex* **2011**, 27, 270-280.
- García, J. Resumen de la mesa: La conexión metabólica entre la diabetes y la insuficiencia cardiaca. Suplemento extraordinario. *Diabetes Práctica*. Actualización y habilidades en Atención Primaria: **2011**, 40-42.
- Garrido, E. Análogos de insulina. *Anales de la Facultad de Medicina*. **2011**, 62, 135-150.

- Gomez, F.; Abreu, C. Glucemia postprandial y variabilidad glucémica: nuevos objetivos para conseguir el control glucémico óptimo en los pacientes con diabetes tipo 2. *Av Diabetol* **2009**, 25, 419-21.
- Guay, D. Repaglinide, a novel, short-acting hypoglycemic agent for type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy*. **1998**, 18, 1195-1204.
- Hamaty, M. Insulin treatment for type 2 diabetes: When to start, which to use. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* **2011**, 78, 332-342
- Inzucchi, S. Diabetes Facts and Guidelines. Yale diabetes Center, **2011**, 1-104
- Inzucchi, S.; Bergenstal, R.; Buse, J.; Diamant, M.; Ferrannini, E.; Nauck, M.; Peters, A.; Tsapas, A.; Wender, R.; Matthews, D. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care and Diabetology* **2012**, 1-8
- John, M. Basal Insulin Analogues. A Review of Recent Data on Efficacy and Safety. Supplement to *JAPI* **2011**, 59, 25-28.
- Korytkowski, M. Sulfonylurea treatment of type 2 diabetes Mellitus: Focus on Glimpiride. *Pharmacotherapy* **2004**, 24, 606-620.
- Kroon, L. Drug Interactions with Smokings. *Am J Health-Syst Pharm* **2007**, 64, 1917-1921.
- Leiva, A.; Varas, P.; Amigo, L.; Contreras, S.; Maiz, A; Rigotti, A. Sitagliptina, un inhibidor de la enzima DPP-IV, aumenta el colesterol plasmático total, altera el perfil de colesterol lipoproteico y disminuye el transporte reverso de colesterol e ratones. *Rev Chil Cardiol*. **2010**, 29, 342-350.
- Licea, M. Análogos de insulina. *Rev Cubana Endocrinol* **2006**, 17, 23-31.
- Macias, M.; Maciá, C.; Yano, R.; Fernandez, O.; Alvarez, O. Acidosis láctica por metformina desencadenada por una insuficiencia renal. *Anales Sis San Navarra* **2011**, 34, 115-118.
- Mata, M.; Cano, J.; Franch, J.; Mundet, X.; Tomas, P. Protocolo de actuación grupo de estudio de la Diabetes en Atención primaria de Salud de la sociedad Catalana de Medicina Familiar Comunitaria. **2008**, 1-54.
- McCall, A. Insulin Therapy and Hypoglycemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. **2012**, 4, 57-87
- Mediavilla, J. Guías Clínicas de Diabetes Mellitus tipo 2. Sociedad española de médicos de Atención Primaria. **2011**, 1-48.
- Menendez, E.; Lafita, L.; Artola, S.; Millan, J.; Alonso, A.; Puig, M.; Garcia, J.; Alvarez, F.; Garcia, J.; Mediavilla, J.; Miranda, C.; Romero, R.. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de hiperglucemia en pacientes diabéticos tipo 2. *Av diabetol*. **2010**, 26, 331-8.
- Ming, P.; Lockman, K.; Elton, R.; Boyd, M.; Clive, P.; Jaap, A. Comparison of the Effects of Long-term Pioglitazone and Rosiglitazone Therapy on Liver Enzymes in Type 2 Diabetes. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* **2011**, 11, 121-129.
- Ministerio De Sanidad Y Consumo, España. *Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 2*. Guías de Prácticas



- Clínicas en el SNS: 2008, 1-193.
- Morillas, C.; Solá, E.; Górriz, J.; Coronel, F. Manejo de la hiperglucemia en enfermedad renal crónica. *NefroPlus*. **2008**, 1, 16-22.
- Nathan, D.; Buse, J.; Davidson, M.; Ferrannini, E.; Holman, R.; Sherwin, R.; Zinman, B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* **2008**, 31, 1-11
- Neumiller, J.; Setter, S. Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother*. **2009**, 7, 324-42.
- Paolisso, G. Pathophysiology of diabetes in elderly people. *Acta Biomed*. **2010**, 81, 47-53.
- Perez, G.; Gonzalez, O.; Cano, M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología* **2010**, 30, 618-25.
- Puig, M.; Reviriegob, J. Las incretinas como nuevas dianas terapéuticas de la diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp*. **2007**, 207, 352-64.
- Robles, N.; Alcazar, R.; Conzalez, A.; Honorato, J.; Acha, J.; De Alcaro, F.; Fernandez, V.; Gomez, P.; Lopez, M.; Martinez, A.; Romero, R. Manejo práctico de antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal. *Nefrología*. **2006**, 26, 538-558.
- Rosenstock, J.; Hassman, D.; Madder, R.; Brazinsky, S.; Farrell, J.; Khutorvansky, N.; Hale, P. Repaglinida versus nateglinida monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* **2004**, 27, 1265-70.
- Saenz, J.; Granja, V.; Valero, A.; Ferrari, J. Y Herreros, A. Insulinoterapia en el medio hospitalario. *Nutr Hosp* **2008**, 23, 126-133.
- Sanchez, P. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente diabético tipo 2. *Endocrinol Nutr* **2008**, 55, 17-25
- Sanchez, R. Actualización en el tratamiento de diabetes gestacional. Clase de Residentes 2011, 1-22
- Scheen, A. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. *Pharmacokinet* **2007**, 46, 93-108.
- Scheen, A. Dipeptidylpeptitase-4 Inhibitors (Gliptins): Focus on Drug-Drug Interactions. *Clinical Pharmacokinetics*. **2010**, 49, 573-588.
- Scherbaum, W. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. Inhaled insulin: clinical efficacy. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005, 7, S9-S13.
- Shah, N.; Deeb, W.; Chksi, R.; Epstein, B. Dapagliflozin. A Novel Sodium-glucose Cotransporter Type 2 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy* **2012**, 32, 80-94.
- SHASHANK, J.; RAKESH, P. AND DAS, A. (2007). Insulin: History, biochemistry, physiology and pharmacology. Supplement of JAPI. 55: 19-25.
- Shenfield, G. (2001). Drug interactions with oral hypoglycaemic drugs. *Australian Prescriber* Vol. 24 (4): 83-85.
- Shyangdan, D.; Royle, P.; Clar, C.; Sharma, P.; Waugh, N.; Snaith, A.. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* **2011**, 10, CD006423.
- Singh, S.; Ahmad, F.; Lal, A.; Yu, C.; Bai, Z.; Bennett, H. Efficacy and safety of



insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009, 180, 385-397.

SMITH, C.; FISHER, M. AND MCKAY, G.

(2010). Drugs for diabetes: par 2 sulphonylureas. *Br J Cardiol*. 17: 279-82.

Thierer, J. (2006). "Insuficiencia cardiaca y diabetes". *Rev Argent Cardiol*. 74: 60-

Triplitt, C. Drug interaction of Medication commonly using in Diabetes. *Diabetes Spectrum* 2006, 19, 202-211.

Tzoulaki, J.; Molokhia, M.; Curcin, V.; Little,

M.; Millett, C.; Ng, A.; Hughes, R.;

Khunti, K.; Wilkins, M.; Majeed, A.;

Ellitt, P. Risk of cardiovascular disease

and cause mortally among patients

with type 2 diabetes prescribed oral

antidiabetes drugs: retrospective cohort

study using UK general practice research

database. *BMJ*. 2009, 339. b4731.

Valdes, E.; Soto, E.; Lahsen, R.; Barrera,

C.; Candia, P. Eficacia de los

hipoglicemiantes orales en el control

metabólico de pacientes con diabetes

mellitus gestacional. *Rev Méd Chile*

2008, 136, 915-920

Whalen, K.; Mansour, H. Pharmacotherapy of

diabetes in the Elderly. *US Pharm*. 2009,

43, 44-48

Wong, J.; Eng, B.; Chase, G.; Hann, C.;

Shaw, G.; Lotz, T.; Lin, J.; Le, A. (). A

Subcutaneous Insulin Pharmacokinetic

Model for Computer Simulation in a

Diabetes Decision Support Role: Model

Structure and Parameter Identification. *J*

*Diabetes Sci Technol* 2008, 2, 58-71.

Zarate, A.. Nuevas opciones terapéuticas para

diabetes 2. Inhibidores del transportador

sodio-glucosa (SGLT). *Acta Médica*

*Grupo Ángeles* 2008, 6, 93-94.

extraordinario.

---

## Tratamiento nutricional de la diabetes

---

Teresita HUICI

Carlett RAMÍREZ FARÍAS

**L**A DIABETES es una enfermedad crónica degenerativa, con predisposición hereditaria y factores ambientales que favorecen su incidencia. La correcta composición de la dieta es importante para mantener una glucemia óptima y evitar las complicaciones crónicas de la diabetes. Es necesario planificar una dieta con el adecuado porcentaje de macronutrientes y micronutrientes que cubran con los requerimientos de acuerdo con la edad y/o estado fisiológico, además de cumplir con los objetivos que se propongan para mejorar el estado de salud de los afectados.

### Introducción

La diabetes es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad. Su frecuencia se ha ido incrementando en todo el mundo, debido al aumento en la prevalencia de obesidad y la falta de actividad física, por eso el llevar una dieta adecuada es muy importante tanto para la prevención como para el tratamiento de dicha enfermedad.

La terapia médica nutricional (TMN) es crucial para los pacientes con diabetes. En muchos de los casos de diabetes tipo 2, ésta puede ser la única forma de tratamiento, no siendo así en otros casos de diabetes tipo 1 ó 2, en donde se necesita un control más estricto para lograrlo, requiriendo entonces de hipoglucemiantes o insulina.

Es importante recordar que la dieta propuesta para el paciente diabético es similar a la recomendada también para la población sana y que la incidencia de diabetes puede ser reducida un 60% si hacemos modificaciones en el estilo de vida, como la reducción de peso corporal, ejercicio y reducir el consumo de grasas saturadas.

### Objetivos del tratamiento nutricional

Los objetivos del tratamiento médico nutricional (TMN) varían de acuerdo con las características del paciente, como edad, sexo, peso, talla, actividad física, fisiopatología personal, concentraciones de glucosa en ayuno, entre otras; pero en general se pueden resumir de la siguiente manera:

- 1) Lograr y conservar concentraciones de glucosa lo más cercanos posible a lo normal.
- 2) Suministrar la cantidad de energía adecuada para lograr y mantener un crecimiento y desarrollo normal en niños y adolescentes, para cubrir las necesidades del embarazo y la lactancia, y cualquier condición catabólica o de estrés.
- 3) Prevenir y tratar las complicaciones agudas de la diabetes como hipoglucemia, enfermedades breves o problemas por ejercicio.
- 4) Prevenir y tratar las complicaciones crónicas de la diabetes como neuropatías, nefropatías, hipertensión, dislipidemias y enfermedades vasculares.
- 5) Lograr y mantener un peso corporal razonable y un perfil de lípidos que prevenga el riesgo de complicaciones y mejorar el estado general de salud.

El tratamiento en pacientes con diabetes, independientemente de que requieran de insulina, hipoglucemiantes, ambas o ninguna, deberá incluir un plan nutricional y la adopción de una rutina para detectar errores en el tratamiento, evitando así periodos de hiperglucemia, hipoglucemia y coma.

### **Composición de la dieta**

Dos de los primeros médicos que describieron la importancia de la nutrición en la persona con diabetes fueron Anderson RN y Wolf AM

A partir de sus investigaciones se han establecido diferentes dietas tratando de llegar a la mejor opción. Al ser la diabetes un problema de salud pública a nivel mundial, diferentes asociaciones publican recomendaciones para la distribución de macronutrientes dentro de la dieta del diabético.

La Asociación Americana de Diabetes

(ADA), publicó en 1950 la primera guía de manejo de nutrición en el paciente con diabetes, en la que recomendaba 40% de hidratos de carbono, 40% de lípidos y 20% de proteínas. Estas recomendaciones han cambiado hasta llegar a la última publicación en el 2012, en la que se enfatiza no solamente la cantidad, sino el tipo de hidratos de carbono (frutas, vegetales y productos de grano entero) y enfatizan la importancia de la terapia de nutrición individualizada. El índice glucémico (IG) y la carga glucémica (CG) pueden adicionar beneficios en el control de la glucemia, al seleccionar los hidratos de carbono de la dieta.

Actualmente existen recomendaciones de grupos en Europa, Estados Unidos, Reino Unido y Canadá con algunas diferencias relativamente pequeñas entre ellas (*Tabla 16-1*).

En general los expertos concuerdan en limitar los ácidos grasos saturados, incluir ácidos grasos monoinsaturados, limitar o eliminar los ácidos grasos trans, promover una dieta alta en fibra, incluyendo hidratos de carbono de bajo índice glucémico.

### **Proteína**

Las proteínas están constituidas por aminoácidos y tienen funciones muy importantes como el mantenimiento, crecimiento y reposición de tejidos, producción de proteínas del plasma, síntesis de enzimas, anticuerpos, etc. Se ha recomendado que el aporte de proteína sea del 10 al 20%, energía total requerida; lo cual es aproximadamente entre 0.8 y 1 g/kg/día. Estas proteínas deben ser tanto de origen animal como de origen vegetal, sin embargo, se puede hacer el cálculo para la recomendación en personas vegetarianas. Una reducción de proteína a 0.8 g en personas con nefropatía puede mejorar algunas pruebas de funcionamiento renal, como la excreción de

**Tabla 16-1. Resumen de recomendaciones para distribución de macronutrientes en dietas de personas con diabetes**

Nutriente	ADA* (% energía)	EASD † (% energía)	Diabetes UK (% energía)	CDA‡ (% energía)
Proteína	15-20	10-20	< 1 g/kg peso corporal	15-20
Grasa	--	25-35	< 35	≤ 30
Ácidos grasos saturados (SFAs)	< 7 (Minimizar ácidos grasos trans)	< 10 (SFAs y ácidos grasos trans)	< 10 (SFAs y ácidos grasos trans)	≤ 10 (Minimizar ácidos grasos trans)
Carbohidratos	Alto en fibra Alentar alimentos con bajo índice glucémico (IG)	45-60 Alto en fibra Alentar con bajo IG	45-60 Alentas alimentos con bajo IG	50-60 Alimentos con IG bajo pueden ser útiles

\* Asociación Americana de Diabetes(ADA)

† Asociación Europea para el Estudio de Diabetes (EASD)

‡ Asociación Canadiense de Diabetes (CDA)

Fuente: Adaptada de Muls (52); UK información de Connor

albúmina y la tasa de filtración glomerular, pero tiene que cuidarse el no afectar el estado nutricional.

Las proteínas no incrementan la concentración de glucosa, sin embargo, una hiperglucemia moderada en personas con diabetes tipo 2, pueden llevar al catabolismo de proteínas y por tanto la necesidad de incrementar las necesidades de proteína. Igualmente en las personas con diabetes tipo 1 con tratamiento de insulina, a veces pueden requerir mayores cantidades de proteína. Debido a que la mayoría de los adultos consume un porcentaje mayor de proteína (hasta 50% más de lo que requieren), los pacientes con diabetes parecen estar protegidos contra la desnutrición proteica con una dieta usual.

Las recomendaciones actuales para la ingesta de proteína diaria van en el rango de

10% a 20% de la energía total, excepto en presencia de micro-albuminuria anormal o nefropatía establecida, cuando el porcentaje puede ser disminuido. La ingesta insuficiente de proteína (< 0.6 g/kg de peso) representa una preocupación, ya que puede causar desnutrición.

### Hidratos de carbono y fibra

El hecho de que tanto el cerebro como el sistema nervioso central utilizan como sustrato energético los hidratos de carbono, hace que la recomendación de los mismos en la dieta de la persona con diabetes sea de 45 a 60%. La cantidad y tipo de hidratos de carbono influyen directamente en la respuesta glucémica. El consumo de hidratos de carbono simples debe ser limitado y asesorar al paciente con diabetes, para que disminuya específicamente

el consumo de bebidas endulzadas

Se recomienda el uso de alimentos ricos en fibra y con bajos índice glucémico (IG) y carga glucémica (CG). En general la fibra dietética, ayuda a mantener una función gastrointestinal normal, es útil en el tratamiento y prevención de algunos trastornos gastrointestinales benignos y se le atribuyen beneficios en la disminución de la glucemia y colesterolemia. Adicionalmente la sensación de saciedad de los alimentos con fibra, puede ser útil en los planes de pérdida de peso.

La recomendación de fibra para las personas con diabetes, es por lo menos de 14 g/1 000 kcal y enfatizar los alimentos de granos enteros.

Los sustitutos de azúcar son seguros dentro de los rangos previstos por la FDA de E.U.A.

### **Grasas**

La grasa de la dieta disminuye la absorción de glucosa y retrasa la respuesta del pico glucémico a alimentos que contienen glucosa. Debe de considerarse: el perfil metabólico individual completo, la necesidad de pérdida o mantenimiento de peso, la presencia de otras condiciones médicas y preferencias dietéticas, en la determinación de ingesta de dieta diaria óptima.

El manejo de grasa o lípidos es importante en pacientes con diabetes tipo 2 y está dirigido a disminuir el colesterol LDL, elevar el colesterol HDL y disminuir los triacilglicéridos. Un control efectivo de lípidos, ha demostrado reducir la enfermedad macrovascular y mortalidad en pacientes con antecedentes que incluyen eventos cardiovasculares. Los especialistas en diabetes aconsejan realizar estudios en pacientes diabéticos adultos para buscar alteraciones de lípidos, al menos una vez por año y más seguido si es necesario para lograr las metas. La terapia inicial

recomendada para manejar niveles de lípidos, es una modificación del comportamiento que incluye modificación de la dieta, pérdida de peso y aumento de ejercicio. En algunos casos, puede ser necesaria la adición de agentes que disminuyan los lípidos.

Las recomendaciones dietéticas para ingesta de grasa, incluyen limitar la ingesta de ácidos grasos saturados (< 7%), minimizar la ingesta de ácidos grasos trans ya que como se mencionó anteriormente, al disminuirlas se disminuye el colesterol LDL y se incrementa el HDL. Recomiendan disminuir la ingesta de colesterol e incrementar los ácidos grasos omega 3, incluyendo grasa diaria en su mayoría en forma de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados (*Figura 16-1*).

### **Vitaminas y minerales**

De acuerdo con los lineamientos de la ADA, actualmente no hay suficiente evidencia para recomendar al paciente diabético, la suplementación rutinaria con antioxidantes como la vitamina E, C y carotenos.

Algunos autores sostienen que la diabetes no controlada, es frecuentemente asociada con deficiencias de micronutrientes y que las personas con diabetes pueden beneficiarse al consumir alimentos naturalmente ricos en antioxidantes, agua y vitaminas liposolubles, al igual que alimentos con folato biodisponible.

Las deficiencias de micronutrientes como vitamina B<sub>6</sub>, vitamina A, vitamina C, cromo y ácido fólico, pueden estar involucradas en el desarrollo de complicaciones secundarias de la diabetes. Es posible que las deficiencias de cromo, potasio y posiblemente zinc, puedan agravar la intolerancia a los hidratos de carbono. Los componentes de la dieta tales como cromo, pueden ayudar a mantener los niveles de glucosa normales y otros, como vitaminas A y C, pueden ayudar a minimizar

el estrés oxidativo. La vitamina B<sup>6</sup> y el ácido fólico pueden reducir el riesgo cardiovascular.

Con el fin de detectar deficiencias de micronutrientes, se recomienda realizar una evaluación nutricional a los pacientes en dietas de reducción de peso extremas, vegetarianos estrictos, cualquiera con ingesta reducida de alimentos (*v. gr.*, algunos adultos ancianos), mujeres embarazadas o lactando, individuos tomando medicamentos que alteran el metabolismo de micronutrientes, personas con diabetes quienes están en pobre control metabólico y aquellos con desórdenes de malabsorción o falla cardíaca congestiva.

### Índice glucémico (IG) y carga glucémica (CG)

El índice glucémico (IG) tan sólo indica la rapidez con la que un alimento se digiere y eleva el nivel de glucosa en la sangre después de la comida. Se basa en que cuando la glucosa de los alimentos se absorbe, se eleva el nivel

de azúcar en sangre rápidamente, provocando la liberación postprandial (después de comer) de las hormonas de la digestión y también de la insulina.

Se dice que un alimento tiene un IG alto si es mayor de 70. Es conveniente evitar estos alimentos, porque incrementan la glucemia rápidamente y la sensación de hambre se da al poco tiempo de comerlos.

Los alimentos de IG medio tienen valores de 56 a 69 liberan el azúcar más despacio.

Los alimentos con IG bajo tienen valores menores de 55. Provocan una liberación muy lenta de la glucosa en la sangre, causan mayor sensación de saciedad, por lo que se consideran más convenientes para la alimentación del diabético

La carga glucémica (CG) es un concepto más novedoso que valora no sólo la rapidez de un alimento en convertirse en azúcar en la sangre, también tiene en cuenta la cantidad de hidratos de carbono que tiene una ración de un alimento particular.



Figura 16-1. Adaptado de: presentación del Dr Osama Hamdy.



Un alimento con CG alta tiene un valor de 20 o más. Si la CG va de 11 a 19 es media.

Los valores de CG por debajo de 10 son bajos.

El índice glucémico (IG) de los alimentos se calcula tradicionalmente en relación con la glucosa, a la que se le atribuye un valor IG = 100. En algunas revisiones se comparan con el pan blanco. La carga glucémica (CG) se obtiene al dividir el IG por 100, y el resultado se multiplica por el contenido de carbohidratos disponibles de una ración en gramos.

La práctica en la selección de los alimentos de acuerdo con su IG y su CG puede ayudar a los pacientes a mejorar el control glucémico. La ingesta de almidones con alto IG se ha asociado con resistencia a la insulina y con niveles elevados en plasma de LDL y triacilglicéridos. La respuesta menor de insulina luego de la ingestión de alimentos de bajo IG suprime la concentración de ácidos grasos libres, mejorando la captación de glucosa por los tejidos. Se ha asociado con menor riesgo de enfermedad cardiovascular cuando se reemplazan los alimentos de alto IG con alternativas de bajo IG tales como granos completos y productos de cereal mínimamente refinados. (Tabla 16-2).

### Variabilidad glucémica (VG)

La variabilidad glucémica es definida como variaciones de concentración de glucosa en sangre agudas, desde el pico de nadir a nadir. Actualmente se sospecha que es más dañina la variabilidad glucémica amplia, que la elevación prolongada de glucosa en sangre. La VG puede ser afectada por el estado de salud de un individuo (v. gr., diabetes, pre-diabetes, estrés post quirúrgico, infección), los medicamentos y la dieta (cantidad y tipo de hidratos de carbono, comidas sin horarios, gastroparesis).

Los investigadores han encontrado que la VG incrementa las complicaciones vasculares e incrementan el riesgo de muerte en pacientes críticamente enfermos.

Los datos emergentes sugieren que las estrategias de tratamiento, debieran considerar añadir a la medición de la glucosa en ayunas, glucosa postprandial y la HbA<sub>1c</sub> la variabilidad glucémica, como un factor importante.

Los índices de IG y de CG de varios alimentos están disponibles en línea se pueden consultar en <http://www.glycemicindex.com/>

### Péptido similar a glucagón GLP1 (Glucose Like Peptide)

Últimamente, se le ha dado atención a una nueva línea de terapia, en la que se emplean sustancias llamadas *incretinas* para pacientes que tienen diabetes tipo 2.

El concepto de incretinas se desarrolló debido a que en diversos experimentos, se ha observado que la secreción de insulina en respuesta a la administración de glucosa por vía oral es mayor que la provocada por la vía intravenosa, a pesar de haber concentraciones plasmáticas de glucosa similares; por lo cual se planteó la hipótesis de que existían unas hormonas que se liberaban en el tracto gastrointestinal. A estas hormonas se les denominó incretinas, las cuales tienen como función aumentar la secreción de insulina postprandial.

Las incretinas son una serie de hormonas que se producen en el intestino, en respuesta a la ingesta de nutrimentos. Uno de sus efectos más importantes es la secreción de insulina por el páncreas y la disminución en los niveles de glucosa en sangre.

Las dos incretinas principales son el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido -1 similar al glucagón (GLP-1). Estas dos sustancias han sido objeto de numerosas investigaciones para diseñar nuevos fármacos,

**Tabla 16-2. Índice glucémico y carga glucémica.**

Alimento	Tamaño porción	Índice glucémico (glucosa=100)	Carga glucémica
Refresco	250 mL	63	16
Glucerna vainilla	250 mL	19 ± 4	4
Pan blanco	36 g	20	3
Tortilla	50 g	52	12
Arroz blanco chino	150 g	83 ± 1	30
Frijoles	150 g	40 ± 3	6
Plátano	120 g	47 ± 5	16
Manzana (Golden delicious)	120 g	39 ± 3	6
Jugo de Naranja	250 mL	46 ± 6	12
Leche descremada	250 mL	30 ± 6	4
Lentejas	150 g	29 ± 3	5
Papa horneada	150 g	69 + 5	19
Yakult	65 mL	46 ± 6	6
Papas fritas (a la francesa)	150 g	70 ± 6	21
All bran	30 g	38	8
Corn flakes	30 g	74 ± 3	19

Tomado de Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand Miller JC, International Tables of Glycemic Index and Glycemic Loads Values: 2008. Diab Care 2008;31 (12)

que sean útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Son también motivo de estudio en suplementos nutricionales específicos para diabetes que han demostrado incrementar la producción de GLP-1.

Este descubrimiento ha llevado a buscar terapias para diabetes, con medicamentos basados en la incretina que optimizan la acción de GLP-1 para controlar el azúcar en la sangre. En los pacientes con diabetes, la producción de GLP-1 se ve disminuida.

### Modificación de estilo de vida

En los últimos años se han realizado diferentes estudios en los que se comparan

los efectos de la modificación en el estilo de vida (incluyendo pérdida de peso y actividad física incrementada) con los efectos de un medicamento, previniendo el inicio de diabetes tipo 2 y algunas mediciones como hemoglobina A<sub>1c</sub>, circunferencia abdominal, glucemia, hipertensión, etc. Los resultados mostraron que la modificación del estilo de vida fue cerca de dos veces tan efectivo como el medicamento (58% vs 31% reducciones relativas, respectivamente).

La modificación del estilo de vida es la estrategia principal para prevenir o retrasar el inicio de la diabetes tipo 2. Los objetivos recomendados son la pérdida de 5% a 10% de

peso corporal y la incorporación semanal de 150 minutos de actividad aeróbica moderada, o alcanzar la meta de 10,000 pasos diarios.

La actividad física es recomendada para personas con diabetes, para ayudar a controlar el peso, mejorar el control de glucosa, mejorar el bienestar y reducir el riesgo de complicaciones, incluyendo enfermedad cardiovascular.

Las personas con diabetes tipo 1 también se benefician del control de peso y la actividad física, es importante que se ajuste la terapia de acuerdo al ejercicio que lleve a cabo, el monitoreo cuidadoso de la glucosa en sangre, la ingesta de alimentos y la hidratación son importantes regulando la respuesta glucémica a la actividad física.

El peso corporal excesivo (IMC > 25) es un factor de riesgo primordial para diabetes tipo 2. La asociación entre obesidad con tolerancia de glucosa afectada, se presume que involucra la alteración en los receptores de insulina resultando en una resistencia a la insulina. Aún la pérdida de peso moderada (~7 % del peso corporal) puede reducir la hiperglucemia, hiperlipidemia y la hipertensión; por tanto, el manejo del peso está incluido en el manejo de la diabetes para los pacientes obesos.

El manejo apropiado de la nutrición diaria, es crítico para el control de peso en la diabetes. Una estrategia efectiva puede ser optar por el reemplazo de una comida. Los reemplazos de alimentos incluyen productos densos en nutrimentos formulados para reemplazar calorías de alimentos con bajo valor de nutrimentos. La ADA afirma, “el uso de reemplazos de alimentos una o dos veces al día para sustituir una comida usual puede resultar en pérdida de peso significativa, la terapia de reemplazo de comidas debe ser continuada si la pérdida de peso debe ser mantenida.”

### **Estudio *Look Ahead (Action for Health in Diabetes)***

El estudio *Look Ahead (Action for Health in Diabetes, Acción para la salud en diabetes)*, es un estudio clínico a largo plazo que fue diseñado para determinar si la pérdida de peso sostenida a largo plazo puede mejorar la glucemia y prevenir los eventos cardiovasculares en personas con diabetes tipo 2. Los resultados a un año de la intervención intensiva en el estilo de vida, un promedio de pérdida de peso del 8.6% , reducción significativa  $A_{1c}$  y en varios factores de riesgo cardiovascular con beneficios sostenidos a los 4 años.

A partir de esta intervención estricta en el estilo de vida se logró disminuir el peso, manteniendo la pérdida de peso hasta el cuarto año del estudio. Cuando se finalice seguramente proporcionará más información de los efectos que tiene la disminución de peso a largo plazo y sus efectos en los resultados clínicos.

Basándose en la evidencia de estudios como éste, la posición y recomendación de la ADA y de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos AACE, es proporcionar una terapia médica nutricional (TMN) a las personas con prediabetes o diabetes como prevención y control. En personas con prediabetes o diabetes se deberá dar una TMN individualizada, para alcanzar los objetivos del tratamiento. Preferentemente esta TMN debe ser proporcionada preferentemente por un nutriólogo calificada.

En personas con sobrepeso, obesidad y riesgo de desarrollar diabetes, debe recomendarse la pérdida de peso. La dieta mediterránea, la reducción de hidratos de carbono y grasas pueden ser efectivas en el corto plazo y hasta los 2 años. En los pacientes que sigan dietas bajas en hidratos de carbono, es recomendado monitorear el perfil de lípidos, la función

renal y en los que tengan nefropatía, la ingesta de proteínas. Es importante también ajustar la terapia de hipoglucemia según se necesite. La actividad física y la modificación en el comportamiento, son componentes importantes en los programas de pérdida de peso y son de mucha ayuda para mantener la pérdida de peso por más tiempo.

Para los individuos con un riesgo alto de desarrollar diabetes tipo 2, se recomiendan los programas estructurados que enfatizan el cambio en el estilo de vida, con una meta de pérdida de peso de 7% del peso corporal e inclusión de actividad física regular (150 min por semana). Debe incluirse además una estrategia dietética con una ingesta reducida en calorías y grasa. El apegarse a estos programas puede reducir el riesgo de desarrollar diabetes. Es importante hacer hincapié en las personas en riesgo de diabetes, en el consumo diario de fibra dietética (14 g de acuerdo al Departamento de Agricultura del Estado Unidos).

La ADA reconoce la importancia de la nutrición como un componente universal, del estilo de vida saludable además de reconocer el papel de la TMN. La TMN es un componente de la prevención, manejo y de la educación para el auto control de la diabetes. El manejo para alcanzar los objetivos de la terapia nutricional, requiere el esfuerzo coordinado de un equipo, debido a la complejidad de la nutrición, se recomienda que exista una nutrióloga calificada en el tratamiento del diabético para implementar la terapia médica nutricional.

Los estudios clínicos han reportado que con la terapia médica nutricional la A1c disminuye a los 3 a 6 meses en 0.25 a 2.9% con reducciones más altas en diabetes tipo 2, a más corta duración. Múltiples estudios han demostrado mejoras sostenidas en la A1c a los

12 meses, que se mantienen cuando se le da seguimiento a la persona de forma mensual y hasta tres sesiones al año. Los estudios en personas sin diabetes sugieren que la TMN reduce el colesterol LDL en un rango de 15 -25 mg/dL hasta un 16% y soportar un cambio en la modificación del estilo de vida en el tratamiento de la hipertensión.

La importancia de la pérdida de peso en los obesos y personas con sobrepeso está bien documentada, pero las dietas para bajar de peso y la distribución óptima de macronutrientes, no ha sido establecida. Una revisión sistemática de 80 estudios de pérdida de peso con duración de  $\geq 1$  año demostró que se puede lograr la pérdida de peso sostenida a partir de la dieta, dieta con ejercicio y con reemplazos de alimentos. (pérdida de peso de 4.8 - 8% a los 12 meses). Tanto la dieta baja en grasa, baja en hidratos de carbono y la dieta mediterránea han demostrado resultados similares después de 1 a 2 años de seguimiento. En un meta análisis se vio que a los 6 meses, las dietas bajas en hidratos de carbono se asociaron con mejores niveles de triacilglicéridos y colesterol HDL comparado con las dietas bajas en grasas, pero también las dietas bajas en hidratos de carbono provocan un nivel significativamente mayor de colesterol LDL,

### **Otros alimentos: alcohol y hierbas**

El consumo de bebidas alcohólicas es frecuente en nuestra sociedad, por lo cual es importante conocer sus efectos para los pacientes con diabetes. Las recomendaciones del consumo de alcohol son las mismas que para la población en general. La abstención de su consumo durante el embarazo es estricta, también para pacientes con pancreatitis, con neuropatía avanzada, con hipertrigliceridemia severa y/o que tengan problemas de alcoholismo.

Una bebida se define como 12 oz de cerveza, 5 oz de vino o 1.5 oz de bebidas destiladas, porciones que aproximadamente contienen 15 g de alcohol. Cada gramo de alcohol produce 7 calorías. El alcohol es absorbido en el estómago e intestino y pasa por circulación porta al hígado, donde bloquea la gluconeogénesis favoreciendo la hipoglucemia, sin embargo, si se ingiere demasiado alcohol también puede favorecer la hiperglucemia. El consumo leve a moderado de alcohol (5-15 g diarios) ha sido asociado con la disminución de riesgo en enfermedades cardiovasculares, debido al incremento plasmático del colesterol HDL.

El alcohol también potencia la acción de la insulina, por lo cual no se sugiere tomarlo como alimento único en una colación sino con otros alimentos y moderar su consumo a no más de dos porciones por día en adultos hombres y no más de uno en mujeres adultas.

Hierbas: no existe evidencia clara de la eficacia del uso de hierbas, sin embargo, pueden ser un potencial de toxicidad o algunas mezclas pueden contener un alto contenido de sal. Investigaciones acerca del beneficio de alimentos funcionales como té, cocoa y café no son contundentes.

### **Pacientes pediátricos**

Las recomendaciones energéticas son iguales a las de cualquier niño normal, de acuerdo con su edad y talla, sin embargo, es necesario fraccionar la dieta y monitorear la glucosa todos los días, en especial después de hacer ejercicio, debido a que la actividad infantil suele ser mucho mayor que en los pacientes adultos y sería un periodo susceptible para presentar un cuadro hipoglucémico.

El contenido de glucosa de las fórmulas infantiles se absorbe relativamente rápido, por tanto en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1, es necesario hacer el cálculo de hidratos

de carbono para establecer la dosis ideal y el tipo de insulina. Si el bebé tiene problemas de hipoglucemia en las noches, se deberá buscar una fórmula con harina de maíz o con almidón crudo que podría ayudar al control glucémico.

### **Diabetes en el embarazo**

La diabetes puede presentarse durante el embarazo, la cual es conocida como diabetes gestacional, o también puede haberse diagnosticado mucho tiempo antes de un embarazo. Independientemente del momento de diagnóstico, las metas de la terapia médica nutricional para el embarazo, son el proveer una adecuada nutrición materna y fetal, la energía adecuada para el incremento apropiado de peso y en caso necesario la suplementación de vitaminas y minerales, lograr y mantener un óptimo control glucémico y evitar la cetosis.

La diabetes gestacional afecta a 4% de las mujeres embarazadas, pero por lo regular desaparece de inmediato después del nacimiento del bebé. Los requerimientos energéticos durante el primer trimestre del embarazo no son incrementados a menos de que haya depleción de las reservas corporales. La pérdida de peso no se aconseja, pero en mujeres con obesidad y diabetes gestacional, puede ser considerada una modesta restricción de energía e hidratos de carbono.

Durante el segundo y tercer trimestre se sugiere adicionar 300 kcal/día para incrementar el volumen sanguíneo, de los pechos, útero, tejido adiposo, crecimiento de la placenta, y fluidos amnióticos. Es necesario tener un adecuado consumo de proteína (0.75 g/kg/día más 10 g/día adicionales), dar un mínimo de 175 g de hidratos de carbono, fraccionar la dieta teniendo comidas frecuentes y evitar el consumo de alcohol. Una colación nocturna es necesaria para disminuir el riesgo de presentar hipoglucemia y cetosis. Los recordatorios de



comida y el frecuente monitoreo de glucosa plasmática, son importantes para hacer ajustes en la dieta y en la dosis de insulina en las madres que lo requieran. La actividad física puede ayudar a disminuir la hiperglucemia en ayuno postprandial, además pueden utilizarse como refuerzo para mejorar la glucemia materna.

Si la madre no presentaba diabetes previo al embarazo, por lo general después del parto su glucemia es normalizada, pero aún así tienen el riesgo de presentar diabetes en embarazos posteriores o diabetes tipo 2 en el futuro. En consecuencia, es necesario seguir con medidas de prevención, seguir una dieta equilibrada y hacer ejercicio.

### **Lactancia**

La lactancia materna está recomendada para mujeres con diabetes preexistente o con diabetes gestacional, sin embargo para tener una lactancia exitosa se necesita una estricta planeación y coordinación nutricional con los horarios de lactancia. Debido a que la lactancia disminuye la concentración plasmática de glucosa, se requiere de una colación que contenga hidratos de carbono antes o mientras se está alimentando al bebé, en especial en las madres que necesiten insulina, para evitar cualquier desequilibrio. Los requerimientos energéticos durante los primeros 6 meses de lactancia aumentan a 200 kcal por arriba del plan de embarazo (es decir 500 kcal) por encima de la recomendación para una mujer no embarazada.

### **Manejo nutricional en caso de complicaciones agudas**

Hipoglucemia: se recomienda consumir 15 - 20 g de glucosa o de cualquier forma de hidrato de carbono. Cualquier hidrato de carbono provee glucosa y puede ser

usado para tratar la hipoglucemia, aunque lo preferible es aportar glucosa 15 a 20 g en los pacientes conscientes con hipoglucemia. Si después de 15 min del tratamiento persiste la hipoglucemia, el tratamiento puede repetirse. Una vez que la glucemia regrese a niveles normales, el individuo debe consumir un alimento o colación para prevenir recaer en hipoglucemia, la respuesta a este tratamiento es de 10 - 20 minutos, sin embargo, la glucosa sérica debe ser analizada 60 minutos después, para evaluar si se necesita algún tratamiento adicional.

### **Alimentación especializada en diabetes (Suplementos)**

La nutrición es un componente esencial en el manejo de la diabetes. Existen opciones para la nutrición de pacientes con diabetes que contienen ingredientes que pueden ayudar al manejo de la diabetes, como lo es Glucerna®. Las formulaciones de Glucerna® están basadas en cerca de dos décadas de investigación clínica para verificar eficacia, seguridad y beneficios específicos para personas con tolerancia de glucosa anormal.

Este producto además de contener todo un perfil de macro y micronutrientes, contiene:

- 6) Un sistema de hidratos de carbono de lenta digestión (contiene Fibersol®, la cual es una maltodextrina modificada con uniones de glucosa que son más resistentes a la enzima amilasa digestiva que las uniones de la maltodextrina estándar).
- 7) Sucromaltosa, la cual ayuda a manejar efectivamente la respuesta de azúcar en sangre después de la comida.
- 8) Proteína de alta calidad y una mezcla única de lípidos rica en ácidos grasos monoinsaturados (MUFA's)



A continuación se describen algunos de los ingredientes importantes de Glucerna®

**Fibersol®:** es una maltodextrina modificada con uniones de glucosa que son más resistentes a la enzima amilasa digestiva. Como la forma de glucosa Fibersol® es lentamente digerida, una porción de él pasa al colon donde es fragmentado a ácidos de cadena corta, similar a la digestión de otras fibras solubles. Además esta absorción disminuida da al Fibersol® un índice glicémico menor.

**Sucromaltosa:** la sucromaltosa es un hidrato de carbono de índice glicémico bajo y de absorción lenta completamente digerible con el dulzor natural del azúcar y 4 kcal/g. Contribuye a una respuesta de glucosa en sangre menor que el azúcar y es considerado ideal para el uso de alimentos y bebidas donde es deseada energía extendida.

**Glicerina:** es un hidrato de carbono de glicemia baja, también conocido como glicerol, que funciona como edulcorante y es clasificado como un azúcar alcohol. A diferencia de otros azúcares alcohólicos, tales como el maltitol y sorbitol, las cuales son sólo parcialmente metabolizadas y proporcionan 2 kcal/g, la glicerina es completamente metabolizada y proporciona 4.3 kcal/g. Esta diferencia en el metabolismo es clave para minimizar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales.

**Fructooligosacáridos (FOS):** los FOS son hidratos de carbono no digeribles pero altamente fermentables de glicemia baja que se encuentran de forma natural en algunos alimentos como en la cebolla, cebada, etc. Los FOS son clasificados como prebióticos ya que ayudan a la proliferación de bifidobacterias y la producción de ácidos grasos de cadena corta

que ayudan a la salud intestinal, creando un ambiente de pH bajo que inhibe el crecimiento de bacterias patógenas.

**Ácidos grasos poliinsaturados n3 (omega 3), n6 (omega 6) y ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs):** el ácido linoléico y el ácido linolénico son ácidos grasos esenciales y deben ser consumidos en la dieta. Los beneficios de los ácidos grasos n3 es que favorecen menor inflamación, vasoconstricción y agregación plaquetaria, además de ayudar a la mejoría de la dislipidemia reduciendo los triacilglicéridos en plasma. Los ácidos grasos n3 en combinación con MUFAs y ácidos grasos omega 3 han mostrado clínicamente mejorar la circulación en personas con diabetes.

**Picolinato de cromo:** el cromo es un mineral esencial requerido para el metabolismo de hidratos de carbono. El cromo amplifica la acción biológica de la insulina y el cromo ayuda a trabajar a la insulina de forma más eficiente para permitir que el azúcar en sangre, se mueva hacia las células, ya que ayuda a que la insulina se una a sus receptores en las membranas celulares. Estas uniones estimulan los transportadores de glucosa, los cuales se mueven a la superficie de la célula y permiten que la glucosa penetre en la célula para ser convertida en energía.

El impacto y soporte de suplementos está documentado científicamente con estudios como el del doctor Sun y su grupo de colaboradores, donde utilizaron un programa de manejo de integración estructurada en un mes, de seis meses diseñado para evaluar el control de diabetes en personas con sobrepeso y diabetes con tipo 2. El estudio incluyó 150 personas con diabetes tipo 2. Fueron aleatorizados, (n=50) en un grupo control y (n=100) en un grupo con intervención.

Ambos grupos recibieron consejo dietético y de ejercicio y educación para la diabetes y el grupo de intervención reemplazó un ítem de comida por Glucerna®.

Los investigadores evaluaron tanto peso como resultados metabólicos incluyendo hemoglobina glucosilada, glucosa en ayunas, presión arterial, peso y circunferencia de cintura y encontraron que, para el grupo de tratamiento al final de la duración de seis meses, todos estos parámetros habían disminuido significativamente.

Así como estudios clínicos han encontrado que el GLP-1, es importante para estimular la respuesta de la insulina a la glucosa en plasma y para reducir el hambre en personas con diabetes, los investigadores trataron de ver si el GLP-1 se veía modificado después de la ingestión de Glucerna®. Fue una investigación aleatorizada, doble ciego en donde los investigadores de Abbott estudiaron 48 adultos con diabetes tipo 2 para comparar respuestas de la glucosa en sangre, insulina y GLP-1 después del consumo de algunas comidas, entre ellas una fórmula estándar y/o Glucerna. Los resultados mostraron secreción de GLP-1 incrementada a los 30 y 60 minutos después de que consumieron Glucerna, lo cual sugiere que la combinación de hidratos de lenta digestión y MUFAs en Glucerna es benéfico para la liberación del GLP-1 después de su ingesta.

Glucerna tiene muchos años de investigación en donde han sido varios sus beneficios en el uso de pacientes con diabetes, para mejorar diversos parámetros que pueden aumentar la calidad de vida de los pacientes.

## Conclusiones

A pesar de los avances médicos para el tratamiento de la diabetes, la dietoterapia sigue siendo parte fundamental e integral del control de la enfermedad y de su prevención. Sin embargo, la dificultad para lograr el cambio de hábitos tanto alimentarios como de actividad física, muchas veces causa el fracaso del tratamiento.

El encontrar formas de mejorar el apego a las recomendaciones, seguirá siendo un reto para los investigadores en este campo de la salud.

El tratamiento nutricional, en el cual los pacientes aprenden a comer adecuadamente, brinda beneficios no solamente para combatir o prevenir la diabetes, sino otras enfermedades relacionadas con el sobrepeso y la obesidad como cáncer, hipertensión, enfermedades respiratorias, depresión, etc. La alimentación es entonces, uno de los pilares para el manejo efectivo de la diabetes y sin duda la mejor herramienta para la prevención de esta enfermedad.

## Bibliografía

- Abbott Study BK40A and B. Devitt AA, Oliver JS, Hegazi RA, Mustad VA. Diabetes specific nutrition improves postprandial glycemia and GLP-1 with similar appetitive responses compared to a typical healthful breakfast in persons with type 2 diabetes. 2010
- Abbott. Study BJ19: Effect of an energy deficient diet with a disease-specific formula or an energy-deficient diet alone on weight loss and glycemic control in subjects with type 2 diabetes. 2002.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2002) "Evidence-based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications." *Diabetes Care* 25 (1):S51-S60
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. (2002) "Translation of the Diabetes Nutrition Recommendations for Health Care Institutions". *Diabetes Care* 25(1):S61-S63
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. *Diabetes Care*. 2006 January 2006;29 (Supplement 1):S4-S42.
- Anderson RA. Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J Am Coll Nutr*. 1998 Dec;17(6):548-55
- Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31 Suppl 1:S61-78.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;32(suppl 1).
- Connor H, Nutrition Subcommittee of the Diabetes Care Advisory Committee of Diabetes UK. The implementation of nutritional advice for people with diabetes. *Diabetic Medicine*. 2003;20:786-807. Dec;14(6):373-94.
- Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393-403.
- Fix BM, Lowe, W., Cockram, L.D. Effect of a Liquid Nutritional Supplement Containing a Novel Carbohydrate System on Glucose Tolerance in Subjects with Type 2 Diabetes. 17th International Congress of Nutrition; 2001; 2001.
- Foster GD, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate diet versus low fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:147-157
- Franz MJ, VanWormerJJ, Crain AL, et al. Weight loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1 year follow-up. *J Am Diet Assoc* 2007;107:1755-1767
- Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1998 Mar;67(3 Suppl):577S-82S.
- Ghosh D, Bhattacharya B, Mukherjee B, Manna B, Sinha M, Chowdhury J, et al. Role of chromium supplementation in

- Indians with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Biochem*. 2002 Nov;13(11):690-7.
- Grundy SM, Florentin L, Nix D, Whelan MF. Comparison of monounsaturated fatty acids and Carbohydrates for reducing raised levels of plasma cholesterol in man. *Am J Clin Nutr*. 1988 Jun;47(6):965-9.
- Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 1998 Jan;21 (1):160-78.
- Harris WS. n-3 fatty acids and human lipoprotein metabolism: an update. *Lipids*. 1999;34 Suppl:S257-8. Jul;76(1):274S-80S.
- Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000 Oct 31;102(18):2284-99.
- Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, et al. Evidence-based
- Manning RM et al, The comparison of four weight reduction strategies aimed at overweight patients with diabetes mellitus; four-year follow-up. *Diabet Med* 1998;15:497-502
- Mensink RP, Katan MB. Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. *Lancet*. 1987 Jan 17;1(8525):122-5.
- Nordiabetesan AJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diet on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-293
- Norris SL, et al Long-term effectiveness of weight-loss interventions in adults with pre-diabetes a review. *Am J Prev med* 2005;28:126-139
- nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004
- Powers M, Schwartz, S., Burke, F., Endocrine Disease. In: Morrison G, Hark, L., eds., , editor. *Medical Nutrition and Disease*, 2nd ed. 2nd ed. ed. Malden, MA: Oxford and London, England; Edinburgh, Scotland; Victoria, Australia: Blackwell Science; 1999. p. 235-48.
- Randolph S, Mustad VA, Lee J, Sun J. Economic analysis of a diabetes-specific nutritional meal replacement for patients with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19(1):1-7.
- Rigby N, Leach RJ, WPT J. *The Widening Circle; Obesity*. Diabetes Atlas. Second ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2003. p. 159-66.
- Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003 Sep 2003;78(suppl)(3 (suppl)):617S-25S.
- Shai I, et al, Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-241
- Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, et al. Dietary Carbohydrate (Amount and Type) in the Prevention and Management of Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(number 9):2266-
- Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012, vol 35, suppl 1:S11-S63

- Sun J, Wang Y, Chen X, Chen Y, Feng Y, Zhang X, et al. An integrated intervention program to control diabetes in overweight Chinese women and men with type 2 diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(3):514-24
- Tatti P et al. Effect of a low-calorie high nutritional value formula on weight loss in type 2 diabetes mellitus. *Mediterr J Nutr Metab* 2009.
- Tuomilehto J, Lindstrom, J., Eriksson J.G. et al.,. Finnish Diabetes Prevention Study Group; Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*.
- Van Horn L,McCoin M, Kris-Etherton PM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:287-331
- West SG, Hecker KD, Mustad VA, Nicholson S, Schoemer SL, Wagner P, et al. Acute effects of monounsaturated fatty acids with and without omega-3 fatty acids on vascular reactivity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005 Jan;48(1):113-22.
- Willett W, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2002
- Wolf AM et al, Improving Control with activity an Nutrition (ICAN) Study. Translating lifestyle intervention to practice in obese patients with type 2 diabetes. *Improving Control with Activity an Nutrition (ICAN) study*. *Diabetes Care* 2004;27:1570-1576

---

## Factores psicosociales asociados al automanejo del paciente con diabetes tipo 2

---

Arturo DEL CASTILLO ARREOLA  
Rebeca María Elena GUZMÁN SALDAÑA

**L**A TRANSICIÓN demográfica y epidemiológica que vive México desde hace décadas ha tenido como consecuencia que enfermedades crónicas, como la diabetes, se encuentren dentro de los padecimientos de mayor prevalencia y sean las causas de mayor mortalidad en nuestro país.

El tratamiento para la diabetes es relativamente complejo, prolongado y requiere de disciplina, planeación y adaptación a cambios que los pacientes y sus familias no siempre están preparados para desempeñar. De ahí que los nuevos modelos de atención en diabetes, tengan como objetivo otorgar al paciente las herramientas necesarias para manejar su enfermedad a través de un equipo multidisciplinario que brinda educación y apoyo en las distintas etapas de la evolución de la enfermedad.

Los factores psicosociales son relevantes para prácticamente todos los aspectos relacionados con el manejo de la enfermedad. El impacto psicosocial de la diabetes es reconocido como un predictor potente de mortalidad en pacientes con diabetes por

encima de muchas variables fisiológicas.

Dentro de las distintas perspectivas teóricas que han buscado generar modelos de explicación e intervención para modificar variables psicosociales y así propiciar un mejor automanejo; la del aprendizaje social y la ecológica son las que han mostrado mayor efectividad. Derivados de ambos modelos, variables como los síntomas depresivos, las expectativas de autoeficacia y el apoyo social, resultan esenciales para poder predecir qué paciente tendrá un adecuado automanejo.

Teniendo como base los puntos antes mencionados, el capítulo presenta en sus primeras páginas un panorama general de la diabetes en México y el mundo, abordando brevemente la situación epidemiológica, definición, factores de riesgo, etiología, síntomas, complicaciones, clasificación y componentes de tratamiento.

Posteriormente se describe la evolución del concepto de automanejo partiendo del término cumplimiento, siguiendo por la adherencia terapéutica, el empoderamiento, hasta concluir con la definición de automanejo



o autocuidado. Un siguiente rubro presenta un bosquejo general de las variables psicosociales, que explican el automanejo desde las teorías del aprendizaje social y ecológico; y retoma los síntomas depresivos, las creencias de autoeficacia y el apoyo social como variables a considerar.

En el apartado de depresión, se abordan los datos epidemiológicos de la depresión y la diabetes, la descripción de los síntomas depresivos de acuerdo con el Manual de Diagnostico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana DSM-IV, las consecuencias que la presencia de estos síntomas trae a los pacientes con diabetes, los factores que explican la asociación entre ambas variables y las características de las intervenciones psicológicas exitosas para disminuir los síntomas depresivos.

Una siguiente sección define al constructo autoeficacia, describe su asociación con la realización de conductas de salud en distintos contextos, entre ellos el automanejo de la diabetes; y por último describe los tratamientos psicosociales que ayudan a incrementarla en pacientes con diabetes tipo 2.

La última sección aborda la influencia del apoyo social en el automanejo del paciente con diabetes. En primer término define y explica las dimensiones que integran al constructo apoyo social, posteriormente señala su relación con la salud física del ser humano y los procesos por medio de los cuales actúa. En seguida puntualiza con respecto al efecto del apoyo social, en el automanejo y el control glucémico en diabetes y plantea intervenciones para mejorarlo.

## **Diabetes**

México como la mayor parte de los países del mundo está viviendo desde hace unas décadas un cambio importante en su distribución

poblacional y en su situación epidemiológica. De acuerdo con la Secretaria de Salud (2006) el establecimiento de medidas preventivas para la aparición de enfermedades infecciosas, así como el avance en los tratamientos y procedimientos médicos, han contribuido al aumento en la expectativa de vida de los mexicanos, pero también han situado a los padecimientos crónico degenerativos como las enfermedades de mayor prevalencia en el país.

La Organización Mundial de la Salud en su Informe Innovador para las Condiciones Crónicas (2002) señala cinco categorías de padecimientos crónicos:

- Condiciones no transmisibles: cardiopatía, cáncer, diabetes, asma.
- Condiciones transmisibles persistentes: VIH/SIDA, tuberculosis.
- Trastornos mentales a largo plazo: depresión, esquizofrenia.
- Deficiencias físicas o estructurales vigentes: ceguera, amputaciones.
- Problemas relacionados con el dolor.

Dentro de la categoría de condiciones no transmisibles, la diabetes se ha convertido en un problema de salud mundial desde la segunda mitad del siglo xx. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (2006), la prevalencia de diabetes en el mundo es de 246 millones de personas, lo cual representa el 6.0% de la población adulta del mundo, esta cifra aumentará hasta alcanzar los 380 millones, es decir el 7.3% para el año 2025.

En México, la diabetes constituye un grave problema de salud. En la Encuesta Nacional de Salud (2000), la prevalencia de diabetes con base en una glucemia en ayunas igual o mayor de 126 mg/dL, fue de 11.8 %, con predominio en mujeres (65%) con respecto

a los hombres (35%). De acuerdo con datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2006), en México la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en los adultos, fue de 7% quedando pendiente la prevalencia general de diabetes.

Para la Federación Internacional de Diabetes (2006), México ocupa el noveno lugar mundial entre los países con un mayor número de pacientes con diabetes, con 6.1 millones de personas. Sin embargo, se estima que el número de personas con diabetes en nuestro país podría alcanzar los diez millones, de los cuales alrededor de dos millones de personas no han sido diagnosticadas.

Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen retinopatía, nefropatía, neuropatía periférica y autonómica, mayor incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, vascular periférica y cerebrovascular. Derivado de estas complicaciones, la diabetes es la causa principal de ceguera y deficiencias visuales, de amputación no resultante de un accidente y de insuficiencia renal, en México y en el mundo. Estos padecimientos contribuyen a que la diabetes sea una de las causas de muerte más importantes en el mundo, con una mortalidad global anual que podría alcanzar los 2.9 millones de muertes, equivalente al 5.2% de todas las muertes. En México, los datos más recientes la señalan como la primera causa de muerte en la población en general.

El tratamiento de las consecuencias de la diabetes y la mortalidad asociada a la misma generan costos que en la mayoría de los países abarcan entre el 5 y 10% del presupuesto nacional destinado a la salud. Se estima que el gasto anual promedio por paciente con diabetes en México es de 317 millones de dólares. La diabetes constituye el 20% de la atención hospitalaria con un mayor número

de días de estancia y es la principal causa de demanda de consulta externa en instituciones públicas y privadas.

De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes, el paciente con diabetes tipo 2 debe recibir atención médica por parte de un equipo compuesto como mínimo por: médicos, enfermeras, nutriólogos, farmacéuticos y profesionales de la salud mental con experiencia e interés especial en la diabetes, cuyo principal objetivo es ayudar al paciente a manejar su padecimiento y lograr controlar los niveles de glucosa en sangre. Para poder lograr estas metas se sugiere que el paciente con diabetes lleve a cabo toda una serie de modificaciones en su conducta, que incluyen seguir un plan alimenticio personalizado y cuidar su peso corporal, auto - monitorear sus niveles de glucosa en sangre y/o en orina, llevar a cabo actividades físicas continuamente, atender a las indicaciones farmacológicas correspondientes, y realizar visitas a diferentes especialistas de la salud. Sánchez-Sosa (2002), indica que este tratamiento es relativamente complejo y prolongado, además requiere de disciplina, planeación y adaptación a cambios que los pacientes y sus familias no siempre están preparados para desempeñar. De ahí que Delameter, *et al.*, (2001) refiera que los factores psicosociales son relevantes para prácticamente todos los aspectos relacionados con el manejo de la enfermedad.

## **Automanejo y diabetes**

**Cumplimiento.** El estudio de los factores psicosociales asociados al manejo de la diabetes se ha llevado a cabo de la mano de la evolución del concepto de automanejo y de la explicación del mismo, desde las diferentes perspectivas teóricas dentro de la psicología. El concepto de automanejo tuvo como

antecedentes la perspectiva de un modelo médico, donde la prioridad era la atención y disminución de síntomas de los padecimientos infecciosos y agudos; el profesional de la salud era la autoridad responsable del diagnóstico, tratamiento y de los resultados que el paciente experimenta; la educación del paciente era generalmente prescriptiva (“*Hágalo como yo se lo indico*”); y las metas del tratamiento eran establecidas sólo por el equipo de salud.

Desde esta perspectiva Haynes, Taylor y Sackett (1979) propusieron la variable cumplimiento del tratamiento (en inglés *compliance*) y la definieron como todas aquellas conductas del paciente, que coinciden con la prescripción del equipo de salud. Ésta puede incluir: toma correcta de medicamentos, seguimiento de dieta, acudir a sus citas (consulta), actividad o inactividad física, modificaciones al estilo de vida, etc. La propuesta de Haynes, *et al.*, (1979), surgió como una alternativa científica a la visión donde el paciente era considerado ignorante o necio al no seguir las indicaciones del profesional de la salud.

Sin embargo, conforme se intentó adaptar esta nueva visión, surgieron críticas importantes al concepto. Anderson y Funnell (2000), señalan entre ellas: la referencia que hace el término a la obediencia que el paciente debe mostrar a las indicaciones del médico y a la conformidad a las metas que éste plantea, asumiendo entonces que el paciente es incapaz de tomar sus propias decisiones y por ende, haciendo necesario seguir fielmente las recomendaciones que se le proponen; el cumplimiento tiende a ser unidimensional, así las personas son cumplidoras o no cumplidoras, a pesar de las múltiples posibilidades que pueden existir en relación con el cumplimiento; y es una definición reduccionista al sólo tomar en cuenta el aspecto relacional y no considerar

aspectos subjetivos como por ejemplo, las motivaciones del paciente.

**Adherencia terapéutica.** A partir de las críticas al concepto cumplimiento y a la incapacidad para comprender el fenómeno, Dunbar, *et al.*, (2000), propusieron reemplazarlo por términos como adherencia o alianza terapéutica, con objeto de expresar una relación más interactiva entre el profesional de la salud y el paciente. Friediabetesan y DiMatteo (1989), definen la adherencia terapéutica como una implicación activa y voluntaria del paciente en un curso de comportamiento aceptado de mutuo acuerdo, con el fin de producir un resultado terapéutico deseado.

Martín-Alfonso (2004), retoma los vocablos alianza, colaboración, cooperación y adherencia ya que parecen permitir una mayor participación del paciente, en la toma de decisiones que afectan a su propia salud. Se supone que el paciente se adhiere a un plan, con el que está de acuerdo y en cuya elaboración ha podido contribuir o al menos, ha aceptado la importancia de realizar acciones concretas que se incluyen en el programa a poner en práctica, de ese modo involucraría una consideración activa de la persona.

El término adherencia visualiza a los pacientes como seres independientes, inteligentes y autónomos que toman un papel más activo y voluntario al definir y perseguir las metas relacionadas con su tratamiento. Desde este punto de vista de Luftey y Wishner (1999), exponen la explicación de por qué una persona no se adhiere al tratamiento y toma en cuenta factores sociales y personales que van más allá, que las metas que el médico plantea. Para Del Castillo (2010), el considerar a los pacientes como participantes activos de su propio cuidado facilita este proceso; particularmente en la diabetes, donde el

paciente tiene la responsabilidad de manejar de manera independiente su padecimiento.

Por tanto, debido a que los tratamientos de los padecimientos crónicos varían de acuerdo con la naturaleza de las demandas que imponen y el tiempo de evolución de la enfermedad, una definición global y rígida de la adherencia resulta ineficaz. A partir de esto, Hotz, Kaptein, Pruitt, Sánchez-Sosa y Willey (2003), han propuesto que el significado de adherencia, así como las estrategias de evaluación e intervención para modificarla, cambien de acuerdo con las demandas de cada tratamiento. Desde este punto de vista, la adherencia terapéutica puede ser entendida mejor, como el proceso en el cual el paciente realiza una serie de esfuerzos, que ocurren durante el curso de la enfermedad, para alcanzar las demandas conductuales relacionadas con el tratamiento impuesto para cada padecimiento.

Otros autores como Glasgow y Anderson (1999), han planteado que debido a la naturaleza multidimensional y cambiante del concepto de adherencia, a lo complicado que ha sido separarlo del concepto de cumplimiento en la literatura de investigación, y a la ineficacia de los modelos basados en este concepto, para evaluar y explicar la variabilidad en la conducta del paciente, más conveniente sustituirlo por otros conceptos que rescaten los componentes de autonomía y responsabilidad del paciente hacia su tratamiento, pero que anexen la visión de un paciente que toma decisiones de manera activa y continua ante la diversidad de opciones, sin considerar que existe una sola opción correcta.

**Empoderamiento.** Una primera propuesta fue la de Anderson (1985) quien planteó el concepto de empoderamiento. Desde esta perspectiva, el paciente es el responsable del

manejo cotidiano de su diabetes y para que este plan de tratamiento sea exitoso, debe ajustarse a las metas, prioridades, estilo de vida y tipo de diabetes que cada paciente presenta.

Funnel *et al.*, (2004) definen el empoderamiento como una perspectiva colaborativa, centrada en el paciente, cuya definición implica el ayudar al paciente a descubrir y desarrollar su capacidad inherente para responsabilizarse de su propia vida. Desde este enfoque aunque el profesional de la salud es experto en el manejo de la diabetes, el paciente es experto en su propia vida. El conocer los detalles de una enfermedad no es lo mismo que conocer la vida de una persona, de ahí que se proponga que el paciente sea el responsable de su cuidado diario.

Rubin, Anderson y Funnel (2002), retoman este enfoque basados en tres aspectos fundamentales del manejo de los padecimientos crónicos: elecciones, control y consecuencias. Las elecciones que el paciente con diabetes toma día con día, tienen un impacto mucho más importante en sus resultados, que aquellas que toman los profesionales de la salud. Una vez que el paciente se retira de su consulta con el médico, él es el que se encuentra a cargo y controla las conductas relacionadas con el tratamiento. Y por último, debido a que las consecuencias derivadas de estas decisiones impactan directamente a los pacientes, Funnel y Anderson (2004), apuntan que ellos tienen tanto el derecho como la responsabilidad de manejar su diabetes, de la forma en que mejor se ajuste a su vida.

De acuerdo con Anderson *et al.*, (2001) esta nueva aproximación requerirá la adopción de nuevos papeles o roles tanto del paciente como de los profesionales de la salud. El papel del paciente será el de un colaborador activo de su propio cuidado. El rol del profesional de la salud corresponderá al de ayudar al paciente a

tomar decisiones informadas, para alcanzar sus propias metas y superar las barreras a través de: el fomento a la educación en el automanejo de la diabetes, brindando recomendaciones para un cuidado adecuado, enseñando estrategias de autocuidado, ofreciendo sugerencias para facilitar el cambio de conducta y la puesta en marcha de estrategias de enfrentamiento adecuadas, y otorgando apoyo social y emocional.

Anderson y Funnell (2000), recomiendan que el profesional deje de sentirse responsable de sus pacientes y se vuelva responsable hacia ellos. Así el cuidado de la diabetes implica un proceso de colaboración entre iguales que requerirá, educación del paciente para tomar decisiones informadas y además que el profesional de la salud practique distintas maneras de apoyar los esfuerzos del paciente, para manejar su diabetes de manera efectiva.

**Automanejo.** Una segunda propuesta para modificar el término de adherencia terapéutica surgió de la investigación empírica de autores como Johnson (1992) y Glasgow (Glasgow y Anderson, 1999). Estos autores propusieron de manera independiente la utilización de términos como “autocuidado” y “automanejo” para describir el grupo de conductas que día a día llevan a cabo los pacientes, para manejar su diabetes. Estos términos han sido adoptados por la Asociación Americana de Diabetes y otras organizaciones de diabetes en el mundo, en lugar de los términos cumplimiento y adherencia. La educación en el automanejo de la enfermedad es considerada el punto clave en el tratamiento de los pacientes con diabetes. Gonder-Frederick, Cox y Ritterband (2002), señalan que un adecuado automanejo de la enfermedad, no solamente impactará en el control metabólico del paciente, sino también aspectos como la calidad de vida,

funcionamiento neuropsicológico, bienestar emocional, complicaciones a largo plazo y el funcionamiento familiar. Estos resultados estarán mediados directamente por las conductas de automanejo que lleva a cabo el paciente; por la acción de una serie de variables individuales, sociales y ambientales empíricamente evaluadas; y por las intervenciones psicológicas que tienen como propósito modificarlas.

### ***Modelos teóricos que explican el automanejo.***

Para proporcionar a los pacientes apoyo en la adquisición de habilidades para el automanejo de su diabetes y brindarle recursos de apoyo, es necesario que el profesional de la salud comprenda los factores que promueven o interfieren con este proceso. El estudio de los factores psicosociales involucrados en el desarrollo y manejo de la diabetes se ha generado desde distintas perspectivas teóricas, de las cuales, la teoría del aprendizaje social y la teoría ecológica han sido las más exitosas en la explicación de estos factores. Ambos modelos señalan al automanejo de la diabetes como un proceso complejo y multifactorial, que se ve influenciado por un rango amplio de interacciones individuales, sociales y ambientales.

***Teoría del aprendizaje social y diabetes.*** La teoría del aprendizaje social propuesta por Bandura (1977), se centra en el estudio de los mecanismos individuales que explican la conducta del paciente con diabetes y en desarrollar desde el enfoque cognitivo-conductual intervenciones psicológicas, cuyo objetivo es la modificación de estos mecanismos.

Sánchez-Sosa (2002) parte de este modelo y propone una lista de factores psicosociales individuales, relacionados con el automanejo de la diabetes que divide en tres componentes:



emociones, pensamientos y conductas, cada uno de estos factores actúan juntos y se afectan unos a otros durante todo el tiempo a lo largo de la vida del paciente.

Las emociones involucran cambios y reacciones psicológicas, que juegan un papel muy importante en la recuperación de la salud. Por un lado las emociones frecuentes e intensas, interactúan con nuestra fisiología y pueden generar estados de debilidad. Y por otro lado las emociones pueden influir en nuestra conducta, al impedir que llevemos a cabo las acciones necesarias para el cuidado de nuestra salud.

Por otro lado nuestros pensamientos, ideas o creencias, también pueden influir en nuestra conducta y en nuestras emociones, generando problemas en el automanejo de la enfermedad. Si un paciente percibe su enfermedad como algo terrible y catastrófico es probable que se sienta incapaz de afrontarla, generando emociones de tristeza y angustia que harán aún más difícil que el paciente lleve a cabo lo indicado por el médico. Factores como: el conocimiento y las creencias acerca de la enfermedad y su tratamiento, la percepción de susceptibilidad a la enfermedad, de severidad de la enfermedad, la autoeficacia y el control percibido sobre las conductas de salud, estarán ligados a la adherencia al tratamiento

El tercer factor psicológico de importancia que contribuye a un adecuado automanejo de los pacientes al tratamiento es la conducta instrumental, que se refiere a toda actividad que sirve como instrumento al individuo, para modificar su ambiente (interno o externo) y que trae consigo consecuencias relativamente específicas. Los pacientes con diabetes frecuentemente carecen de las habilidades y conductas específicas para manejar su enfermedad (monitoreo de glucosa, toma de medicamentos, realización de una actividad física). Si los pacientes no aprenden estas

habilidades, el tener pensamientos apropiados y control emocional no será suficiente, para que el paciente lleve a cabo las rutinas y actividades pertinentes para su tratamiento.

Dentro de las variables individuales que intervienen en el automanejo y los resultados de los pacientes con diabetes se encuentran: las creencias de salud, que a su vez incluyen las creencias de autoeficacia; el locus de control y las evaluaciones de costo-beneficio; el estudio en habilidades de enfrentamiento al estrés; el análisis del desarrollo de trastornos psicológicos asociados a diabetes, entre los más estudiados se encuentran la depresión, los trastornos de ansiedad y los trastornos alimenticios; el malestar psicológico relacionado y no relacionado con la diabetes; variables de personalidad como la ansiedad, rasgo, el sexo y la edad.

**Teoría ecológica y diabetes.** Complementando los modelos cognitivo-conductuales que enfatizan que el paciente es capaz de controlar su propia conducta, el enfoque ecológico del automanejo propuesto por Stokols (1996), integra las habilidades y elecciones de los pacientes con los servicios y apoyo que reciben del ambiente social incluyendo familia, amigos, ambientes laborales, organizaciones y cultura; y del ambiente físico y político de vecindarios, comunidades y gobiernos.

El automanejo desde una perspectiva ecológica, de acuerdo con Sallis y Owen, (2002), requerirá de acceso a una variedad de recursos, que incluyen los servicios proporcionados por los profesionales de la salud para el inicio y el mantenimiento de conductas de salud. Las intervenciones estarán enfocadas no sólo al individuo, sino que considerarán su ambiente social, comunitario, económico y político.

Las variables sociales que impactan al



automanejo del paciente con diabetes incluyen: el apoyo social de pares y de familiares; las características del grupo familiar entre las que destacan la comunicación y la cohesión familiar; la responsabilidad parental hacia los niños y adolescentes con diabetes tipo 1; la relación médico - paciente; el impacto de la diabetes en otros significativos; así como factores sociodemográficos como el origen étnico y el nivel socioeconómico.

Por último, las variables ambientales incluirán a los sistemas de salud; variables macro ambientales; el ambiente escolar y laboral; factores culturales; y programas comunitarios.

De la serie de variables que explican un adecuado automanejo en el paciente con diabetes tipo 2, la investigación ha identificado a los síntomas depresivos, las creencias de autoeficacia y el apoyo social como las principales.

### **Depresión y diabetes**

La reacción emocional no adaptativa reportada con más frecuencia en pacientes con diabetes, se relaciona con síntomas depresivos. Anderson, Freedland, Clouse y Lustman (2001), estiman que la incidencia de depresión en pacientes con diabetes tipo 2, es casi el doble que el de la población general. Uno de cada cuatro pacientes con diabetes presentan síntomas depresivos lo suficientemente graves, como para requerir tratamiento. Estos datos se han corroborado con estudios realizados en nuestro país.

Los criterios para el diagnóstico del trastorno depresivo mayor, que se encuentran en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV (APA, 1994) incluyen al menos cinco de los siguientes síntomas, que deben presentarse durante dos semanas:

- a) Estado de ánimo depresivo.
- b) Disminución en el interés o placer en actividades que antes eran agradables (anhedonia).
- c) Cambios significativos en el peso o el apetito.
- d) Insomnio o hipersomnía.
- e) Agitación o lentitud psicomotora.
- f) Fatiga.
- g) Dificultad para concentrarse.
- h) Sentimientos de culpa o poco valor.
- i) Ideación suicida.

La depresión menor incluye síntomas por debajo del criterio de depresión mayor, aunado al impacto en las actividades cotidianas y en la calidad de vida. Lustman *et al.*, (1986) señalan que estos criterios son válidos para los pacientes con diabetes, a pesar de la posibilidad de que los síntomas pudieran sobrelaparse entre ambos padecimientos.

De acuerdo con Anderson *et al.*, (2001) estos síntomas depresivos suelen ser persistentes en los pacientes con diabetes, alcanzando una recurrencia hasta del 90% en los cinco años posteriores al tratamiento.

La depresión en pacientes con diabetes según Lustman, Anderson y Freedland, (2000), está asociada con un pobre control glucémico, con dificultades en el automanejo de la enfermedad y es una de las variables que más afecta la calidad de vida del paciente con diabetes.

La conexión entre depresión e hiperglucemia, se ha corroborado en metanálisis en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2; en estudios trasversales como el de Lustman, Clouse, Ceichanowski *et al.*, (2005) y en investigaciones que han estudiado efectos en el tratamiento de la depresión (Lustman, Clouse, Griffith, Carney & Freedland, 1997; Lustman, Griffith, Freedland, Kissel & Clouse, 1998).

Se han estudiado distintos factores que podrían estar funcionando como mediadores entre la depresión y la hiperglucemia. En primer término, Lustman y Clouse (2002), indican la conexión entre la depresión y la disminución en las conductas de autocuidado, la depresión afecta la realización de varias conductas ligadas al tratamiento de la diabetes, entre ellas el llevar a cabo una alimentación adecuada, no fumar, realizar actividades físicas, sin embargo, estos factores conductuales por sí solos, no han sido suficientes para explicar la asociación entre depresión y las complicaciones en diabetes.

De acuerdo con Lustman, *et al.*, (2005) aunque un adecuado automanejo influye positivamente en el control metabólico, parecen existir otros mecanismos fisiológicos que explican la asociación entre hiperglucemia y depresión. Es así como surge un segundo factor que Musselman, Betan, Larsen y Phillips (2003) señalan como los cambios fisiológicos asociados a la depresión (desregulación de los glucocorticoides, incremento en la actividad del sistema simpático y alteraciones en procesos inflamatorios) pueden contribuir directamente en la aparición de hiperglucemia. Los cambios fisiológicos antes mencionados incrementan la resistencia a la insulina, una probable explicación al papel de la depresión en el desarrollo de la diabetes tipo 2 y la aceleración de las complicaciones.

La depresión aumenta al doble el riesgo de aparición de la diabetes tipo 2, independientemente de su asociación con otros factores de riesgo de acuerdo con Freedland (2004). Este dato coincide con estudios como el de Lustman *et al.*, (1997) los cuales señalan que a menudo los síntomas del trastorno depresivo mayor, preceden al diagnóstico de diabetes tipo 2, al utilizar técnicas de entrevista para determinar la aparición de cada trastorno.

De Groot, Anderson, Freedland *et al.*, (2001) indican que la depresión en pacientes con diabetes, también está asociada a un importante incremento en el riesgo de complicaciones médicas como retinopatía, nefropatía, neuro-patía y enfermedad macrovascular. El padecer depresión y diabetes según Zhang, Norris, Gregg, *et al.*, (2005), aumenta hasta 54% el riesgo de padecer muerte prematura, que aquellos pacientes que no tienen depresión controlando factores demográficos, del estilo de vida y del estado de salud en general.

De acuerdo con Del Castillo, López y Fragoso (2009), la relación entre depresión, complicaciones y muerte prematura se traduce en un mayor gasto económico para los pacientes y la sociedad. Greden (2001), maneja que los pacientes con diabetes tienen gastos per cápita entre dos y cinco veces mayores que las personas sin diabetes. Los pacientes con diabetes que además tienen depresión, utilizan más cotidianamente los servicios de salud, tienen tasas más altas de estancia hospitalaria y generan gastos en un 21% mayor que aquellos que no presentan depresión.

### **Autoeficacia y diabetes**

El constructo de autoeficacia, que fue introducido por Bandura en 1977, representa un aspecto nuclear de la teoría social cognitiva. De acuerdo con esta teoría la motivación humana y la conducta están reguladas por el pensamiento y estarían involucrados tres tipos de expectativas:

- a) Las expectativas de la situación, en donde las consecuencias son producidas por eventos ambientales independientes de la acción personal,
- b) Las expectativas de resultado, que se refieren a la creencia de que una conducta producirá determinados resultados, y

c) Las expectativas de autoeficacia o autoeficacia percibida, que se refieren a la creencia que tiene una persona de poseer las capacidades para desempeñar las acciones necesarias que le permitan obtener los resultados deseados.

De acuerdo con la teoría e investigación de Bandura (2001), la autoeficacia influye en cómo la gente siente, piensa y actúa. Respecto a los sentimientos, un bajo sentido de autoeficacia está asociado con depresión, ansiedad y desamparo. Las creencias de eficacia influyen en los pensamientos de las personas (autoestimulantes y autodesvalorizantes), en su grado de optimismo o pesimismo, en los cursos de acción que ellas eligen para lograr las metas que se plantean para sí mismas y en su compromiso con estas metas. Un alto sentido de eficacia facilita el procesamiento de información y el desempeño cognitivo en distintos contextos, incluyendo la toma de decisiones y el logro académico.

Los niveles de autoeficacia pueden aumentar o reducir la motivación. Por ejemplo, las personas con alta autoeficacia eligen desempeñar tareas más desafiantes, colocándose metas y objetivos más altos. Una vez que se ha iniciado un curso de acción, las personas con alta autoeficacia invierten más esfuerzo, son más persistentes y mantienen mayor compromiso con sus metas frente a las dificultades, que aquellas que tienen menor autoeficacia.

La autoeficacia es tradicionalmente referida a un dominio o tarea específica. Sin embargo, algunos investigadores también han conceptualizado un sentido general de autoeficacia, que se refiere a un sentido amplio y estable de competencia personal sobre cuán efectiva puede ser la persona, al afrontar una variedad de situaciones estresantes. Para la

mayoría de las aplicaciones, Bandura (1997, 2001) plantea que la autoeficacia percibida debe ser conceptualizada de manera específica; no obstante, la autoeficacia general puede explicar un amplio rango de conducta humana y resultados de afrontamientos cuando el contexto es menos específico. Podría ser en especial útil cuando la investigación se centra en múltiples conductas de manera simultánea.

El constructo de autoeficacia, indican Forsyth y Carey (1998), ha sido aplicado a conductas tan diversas en distintos dominios de salud, como el manejo de enfermedades crónicas, uso de drogas, actividad sexual, fumar, realizar ejercicio, bajar de peso, y también la habilidad para recuperarse de los problemas de salud o evitar potenciales riesgos a la salud.

Algunas investigaciones como la de Klein-Hessling, Lohaus y Ball (2005), revelan que altos niveles de autoeficacia tienen consecuencias beneficiosas para el funcionamiento del individuo y su bienestar general. Con relación a las conductas preventivas en salud, los individuos con alta autoeficacia percibida tienen más probabilidad de iniciar cuidados preventivos, buscar tratamientos tempranos y ser más optimistas sobre la eficacia de éstos. Además algunos estudios como el de Grembowski *et al.*, (1993) indican de manera consistente que los individuos con alta autoeficacia percibida también tienen más probabilidad de evaluar su salud como mejor, estar menos enfermos o depresivos, y recuperarse mejor y más rápidamente de las enfermedades, que las personas con baja autoeficacia.

Debido a que el automanejo de las enfermedades crónicas en general y de la diabetes en específico Sánchez, Martínez, Reyes-Lagunes y Del Castillo (2009), refieren que se involucran una serie de factores

conductuales, personales y ambientales que interactúan en la realización de las actividades cotidianas de autocuidado, altos niveles de autoeficacia se ha asociado con un adecuado automanejo en diabetes en adolescentes; y adultos con diabetes tipo 1 y tipo 2.

A diferencia de otras características de personalidad más estables Maibach y Murphy (1995) han definido a la autoeficacia como una creencia dinámica, susceptible de cambio mediante intervenciones cognitivo – conductuales, que incrementan la motivación para realizar determinadas conductas. Las intervenciones que han tenido como uno de sus componentes estrategias, para aumentar la autoeficacia del paciente con diabetes para llevar a cabo distintas conductas de autocuidado, es la de Glasgow, Toobert & Gillette (2001), ya que han mostrado ser efectivas para mejorar los índices de automanejo en dichas conductas.

En el caso de la diabetes, intervenciones como la de Rubin, Peyrot y Saudek (1993), han sido exitosas para modificar la percepción de autoeficacia hacia conductas específicas, asociadas con el tratamiento y para modificar la autoeficacia hacia el tratamiento en general.

### **Apoyo social y diabetes**

De acuerdo con Fisher, Chesla, Bartz *et al.*, (1998) un primer paso para comprender el impacto de los factores psicosociales en el automanejo adecuado de la diabetes implica el reconocer que la conducta de los individuos se encuentra funcionando en un amplio contexto social. Dentro de las barreras para poder llevar a cabo un adecuado automanejo, que con mayor frecuencia reportan los pacientes con diabetes, se encuentran las relacionadas con el ambiente familiar; y dentro de ellas, el apoyo social es una de las más importantes.

El apoyo social es un concepto multi-

dimensional cuya definición y operacionalización no muestra un consenso entre los teóricos que la han estudiado. Con el fin de incluir todas sus dimensiones Cohen y Wills (1985), lo definen como la totalidad de recursos provistos por otras personas.

Dentro de las distintas dimensiones del apoyo social que se han abordado se encuentran:

- 1) El apoyo social provisto, también llamado conductas de apoyo, que Barrera (1986) define como las acciones específicas que la red social realiza, para proveer asistencia a un individuo determinado.
- 2) El tipo de apoyo que proporcionan estas redes, que se clasifica en instrumental, informativo y emocional de acuerdo con House y Kahn (1985).
- 3) La percepción del apoyo social, es decir, la evaluación subjetiva respecto a la cantidad y contenido de los recursos de apoyo disponibles, planteado por Vaux (1990).
- 4) La red social, que se refiere al conjunto de personas que rutinariamente asisten a un individuo, incluye a la pareja, familiares, amigos, compañeros de trabajo, organizaciones y miembros de la comunidad en general.
- 5) El grado de integración o aislamiento a la red, que según Cohen (2004), se refiere al nivel de participación en un amplio rango de relaciones sociales.
- 6) Las demandas y conflictos relacionales, que se refiere a los aspectos negativos y conflictivos del apoyo social.

Investigaciones recientes como la de Cohen, Gottlieb y Underwood (2000), han mostrado un marcado interés en el impacto de las relaciones sociales en la salud física del ser humano. Entre las variables que se han identificado como

predictoras de bienestar y salud se encuentran la estructura de las redes sociales propuesta por Brissette, Cohen y Seeman (2000), el apoyo que se recibe de otros mencionado por Cohen *et al.*, (2000) la percepción del apoyo de acuerdo con Kawachi y Berkman (2001), la cantidad y calidad de las interacciones sociales indicado por Cohen (2004), y los sentimientos de soledad y aislamiento planteado por Cacioppo, Hawkey, Crawford, *et al.*, (2002). Cada una de estas variables influye en la salud mediante mecanismos independientes. Conociendo las dimensiones y los procesos mediante los cuales estas variables impactan en la salud, será posible diseñar e implementar intervenciones psicológicas que tengan como objetivo mejorar el bienestar de los pacientes.

De acuerdo con Cohen (2004), se han identificado dos mecanismos por medio de los cuales, los factores sociales promueven la salud, ambos centrados en el estrés: el modelo protector o amortiguador del estrés y el modelo del efecto directo.

El modelo amortiguador propuesto por Cassel (1976), señala que el apoyo social juega un papel central en el mantenimiento de la salud de los individuos, al facilitar conductas adaptativas en situaciones de estrés y modificando sus respuestas biológicas (neuroendócrina e inmunológica) asociadas al mismo. Este modelo, predice que el apoyo social es benéfico para aquellos que viven eventos altamente estresantes, pero no tendrá el mismo impacto en la salud de aquellos que no se enfrentan a estas situaciones.

De los componentes del apoyo social Hegelson (1993), indica que la percepción de este apoyo es el factor que ha mostrado ser el modulador de estrés más efectivo; mientras que Kawachi y Berkman (2001), señalan que es el que más se asocia con resultados de salud tanto física como mental. De acuerdo

con Cohen y Wills (1985), la creencia de que otras personas proporcionarían los recursos necesarios para enfrentar una situación podría modificar la habilidad percibida para enfrentar las demandas del medio, cambiando así la evaluación de la situación y disminuyendo su poder estresante. Wills y Cleary (1996) sugieren que la percepción de apoyo también podría disminuir las respuestas emocionales y fisiológicas al evento o modificar las respuestas conductuales desadaptativas al mismo. House *et al.*, (1988) plantean que más allá de la percepción, el recibir apoyo juega un papel importante como regulador de la experiencia de estrés proporcionando la solución a un problema, reduciendo la importancia percibida del problema, brindando distracción del problema o facilitando conductas promotoras de salud como el ejercicio físico, la higiene personal y la alimentación adecuada.

Por otro lado, el modelo del efecto directo postula que la interacción social es benéfica para la salud independientemente de que el individuo se encuentre bajo estrés. Los individuos que participan en redes sociales están sujetos a controles sociales y presión de los miembros lo que influye en la realización de conductas de salud normativas. Para Cohen (2004), las redes sociales pueden influir en el individuo para que éste realice ciertas conductas como el hacer ejercicio o tener una alimentación baja en grasas; o por el contrario fumar o utilizar drogas. La integración social también puede generar una mayor sensación de responsabilidad, por los demás lo que a su vez incrementa la motivación para cuidarse a sí mismo y por tanto poder cumplir con esta responsabilidad. La integración social también influirá en el sentido del ser y en el tono emocional. El significado común que un conjunto de personas tiene acerca de los papeles que cada uno juega dentro del grupo, ayuda a



guiar la interacción entre ellos proporcionando una serie de expectativas comunes acerca de cómo deben actuar en distintos roles. Cuando se cumplen las expectativas del papel que se tiene en el grupo, los individuos logran un sentido de identidad, predictibilidad, estabilidad, pertenencia, seguridad y valor propio.

De acuerdo con Del Castillo (2010) la interacción con otros también contribuirá a la regulación emocional, incrementando el efecto positivo, y ayudando a la regulación de la intensidad y duración de los estados de ánimo negativos, los pensamientos y emociones positivas, que se derivan de una adecuada interacción social resultarán benéficos para el individuo ya que reducirán el malestar psicológico, aumentarán la motivación del individuo para cuidar de sí mismo, suprimirán la respuesta neuroendócrina y mejorarán el funcionamiento del sistema inmunológico. El contar con una amplia red social también proporciona múltiples fuentes de información, que pueden influir en las conductas de salud del individuo, hacer más eficiente la utilización de servicios de salud o ayudar a evadir o enfrentar situaciones estresantes o de alto riesgo.

Como se ha señalado hasta ahora las redes sociales proporcionan apoyo emocional, informativo e instrumental, regulan el comportamiento y ofrecen oportunidades para la integración social. Sin embargo, estas interacciones también abren la puerta a la existencia de conflictos, abuso, trasmisión del estrés y sentimientos de pérdida y soledad. De acuerdo con Cohen (2004), estos aspectos potencialmente negativos de las redes sociales pueden actuar como estresores psicológicos que generarán respuestas cognitivas, emocionales y biológicas que pueden incrementar el riesgo de padecer problemas de salud. En varios estudios como el de Hegelson (1993) y el de Shuster, Kessler y Aseltine (1990), las

interacciones sociales negativas predicen más los problemas de salud y bienestar que las positivas.

Dada esta historia de controversias relacionadas con el constructo de apoyo social, es importante conocer las asociaciones entre diferentes aspectos del apoyo social y la salud de los pacientes con diabetes tipo 2. Para algunos autores como La Greca (1998), la diabetes se considera una “enfermedad familiar”, ya que los cambios conductuales que demanda la enfermedad exigen un importante apoyo del grupo familiar, que auxilie al paciente en la vigilancia de la enfermedad, en la toma de decisiones y en la ejecución de acciones adecuadas para el manejo del padecimiento. Como toda enfermedad crónica, la diabetes genera constantes eventos estresantes, que con frecuencia ocasionan impacto emocional en el paciente. El apoyo familiar será clave para propiciar un ambiente favorable para reducir el estrés y así el paciente tenga un adecuado automanejo.

Dentro de los distintos factores que explican las conductas de automanejo de los pacientes con diabetes, el papel del apoyo social es el que menos atención ha recibido. De acuerdo con La Greca *et al.*, (1995) la mayor parte de la investigación en este rubro, se ha centrado en el apoyo familiar a niños y adolescentes con la enfermedad. De acuerdo con los datos de estos estudios se sabe que los adolescentes cuyas familias tienen una mayor cohesión, tendrán un mejor automanejo de la enfermedad y una mejor adaptación psicosocial. También se ha encontrado que los amigos y compañeros son una fuente importante de apoyo emocional para niños y adolescentes. Este apoyo estará relacionado con un adecuado automanejo del plan alimenticio, con un mejor control metabólico y proporcionará modelos adecuados para una alimentación sana.



No obstante, es menor el número de estudios que han tocado el papel del apoyo social en el automanejo del paciente adulto con diabetes tipo 2. Dentro de aquellas investigaciones que han abordado el tema en pacientes con diabetes tipo 2 como la de McDonald, Wykle, Misra *et al.*, (2002) encontramos que altos niveles de apoyo social, sobre todo aquel que brindan las parejas y los hijos en el manejo de la enfermedad, facilitarán el llevar a cabo conductas de autocuidado. Sherman *et al.*, (2000) indican que este apoyo estará asociado con una mejor adherencia al tratamiento; mientras que Glasgow *et al.*, (2001) plantean que se asocia con niveles adecuados de indicadores objetivos de control metabólico como la hemoglobina glucosilada y la glucosa sérica, y facilitará la adaptación del paciente a la enfermedad.

Aunque sabemos que el apoyo social facilita un adecuado automanejo en pacientes con diabetes tipo 2, aún no se tiene claro cómo es que se da este proceso. Los estudios descritos previamente, han relacionado indistintamente las dimensiones del apoyo social mencionadas en este apartado, con aspectos específicos del automanejo de la diabetes.

La mayor parte de los estudios se han enfocado en el papel de distintas dimensiones del apoyo social en la conducta alimenticia del paciente con diabetes tipo 2. En este ámbito, una de las barreras que con mayor frecuencia reportan los pacientes de acuerdo con Wen, Parchman y Sheperd (2004), incluye el que las personas a su alrededor coman alimentos o tomen bebidas con alto contenido de carbohidratos. Glasgow *et al.* (2001), han encontrado que muchos miembros de la familia de pacientes con diabetes, no modifican sus hábitos alimenticios, disminuyendo el requisito de respuesta y aumentando la probabilidad de que el paciente tenga acceso a

alimentos no adecuados para su tratamiento. En muchas ocasiones indica Marzilli (1999), para los pacientes será más complicado llevar a cabo adecuadamente el plan alimenticio, en presencia de otros que cuando se encuentran solos.

De acuerdo con Clark y Becker (1998) la evidencia sugiere que el automanejo mejorará cuando los familiares están dispuestos a llevar a cabo cambios en sus conductas para apoyar al paciente. Según Epple *et al.* (2003), en general, será más sencillo para los pacientes seguir su plan alimenticio y existirá un mejor control metabólico cuando los miembros de la familia se involucran en actividades como comprar y cocinar alimentos saludables para el paciente, cuando las personas a su alrededor siguen un plan similar y cuando el familiar guía al paciente respecto a lo apropiado de consumir ciertos alimentos. En general, los hábitos alimenticios saludables de las personas que rodean al paciente, han mostrado ser predictores eficaces de un adecuado automanejo del plan alimenticio.

Aunque se tienen datos importantes con respecto a la influencia del apoyo familiar en la conducta alimenticia de los pacientes, son menos los estudios que se han enfocado en otras áreas del autocuidado como la actividad física, la toma de medicamentos o el llevar a cabo actividades que generen bienestar en el paciente.

También existen pocas investigaciones que se hayan enfocado en el efecto diferencial de los distintos tipos de apoyo para llevar un adecuado automanejo. Klomegah (2006) y Marzilli (1999), señalan que el apoyo instrumental es un mejor predictor que el apoyo emocional para mantener hábitos alimenticios saludables. Aunque en muchos de estos estudios el apoyo instrumental parecería tener mayor relación con un adecuado automanejo,

hay que considerar que las altas correlaciones entre las medidas de apoyo instrumental y emocional, que suelen presentarse en estos estudios sugieren que las personas pudieran considerarlo parte de un mismo constructo.

Una de las variables mediadoras del efecto del apoyo social, la constituye la autoeficacia. Pacientes con bajos índices de autoeficacia presentan mayores problemas para llevar a cabo el plan alimenticio independientemente que se encuentren solos o acompañados. Para los enfermos con altos índices de autoeficacia será más sencillo mantener hábitos alimenticios saludables, a pesar de que las personas a su alrededor no los tuvieran. Como refiere Marzilli (1999), los pacientes con baja autoeficacia podrían no sentirse capaces de manejar su padecimiento sin la ayuda de otros, requiriendo de las claves conductuales de otros y siendo más afectados por su ambiente social.

Con respecto a la asociación entre apoyo social y síntomas depresivos, Sacco y Yanover (2006), manifiestan que podría existir una asociación bidireccional en la que la ausencia de apoyo social contribuiría a que existan síntomas depresivos, así como la presencia de depresión contribuiría a alejarse de los recursos de ayuda propios del apoyo social.

El sexo también podría tener efectos diferenciales en los beneficios que ofrece el apoyo social; sin embargo, los resultados de diferentes investigaciones muestran resultados contrastantes. En algunos casos, los resultados muestran que las mujeres que reciben apoyo social tienden a perder más peso, a presentar mejor control metabólico que los hombres que reciben este apoyo; mientras que en otros se muestra lo contrario. En algunos estudios como el de Brown, Harrist, Villagomez, *et al.* (2000), se ha encontrado que los hombres señalan una mayor percepción de apoyo para seguir el plan alimenticio que las mujeres.

Esto puede deberse a las diferencias en el rol de género en culturas como la latina, donde la mujer es responsable de cocinar los alimentos. Se requieren más estudios para conocer el efecto diferencial del apoyo social dependiendo del sexo de los pacientes, así como conocer las posibles causas de ello.

Un área donde se ha realizado menos investigación aborda la posibilidad de que las conductas que familia y amigos realizan bajo el rubro de apoyo para manejar su diabetes pudiera estar generando efectos contrarios en los pacientes. De acuerdo con Hupcey (1998), en muchas ocasiones se asume que los pacientes con diabetes, sabrán qué tipo de apoyo necesitan, y estarán dispuestos a solicitarlo y aceptarlo cuando éste se les brinda, sin embargo, habrá que considerar otros factores.

Algunos estudios han planteado la posibilidad de que exista demasiado apoyo social. En un estudio Boehm, Schlenk, Funnell, Powers y Ronis (1997) encontraron que algunos pacientes con diabetes informaban contar con mayor apoyo social que el que necesitaban y que era menos probable que estos pacientes participaran en grupos de apoyo para facilitar el automanejo de la enfermedad. De acuerdo con los autores, una posible explicación de los resultados nos indicaría que los pacientes temen ser criticados, regañados o acosados con respecto a sus conductas.

Otros autores, como Hess, Davis y Harrison (1996), señalan que la confianza en la familia y los amigos puede ser riesgosa, ya que estas fuentes de apoyo pueden tener información limitada con respecto a la diabetes y su tratamiento haciendo en ocasiones difícil para ellos, evaluar adecuadamente en qué medida el paciente está alcanzando las metas de tratamiento planteadas. Incluso cuando las recomendaciones de autocuidado no son

consistentes con los valores y las creencias de los familiares y amigos, estos pueden incidir para que el tratamiento no se lleve a cabo.

Por lo que se refiere a las intervenciones psicológicas que han tenido como objetivo la modificación de alguna de las dimensiones del apoyo social, para fomentar un adecuado autocuidado del paciente con diabetes, son las de corte cognitivo - conductual las que han mostrado mayor efectividad en alcanzar estas metas. Dentro de ellas, Del Castillo (2010) resume aquellas que se enfocan en el entrenamiento del paciente en habilidades para buscar y solicitar el apoyo dentro de su familia o comunidad; en la creación de redes de apoyo de pares; en brindar educación a los familiares y a la comunidad sobre el padecimiento; y en menor medida aquellas que incorporan a los miembros de la familia o la comunidad con el objetivo de modificar algunas de sus conductas de apoyo o percepciones con respecto al mismo para así fomentar un mejor automanejo.

## Conclusiones

Resulta interesante observar la interrelación que existe entre los múltiples factores psicosociales asociados al automanejo del paciente con diabetes tipo 2, específicamente, nos hemos centrado en tres de ellos: depresión, auto eficiencia y apoyo social; esto permite darnos cuenta que los estados depresivos en el paciente tienden a aumentar al doble el riesgo de aparición de la diabetes tipo 2, independientemente de su asociación con otros factores de riesgo; asimismo, la depresión está asociada con un bajo sentido de autoeficacia.

Hemos comentado anteriormente que la auto eficiencia influye en la forma en que la gente siente, piensa y actúa; por ello, cuando la persona se percibe como altamente eficaz,

le es más fácil procesar la información y el desempeño cognoscitivo en distintos contextos, teniendo consecuencias benéficas tanto para su propio funcionamiento individual, como para su bienestar general, puesto que hay mayor probabilidad de evaluar su salud como adecuada, estar menos enfermo o depresivo, y recuperarse mejor y más rápidamente de las enfermedades.

De igual forma, se ha abordado el apoyo social que debe tener un paciente de diabetes tipo 2, el cual juega un papel central en el control y mantenimiento de la salud de los individuos al facilitar por ejemplo, conductas adaptativas en situaciones de estrés y modificando sus respuestas biológicas asociadas al mismo. También, el apoyo social está vinculado con pensamientos y emociones positivas que se derivan de una adecuada interacción social; ya que, reducirán el malestar psicológico, aumentarán la motivación para cuidar de sí mismo, suprimirán la respuesta neuroendócrina no saludable, y mejorarán el funcionamiento del sistema inmunológico. De esta forma, el apoyo familiar es clave para propiciar un ambiente favorable que reduzca el estrés y entonces, el paciente pueda tener un adecuado automanejo, sumado a esto encontramos la disposición de los familiares para llevar a cabo cambios en su propio estilo de vida, dirigido a estimular un comportamiento saludable.

Ahora bien, es necesario considerar una postura multidisciplinar que se proponga atender a los diferentes factores que, como podemos ver, están vinculados estrechamente unos con otros en la evolución del paciente con diabetes tipo 2; tomando en cuenta las distintas características e influencias de dichos factores y, sobre todo ubicándolos como parte de un todo complejo, donde el entretrejado de interrelaciones factoriales es determinante en la evolución positiva o no de la enfermedad.

Sólo involucrándose como parte del trabajo multidisciplinar, se podrá proporcionar un tratamiento en las diferentes etapas de evolución de la enfermedad en personas con diabetes tipo 2, donde, además del automanejo (variables individuales); también se implica el ambiente físico, político y el social (variables sociales y ambientales), entre los cuales comprenden: gobierno, comunidades, vecindario, amigos, ambientes laborales, y la familia; es en éste último ámbito donde, como se indica en párrafos anteriores, la mayoría de las veces no están preparados para apoyar al paciente y son parte clave en la modificación de diversas conductas para el cumplimiento de un plan alimentario y de ejercicio físico, del monitoreo de los niveles de glucosa y del tratamiento farmacológico, entre otros. Es decir, se puede atender a la característica multifactorial en el manejo de la diabetes.

Entonces es el profesional de la salud interesado en la atención, investigación y el bienestar psicosocial de los pacientes con diabetes, a quienes nos compete involucrarnos como parte de un equipo multidisciplinar, no sólo para proporcionar una orientación adecuada; sino, para afrontar los grandes desafíos que implica la influencia de cada uno de los factores que intervienen en el automanejo del paciente con diabetes tipo 2, con la finalidad también, de contribuir en el proceso de investigaciones al respecto.

## Bibliografía

- Aljaseem, L.; Peyrot, M.; Wissow; Rubin, R. The impact of barriers and self-efficacy on self-care behaviors in type 2 diabetes. *Diabetes Educator*, **2001**, 27, 393–404.
- American Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **2007**, 1, s42-s47.
- American Association National standards for diabetes self-management education programs. *Diabetes Care*. **2007**, 30, S96-S103.
- American Association of Diabetes Educators About AADE. 2007, Disponible en: <http://www.aadenet.org/AboutAADE>. (Acceso 10 de Junio, 2007).
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4a ed.; American Psychiatric Association, Washington, D.C. 1994.
- Anderson, R.M. Is the problem of noncompliance all in our heads? *Diabetes Educator* **1985**, 11, 31–34.
- Anderson, R.M. Freedland, K.E.; Clouse, R.E.; Lustman, P.J. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. **2001**, 24, 069–1078.
- Anderson, R.M.; Funnell, M.M. Compliance and adherence are dysfunctional concepts in diabetes care. *Diabetes Educator* **2000**, 26, 597–604.
- Bandura, A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review*. **1977**, 84, 191–215.
- Bandura, A. *Self-Efficacy: The Exercise of Control*. Freeman, New York. USA. 1997.
- Bandura, A. Guía para la construcción de escalas de autoeficacia. 2001, <http://www.revistaevaluar.com.ar/effguideSpanish.htm> (Acceso: 16 mayo 2011).
- Barrera, M.J. Distinctions between social support: concepts, measures, and models. *American Journal of Community Psychology*. **1986**, 14, 117-

- 28.
- Boehm, S.; Schlenk, E.A.; Funnell, M.M.; Powers, H.; Ronis, D.L. Predictors of adherence to nutrition recommendations in people with noninsulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Educator* **1997**, 2, 157–165.
- Bronfenbrenner, U. *The Ecology of Human Development: Experiments by Nature and Design*. Harvard University Press, Cambridge, 1979
- Brown, S.A.; Harrist, R.B.; Villagomez, E.T.; Segura, M.; Barton, S.; Hanis, C.L. Gender and treatment differences in knowledge, health beliefs, and metabolic control in Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Educator* **2000**, 26, 425–438.
- Cassel, J. The contribution of the social environment to host resistance. *Am J Epidemiol* **1976**, 104 107–23.
- Castro, R.; Campero, L.; Hernández, B. La investigación sobre apoyo social en salud: situación actual y nuevos desafíos. *Rev Saúde Pública* **1997**, 31, 425–435.
- Cacioppo, J.T.; Hawkey, L.C.; Crawford, E.; Ernst, J.M.; Burleson, M.H.; Kowlaweski, R.B.; Malarkey, W.B.; Cauter, E.V.; Berntson, G.G. Loneliness and health: Potential mechanisms. *Psychosomatic Medicine* **2002**, 64, 407–417.
- Clark, N.M.; Becker, M.H. Theoretical models and strategies for improving adherence and disease management, en: *Shumaker, S.; Schron, E.; Ockene, J.; McBee, W. The Handbook of Health Behavior Change*, 2a ed. Springer Publishing Co: New York, USA, 1998.
- Cobb, S. Social support as a moderator of life stress. *Psychosomatic Medicine* **1976**, 38, 300–314.
- Cohen, S. Psychosocial models of social support in the etiology of physical disease. *Health Psychology* **1988**, 7, 269–297.
- Cohen, S. Social relationships and health. *Am Psychol* **2004**, 59, 676–684
- Cohen, S.; Gottlieb, B.; Underwood, L. Social relationships and health, in: *Cohen, S.; Underwood, L. & Gottlieb, B. Measuring and intervening in social support*. New York, Oxford University Press, 2000.
- Cohen, S; Wills, T.A. Stress, social support, and the buffering hypothesis. *Psychol Bull.* 1985, 98, 310–357.
- Culos, N.S.; Rejeski, W.J.; Mcauley, E.; Ockene, J.K.; Roter, D.L. Predictors of Adherence to Behavior Change Interventions in the Elderly. *Controlled Clinical Trials* **2000**, 21, S200–S205.
- Davis, W.K.; Hess, G.E.; Hiss, R.G. Psychosocial correlates of survival in diabetes. *Diabetes Care* **1988**, 11, 538–545.
- De Groot, M.; Anderson, R.J.; Freedland, K.E.; Clouse, R.E.; Lustman, P.J. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*. **2001**, 63, 619–630.
- Del Castillo, A. Intervención cognitivo-conductual para modificar los índices de adherencia terapéutica y calidad de vida en pacientes con diabetes tipo 2. Tesis de Maestría. México: Facultad de Psicología, UNAM, 2005.
- Del Castillo, A. Apoyo social, síntomas depresivos, autoeficacia y bienestar psicológico en pacientes con diabetes tipo 2. Tesis de Doctorado. México: Facultad de Psicología, UNAM, 2010.
- Del Castillo, A.; López, G.; Fragoso, M.



- Depresión y ansiedad en pacientes con diabetes en: Solano, G. & Antón, J. *Autocuidado de personas con diabetes*. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Hidalgo, México, 2009
- Delameter, A.M.; Jacobson, A.M.; Anderson, B.; Cox, D.; Fisher, L.; Lustman, P.; Rubin, R.; Wysocki, T. Psychosocial therapies in diabetes. Report of the psychosocial therapies working group. *Diabetes Care* **2001**, 24, 1286-1292.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM IV TR*, American Psychiatric Association Pub. 4 ed.; Washington D.C., USA, 2000.
- Dunbar, J.; Erlen, J.A.; Schlenk, E.A.; Ryan, C.M.; Sereika, S.M.; Doswell, W.M. Adherence in chronic disease. *Annual Review of Nursing Research* **2000**, 18, 48-90.
- Epple, C.; Wrijghjt, A; Joish, V.; Bauer, M. The Role of Active Family Nutritional Support in Navajos Type 2 Diabetes Metabolic Control. *Diabetes Care* **2003**, 26, 2829–2834.
- Federación Internacional de Diabetes *Diabetes Atlas*. 3ª ed.; Federación Internacional de Diabetes: Bélgica, 2006
- Federación Internacional de Diabetes. *Diabetes Atlas*. 2a ed.; Federación Internacional de Diabetes: Bélgica. 2003
- Federación Mexicana de Diabetes. *Diabetes en números*. Disponible en: [http://www.fmdiabetes.com/v2/paginas/d\\_numeros.php](http://www.fmdiabetes.com/v2/paginas/d_numeros.php) (acceso: 15 de Octubre de 2007)
- Finkelstein, E.A.; Bray, J.W.; Chen, H.; Larson, M.J.; Miller, K.; Tompkins, C.; Keme, A.; Manderscheid, R. Prevalence and costs of major depression among elderly claimants with diabetes. *Diabetes Care* **2003**, 26, 415–420.
- Fisher, L.; Chesla, C.A.; Bartz, R.J.; Gillis, C.; Skaff, M.A.; Sabogal, F.; Kanter, Ra.; Lutz, C.P. The Family and Type 2 Diabetes: A Framework for Intervention. *Diabetes Education* **1998**, 24, 599-607.
- Forsyth, A.; Carey, M. Measuring Self-Efficacy in the context of HIV risk reduction: Research challenges and recommendations. *Health Psychology* **1998**, 17, 559-568.
- Freedland, Ke. Section II: Hypothesis 1: Depression is a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum* **2004**, 17, 150–152.
- Friedman, H.S.; Dimateo, M.R. Adherence and Practitioner Patient Relationship, en *Friedman, H.S.; DiMatteo, M.R. Health Psychology*. Prentice Hall: New York, USA, 1989.
- Funnell, M.M.; Anderson, R.M. Empowerment and Self-Management of Diabetes. *Clinical Diabetes* **2004**, 22, 123-127.
- Glasgow, R.E.; Anderson, R.M. In diabetes care, moving from compliance to adherence is not enough. *Diabetes Care* **1999**, 22, 2090–2091.
- Glasgow, R.E.; Strycker, L.A., Toobert, D.J.; Eakin, E. A Social-Ecologic Approach to Assessing Support for Disease Self-Management: The Chronic Illness Resources Survey. *Journal of Behavioral Medicine*. **2000**, 23, 559-583.
- Glasgow, R.E.; Toobert, D.J.; Barrera, M.J.; Strycker, L.A. The Chronic Illness Resources Survey: cross-validation and sensitivity to intervention. *Health Education Research*. 2005, 2, 402–409.
- Glasgow, R.E.; Toobert, D.J.; Gillette, C.D. Psychosocial Barriers to Diabetes Self-Management and Quality of Life. *Diabetes Spectrum*. **2001**, 14, 33-41.
- Gonder, La.; Cox, D.J.; Ritterband, L.M.



- Diabetes and Behavioral Medicine: The Second Decade. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. **2002**, 70, 611–625.
- Greden, J.F. The burden of recurrent depression: causes, consequences, and future prospects. *The Journal of Clinical Psychiatry*. **2001**, 62, 5–9.
- Griffith, L.S.; Field, B.J.; Lustman, P.J. Life stress and social support in diabetes: association with glycemic control. *International Journal of Psychiatric Medicine* **1990**, 20, 365–372.
- Haynes, B.R.; Taylor, W.R.; Sackett, D.L. *Compliance in Health Care*. Johns Hopkins Univ. Press.: Baltimore, USA, 1979.
- Hegelson, V.S. Two important distinctions in social support: Kind of support and perceived versus received. *Journal of Applied Social Psychology* **1993**, 23, 825–845.
- Hess, G.E.; Davis, W.K.; Harrison, R.V. A diabetes psychosocial profile. *Diabetes Educator*. **1996**, 12, 135–140.
- Hotz, S.; Pruitt, J.; Sánchez, J.; Wiley, C. Behavioral mechanisms explaining adherence. What every health professional should know. en: *Adherence to Long-term Therapies. Evidence for action*. Organización Panamericana de la Salud: Washington, USA, 2004.
- Hotz, S.; PruKlein, J.; Lohaus, A.; Ball, J. Psychological predictors of health-related behavior in children. *Psychology, Health & Medicine*. **2005**, 10, 31–43.
- House, J.S.; Kahn, R.L. Measures and concepts of social support. en: *Cohen, S. & Syme, S. Social support and health*. Academic Press: New York. USA, 1985.
- House, JS.; Landis, KR.; Umberson, D. Social relationships and health. *Science* **1988**, 241, 540–545.
- Hupcey, J.E. Clarifying the social support theory-research linkage. *Journal of Advanced Nursing* **1998**, 27, 1231–1241.
- Johnson, S.B. Methodological issues in diabetes research: measuring adherence. *Diabetes Care* 1992, 15, 1658–1667.
- Kawachi, I.; Berkman, L.F. Social ties and mental health. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine* **2001**, 78, 458–467.
- Kiecolt, J.K.; Newton, T.L. Marriage and health: His and hers. *Psychological Bulletin* **2001**, 127, 472–503.
- Klomegah, R. The Social Side of Diabetes: The Influence Of Social Support on the Dietary Regimen of People With Diabetes. *Sociation Today*. **2006**, 4, 2.
- La Greca, A.M. It's All in the Family: Responsibility for diabetes care. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* **1998**, 11, 379–385.
- La Greca, A.M.; Auslander, W.F.; Greco, P.; Spetter.; Fisher, E.; Santiago, J. I Get by with a little help from my family and friends: adolescent's support for diabetes care. *Journal of Pediatric Psychology* **1995**, 20, 449–476.
- La Greca, A.M.; Bearman, K.J. The Diabetes Social Support Questionnaire – Family Version: Evaluating Adolescents, Diabetes-Specific Support from Family Members. *Journal of Pediatric Psychology* **2002**, 27, 665–676.
- Lerner, B.H. From careless consumptives to recalcitrant patients: the historical construction of noncompliance. *Social Science and Medicine*. **1997**, 45, 1423–1431.
- Littlefield, C.H.; Craven, J.L.; Rodin, G.M.;

- Daneman, D.; Murray, M.A.; Rydall, A.C. Relationship of self-efficacy and bingeing to adherence to diabetes regimen among adolescents. *Diabetes Care*. **1992**, 15, 90–94.
- Luftey, K.; Wishner, W. “Beyond “compliance” is “adherence”. Improving the prospect of diabetes care. *Diabetes Care* **1999**, 22, 635–639.
- Lustman, P.; Freedland, K.; Griffith, L.; Barnes, L.; Miller, C.; Anderson, K.; McGrill, J.; Rubin, E.; Clouse, R. Effects of major depression on health related quality of life in type 2 diabetes: A controlled analysis. *Diabetes*. 1999, 48, 173.
- Lustman, P.J.; Anderson, R.J.; Freedland, K.E.; De Groot, M.; Carney, R.M. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* **2000**, 23, 434–442.
- Lustman, P.J.; Clouse, R.E. Treatment of depression in diabetes: impact on mood and medical outcome. *Journal of Psychosomatic Research*. **2005**, 53, 917–924.
- Lustman, P.J.; Clouse, R.E.; Ciechanowski, P.S.; Hirsch, I.B.; Freedland, K.E. Depression-related hyperglycemia in type 1 diabetes: a mediational approach. *Psychosomatic Medicine* **2005**, 67, 195–199
- Lustman, P.J.; Clouse, R.E.; Griffith, L.S.; Carney, R.M.; Freedland, K.E. Screening for depression in diabetics using the Beck Depression Inventory. *Psychosomatic Medicine* **1997**, 59, 24–31.
- Lustman, P.J.; Griffith, L.; Clouse, R.E.; Cryer, P. Psychiatric illness in diabetes mellitus: relationship to symptoms and glucose control. *Journal of Nervous and Mental Disease* **1998**, 174, 736–742.
- Lustman, P.J.; Griffith, L.; Freedland, K.E.; Kissel, S.S.; Clouse, R.E. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Annals of Internal Medicine* **1998**, 129, 613–621.
- Lustman, P.J.; Griffith, L.; Gavard, J.A.; Clouse, R.E. Depression in adults with diabetes. *Diabetes Care*. **1992**, 15, 1631–1639.
- Luszczynska, A.; Scholz, U.; Schwarzer, R. The general self-efficacy scale: Multicultural validation studies. *The Journal of Psychology* **2005**, 139, 439–457.
- Maibach, E. Self-efficacy in health promoting research and practice: conceptualization and measurement. *Revista Cubana de Salud Pública* **1995**, 30, 4.
- Maibach, E.; Murphy, DA. Self-efficacy in health promoting research and practice: conceptualization and measurement. *Health Education Research* **1995**, 10, 37–50.
- Martín, L. Acerca del concepto de adherencia terapéutica. *Revista Cubana de Salud Pública* **2004**, 30, 4.
- Marzilli, G. The Effects of Social Support on Eating Behavior in Patients with Diabetes. 1999, Disponible en: <http://insulin.pumpers.org/textlib/psyc353.pdf> (acceso: 22 septiembre 2007).
- McDonald, P.E.; Wykle, M.L.; Misra, R.; Suwonnaroop, N.; Burat, C.J. Predictors of social support, acceptance, health-promoting behaviors, and glycemic control in African Americans with type 2 diabetes. *Journal of National Black Nurses Association* **2002**, 13, 23–30.
- Miller, C.; Davis, M. The influential role of social support in diabetes management”.

- Topics in Clinical Nutrition* **2005**, 20, 157-165.
- Musselman, D.L.; Betan, E.; Lasen, H.; Phillips, L.S. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology and treatment. *Biological Psychiatry* **2005**, 54, 317-329.
- Nasmith, L.; Cote, B.; Cox, J. The challenge of promoting integration: conceptualization, implementation, and assessment of a pilot care delivery model for patients with type 2 diabetes. *Family Medicine* **2004**, 36, 40-50.
- Olaiz, G.; Rivera, J.; Shamah, T.; Rojas, R.; Villalpando, S.; Hernández, M.; Sepúlveda, J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2006.
- Olaiz, G.; Rojas, R.; Barquera, S.; Shamah, T.; Aguilar, C.; Cravioto, P.; López, P.; Hernández, M.; Tapia, R.; Sepúlveda, J. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2003.
- Organización Mundial de la Salud. Innovative Care for Chronic Conditions. Suiza: World Health Organization 2002.
- Organización Mundial de la Salud Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Switzerland: World Health Organization. 2006.
- Peyrot, M.; Rubin, R.R. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care* **1997**, 20, 585-590.
- Riley, K.M.; Glasgow, R.E.; Eakin, E.G. Resources for health: a social-ecological intervention for supporting self-management of chronic conditions. *Journal of Health Psychology* **2008**, 6, 693-705.
- Riveros, A.; Cortazar, J.; Alcazar, F.; Sánchez, J.J. Efectos de una intervención cognitivo-conductual en la calidad de vida, ansiedad, depresión y condición médica de pacientes hipertensos y diabéticos esenciales. *Int J Clin Health Psychol* **2005**, 5, 445-462.
- Robles, R. Evaluación y modificación de la calidad de vida en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II. Tesis de Doctorado. México: Facultad de Psicología. UNAM. 2002.
- Rubin, R.R.; Anderson, R.M.; Funnell, M.M. Collaborative diabetes care. *Práctica Diabetológica*. **2002**, 21, 29-32.
- Rubin, R.R.; Peyrot, M.; Saudek, C.D. The effect of a diabetes education program incorporating coping skills training on emotional well-being and diabetes self-efficacy. *Diabetes Educator* **1993**, 19, 210-214.
- Sacco, W.; Yanover, T. Diabetes and depression: The role of social support and medical symptoms. *Journal of Behavioral Medicine* **2006**, 29, 523-531.
- Sallis, J.F.; Owen, N. Ecological models of health behavior. en: *Glanz, J.; Lewis, F.M.; Rimer, B.K. Health Behavior and Health Education*. Jossey Bass: San Francisco, USA. 2002.
- Sánchez, J.J. Treatment adherence: The role of behavior mechanism and some implications for health care interventions. *Revista Mexicana de Psicología*. **2002**, 19, 85-92.
- Sánchez, J.J.; Martínez, J.; Reyes-Lagunes, I.; Del Castillo, A. Autoeficacia al tratamiento y control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del estado de Hidalgo. *Revista Mexicana de Psicología*, No esp., **2009**, 153-155.

- Sarason, B. Familia, apoyo social y salud. en: *Buendía, J. Familia y Psicología de la salud*. Pirámide: Madrid, España. 1999.
- Schlundt, D.G.; Flannery, M.E.; Davis, D.L.; Kinser, C.K.; Pichert, J.W. Evaluation of a multicomponent, behaviorally oriented, problem-based summer school program for adolescents with diabetes. *Behavior Modification*. 1999, 23, 79-105.
- Secretaría de Salud. Boletín de Información Estadística. Casos de Morbilidad Hospitalaria por Demanda Específica, 1993-2002. Secretaría de Salud. México, 2003.
- Secretaría de Salud. Indicadores de resultados 2001-2005. Secretaría de Salud. México, 2006.
- Skinner, T.C.; John, M.; Hampson, S.E. Social Support and Personal Models of Diabetes as Predictors of Self-Care and Well-Being: A Longitudinal Study of Adolescents With Diabetes. *J. Pediatr Psychol* 2000, 25, 257-267.
- Skinner, T.C.; White, J.; Johnston, C.; Hixenbaugh, P. Interaction between social support and injection regimen in predicting teenagers concurrent glycosylated and hemoglobin assays. *Journal of Diabetes Nursing* 1999, 3, 140-144.
- Stokols, D. Translating social ecological theory into guidelines for community health promotion. *American Journal of Community Psychology* 1996, 10, 282-298.
- Tardy, H. Social support measurement. *American Journal of Community Psychology* 1985, 13, 27-36.
- Tillotson, L.M.; Smith, S. Locus of control, social support, and adherence to the diabetes regimen. *Diabetes Educator* 1996, 22, 133-138.
- Toobert, D.J.; Strycker, L.A.; Glasgow, R.E.; Barrera, M.; Beagdade J.D. Enhancing support for health behavior change among women at risk for heart disease: the Mediterranean Lifestyle Trial. *Health Education Research*. 2002, 17, 574-585.
- Vaux, A. The assessment of social support. *Memorias del Simposium Internacional. The Meaning and Measurement of Social Support*, Frankfurt, Alemania, 1990, p. 6
- Wen, L.K.; Parchman, M.L.; Sheperd, M.D. Family support, diet and exercise among older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Family Medicine* 2007, 36, 423-430.
- Wills, T.A.; Cleary, S.D. How are social support effects mediated: A test for parental support and adolescent substance use. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2007, 61, 937-952.
- Zhang, X.; Norris, S.L.; Gregg, E.W.; Chng, Y.J.; BeCles G.; Kahn, H.S. Depressive symptoms and mortality among persons with and without diabetes. *American Journal of Epidemiology*. 2005, 161, 652-660.



---

## Cuidados de enfermería al paciente con diabetes

---

Cecilia SÁNCHEZ MORENO

Evila GAYOSSO ISLAS

Rocio Belem MAYORGA PONCE

**E**L PRESENTE capítulo aborda aspectos relacionados con el cuidado de enfermería para el paciente diabético que se encuentra hospitalizado, la diabetes como tal es una enfermedad crónica degenerativa que se caracteriza por el aumento de la concentración de glucosa en sangre por arriba de los límites normales (70/120 mg/dL) y se puede controlar llevando a cabo medidas generales de tratamiento como son el ejercicio, la dieta y el tratamiento farmacológico, todo bajo un régimen de disciplina por parte del paciente diabético.

En este capítulo se desarrollan los cuidados al paciente, el cual por no cuidar los aspectos antes mencionados, sufre un desequilibrio hemodinámico de trascendencia que lo lleva a un estado de gravedad, como consecuencia del desequilibrio de los niveles de glucosa, cualquiera que sea la o las complicaciones hacen que el paciente llegue al servicio de urgencias y específicamente a la sala de choque, en este momento es

cuando el profesional de enfermería inicia su participación en el cuidado del paciente diabético en estado crítico, las intervenciones varían dependiendo del diagnóstico de las complicaciones, estas intervenciones de enfermería se realizan desde el ingreso del paciente, y se inician con la valoración de enfermería, identificación de datos objetivos y subjetivos, elaborando los diagnósticos de enfermería para posteriormente realizar el plan de cuidados, ejecutarlo y evaluarlo.

También se abordan los cuidados de enfermería para el paciente, que por situaciones de emergencia requiere de una intervención quirúrgica y por último, se hace referencia al plan de alta con todas y cada una de las enseñanzas que el paciente debe aprender, para ser capaz de emprender las medidas de autocuidado en su hogar y recuperar el equilibrio hemodinámico perdido y así asimilar que debe aprender a vivir con la enfermedad y cambiar su estilo de vida



## Introducción

Desde épocas anteriores y hasta la era de la enfermería moderna, los responsables directos y quienes brindan el cuidado integral y continuo a los pacientes son los profesionales de enfermería. La principal precursora de la enfermería fue Florencia Nightingale, quien indicó que el objetivo fundamental de la enfermería era situar al paciente en el mejor estado posible para que la naturaleza actué sobre el mismo, actualmente las teóricas de enfermería han coincidido en afirmar que la enfermería es una ciencia en la que la atención dirigida al cuidado de los enfermos debe ser de calidad, eficiente, eficaz y con un enfoque holístico, aunque no se han olvidado de insistir en que lo primordial es, la promoción a la salud así como la prevención de las enfermedades. Por lo que respecta a la importancia del papel que juega la enfermera en la atención. Henderson (1988), afirma que la enfermería consiste en ayudar al individuo sano o enfermo, en la ejecución de las actividades que contribuyen a conservar la salud o a su recuperación, debiendo desempeñar estas funciones de tal manera que le ayude además a lograr absoluta independencia en el menor tiempo posible. Desde el punto de vista de la atención hospitalaria, Yura y Wuals definieron (1988), que enfermería es en esencia, el encuentro con un paciente y su familia, durante el cual el profesional de enfermería: observa, ayuda, comunica, atiende, enseña y contribuye a la conservación del estado óptimo de salud; y proporciona cuidado durante la enfermedad hasta que el paciente sea capaz de asumir esta responsabilidad inherente a la plena satisfacción de sus propias necesidades básicas como ser humano.

En el ámbito hospitalario uno de los aspectos que es competencia en enfermería, es la responsabilidad de ayudar a los pacientes

a superar circunstancias que interfieren con el autocuidado y que causan déficit y limitaciones; Orem (1996), afirma que existen dos grandes categorías al respecto, la primera son las demandas de autocuidado globales o universales, siendo las requeridas por todas las personas para conservar la integridad funcional del género humano y la segunda son las demandas relacionadas con las desviaciones de la salud que son el resultado de la enfermedad, lesión, deformidad, incapacidad y que requieren de cambios en el cuidado de las personas según la naturaleza y extensión de la demanda terapéutica.

Este capítulo se enfoca al segundo aspecto, es decir cuando el diabético por causas multifactoriales, ha dejado que se eleven los niveles de glucosa en sangre y ocasionen alteraciones corporales que ponen en riesgo su vida, en esta situación el paciente requiere de la atención y cuidado profesional para que le ayuden a recuperar su estabilidad o equilibrio físico y emocional y recupere sus capacidades para poder cuidarse a sí mismo y controlar los niveles de glucosa sanguínea.

### Atención de enfermería

Lo que lleva a una persona diabética al hospital es la presencia de complicaciones propias de la enfermedad y cuando éste ingresa lo hace por el servicio de urgencias, él llega en un completo estado de desequilibrio o descompensación, por hipoglucemia, hiperglucemia, cetoacidosis, coma diabético, coma hiperosmolar o acidosis láctica; complicaciones que ponen en peligro su vida, el equipo de salud establece el protocolo de tratamiento y la enfermera en base a sus competencias disciplinares, interviene de manera directa en el cuidado del paciente.

Cuando el paciente ingresa en estado crítico la enfermera tiene como objetivo, brindar el cuidado integral con un enfoque holístico

en base a las necesidades del paciente para restablecer la salud y reintegrar a la persona a su vida útil fuera del hospital.

La enfermera valora para detectar una prioridad emergente, establece diagnósticos (NANDA), planea los cuidados (PAE) para poder brindar cuidado integral y actuar de la forma más eficaz posible, tratando de disminuir la ansiedad del paciente, conjuntamente con el resto de los integrantes del equipo de salud, lo anterior con la finalidad de regular y optimizar el tiempo, sin embargo, los cuidados de enfermería varían en cada caso ya que depende del estado general del paciente y de las complicaciones agudas.

La atención en el servicio de urgencias es inmediata e intensiva y los cuidados de enfermería son indispensables, independientemente de la causa o las causas que llevaron al paciente a ingresar al hospital.

Los cuidados son:

- Realizar la admisión hospitalaria del paciente, colocándole la bata, abrir la hoja de enfermería e identificar al paciente (brazalete).
- Valorar el estado general del paciente y verificar en que área del servicio será hospitalizado.
- Realizar la medición de la glucemia capilar y valorar la cifra de glucosa en sangre.
- Medir la respiración y si es necesario elegir un método de oxigenoterapia.
- Medir, interpretar y registrar los signos vitales y de ser necesario instalar un monitor, para valorar estas constantes y evaluar la actividad eléctrica del corazón reportado en la pantalla del monitor.
- Verificar el nivel de conciencia, valorando la respuesta a estímulos (utilizando la escala de Glasgow).

- Extraer muestras sanguíneas venosas para química sanguínea (QS), biometría hemática (BH) y electrolitos séricos y arterial para gasometría y muestra de orina para el examen general de orina (EGO).

- Instalar un catéter central y administrar solución fisiológica de cloruro de sodio (0.9%).

- Instalar sonda de Foley, para valorar y registrar el gasto urinario horario.

- Realizar y registrar control de líquidos, incluyendo pérdidas insensibles.

Toda vez que el diabético ha sido estabilizado hemodinámicamente, los cuidados de enfermería se planean en relación a las necesidades del paciente.

### **La insulina**

La administración de la insulina es una responsabilidad directa del profesional de enfermería, esta hormona es indispensable en el tratamiento de los pacientes que han sufrido descompensación y que son hospitalizados, la vía y dosis de administración varían.

Existen distintos tipos de insulina que no difieren en su acción, pero sí en el tiempo de inicio de acción terapéutica y la duración de su actividad, se presenta en diversas concentraciones de 40 unidades/mL y de 100 unidades/mL; se administra por vía subcutánea (SC), y por vía intravenosa (IV) en casos de urgencia, y para su administración se requiere que este medicamento sea administrado con una jeringa para insulina e introducir la aguja haciendo un ángulo de 45° con relación a la piel en pacientes delgados y si es obeso haciendo un ángulo de 90°, el área más común para la aplicación por esta vía es en el músculo deltoides, es decir, en los brazos y en los músculos del abdomen; en dichas áreas se tienen que alternar para

**Cuadro 18-1. Cuidados de enfermería de urgencia por complicación del paciente diabético.**

Complicación	Cuidado de enfermería	Fundamento
<p><b>Hipoglucemia o choque insulínico.</b> Se caracteriza por la concentración anormalmente baja de glucosa en sangre (50 mg/dL).</p>	<p>Medir, valorar e interpretar los signos vitales. Identificar cefalea, mareos, confusión, cambios emocionales, diplopía, somnolencia. Medir glucemia capilar. Valorar las cifras de disminución de la glucosa en sangre. Interrogar al paciente para saber si ha ingerido alimentos o no. Si se administro la dosis correcta de insulina. Si ha estado sometido a situaciones de estrés. Si ha estado sometido a situaciones de ejercicio excesivo. Instalación de venoclisis. Administración de glucosa en dosis indicadas vía SC o IV.</p>	<p>El cerebro depende de la glucosa como fuente de energía por lo que la función se ve alterada en caso de la ausencia de este elemento y si ésta es prolongada, produce lesiones permanentes a nivel del sistema nervioso central. A mayor rapidez en el tratamiento menor es el daño cerebral.</p>
<p><b>Hiperoglucemia</b> Se caracteriza por la elevación de los niveles de glucosa sanguínea (arriba de 120 mg/dL).</p>	<p>Medir, valorar e interpretar los signos vitales. Identificar cefalea, mareos, confusión, cambios emocionales, diplopía, somnolencia. Medir glucemia capilar y en relación a resultados la administración de insulina en base al esquema de insulina. Valorar las cifras de glucosa en sangre. Interrogar al paciente para saber si ha ingerido alimentos o no. Si se administró la dosis correcta de insulina. Si ha estado sometido a situaciones de estrés. Instalación de venoclisis.</p>	<p>Los niveles elevados de glucosa en sangre por arriba de los niveles normales ocasionan problemas severos de desequilibrio de los carbohidratos, grasas y proteínas ocasionando graves complicaciones que llevan al paciente al coma y a la muerte. La administración de las dosis correctas de insulina nivela el sistema regulador de la glucosa.</p>
<p><b>Cetoacidosis y coma diabético</b> Consecuencia de la falta de insulina y aparece hiperglucemia afectando el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y como consecuencia existe una disminución de bicarbonato.</p>	<p>Medir, valorar y registrar los signos vitales y controlarlos en caso de alteración. Identificar las manifestaciones como deshidratación (oliguria o anuria y piel seca), malestar general, náuseas, vomito, taquipnea y depleción de electrolitos. Instalación de catéter central y administración de líquidos con solución salina hipotónica o isotónica.</p>	<p>La infusión de soluciones salinas mejoran el riego sanguíneo tisular y la velocidad de la reposición depende del estado del paciente. La administración de insulina reduce la glucemia al aumentar la utilización de glucosa e inhibir la lipólisis o degradación de las grasas previniendo así, la acumulación de cetonas en sangre.</p>

Medir glucemia capilar y en relación a resultados la administración de insulina de acción rápida por vía IV o SC, en base al esquema de insulina.  
Medir cetonas en orina.  
Administración de O2 por puntas nasales a 3 litros por minuto.  
Extraer una muestra de sangre arterial y medir los gases sanguíneos.  
Extraer muestra sanguínea para química sanguínea y para medir electrolitos séricos.  
Administración de algunos electrolitos como el potasio, agregado en las soluciones parenterales para corregir el desequilibrio hidroelectrolítico.  
Restablecer el nivel de conciencia.

---

**Coma hiperglucémico  
hiperosmolar no cetónico**

Se caracteriza por hiperglucemia e hiperosmolaridad y es una urgencia extrema.

Medir, valorar e interpretar los signos vitales e instalación de monitor e identificar básicamente respiración de Kussmaul.  
Identificar las manifestaciones como: deshidratación profunda, aumento de la diuresis, de días o semanas, confusión, somnolencia y coma.  
Medir glucemia capilar y en relación a resultados la administración de insulina, en base al esquema de insulina.  
Instalar un catéter central, medir presión venosa central y valorar la administración de líquidos para corregir el déficit volumétrico y el estado hiperosmolar con soluciones salina, hipotónica y administración de cloruro de potasio.  
Instalar sonda Foley para el control de la diuresis.  
Toma de electrocardiograma y valorar la actividad cardíaca.

Las pérdidas electrolíticas consecuencia de la diuresis osmótica relacionada con la hiperglucemia ocasionan glucosuria y rehidratación, hiponatremia y una osmolaridad cada vez mayor. Corregir el déficit volumétrico y el estado hiperosmolar a través de la administración de líquidos, que restituyen los elementos perdidos es una medida básica, para revertir esta complicación.

evitar alteraciones locales en el tejido adiposo por lo que se hace un plan de rotación para las zonas de administración de la insulina y después de la aplicación deben evitarse los masajes, ya que de hacerse esto, se acelera la absorción de la hormona administrada, es importante saber que la mayoría de los preparados de insulina conviene mantenerlos entre 18 y 22 °C; aunque algunos preparados es preferible mantenerlos a menores temperaturas en el refrigerador, respetando las indicaciones registradas en la presentación, durante el tiempo que el paciente permanezca hospitalizado y no cuente con la capacidad de aplicarse la insulina, la responsabilidad directa es la de la enfermera. Orem (1996), refiere que la enfermera emplea tres tipos de sistema de enfermería para la ejecución de los cuidados, el totalmente compensatorio en el que la acción recae 100% en la enfermera (o), el parcialmente compensatorio en el que la responsabilidad es conjunta entre la enfermera (o) y el paciente, y el de apoyo educativo en el que el paciente empieza a ser responsable de su cuidado, en la fase inicial bajo la supervisión de la enfermera (o) y después bajo su propia responsabilidad; es decir que él es capaz de cuidarse a sí mismo, conforme el paciente va mejorando es importante que la enfermera (o) enseñe a medir los niveles de glucemia capilar utilizando el glucómetro, para que él lo haga en casa, valorando la capacidad del paciente para hacerlo, si no la tiene se debe capacitar a un familiar para que éste lo realice. También se le enseña al paciente y al familiar la técnica de aplicación de la insulina y una vez que éste sea capaz de hacerlo la enfermera (o) lo supervisará, así se evaluará la técnica y esto permitirá que el paciente sea responsable de la auto aplicación.

## **Complicaciones crónicas**

Las complicaciones crónicas son cada vez más comunes, sobre todo se presentan con mayor frecuencia las renales y cardiovasculares, este tipo de eventos se presentan causando muerte hasta en un 70% de los pacientes. Los problemas vasculares de los grandes vasos (macrovasculares) afectan al corazón, mientras que las de vasos de menor calibre (microvasculares) afectan a los ojos, el sistema nervioso y los riñones, y estos problemas aumentan con la duración de la diabetes. La aparición de ellos requiere de atención y cuidado fuera del hospital, es decir a nivel de la consulta de especialidad según sea el caso.

## **Proceso Atención de Enfermería (PAE)**

Es un método sistemático y racional de brindar cuidados de enfermería al individuo, familia y comunidad para resolver los problemas reales o potenciales de la salud y/o enfermedad centrados en el logro de resultados, su finalidad es satisfacer las necesidades del paciente y sus características se enfocan, en las respuestas humanas ante la enfermedad y demás alteraciones de salud (*Figura 18-1*).

El PAE en su estructura incluye los diagnósticos establecidos en la Asociación Norteamericana de Diagnósticos de enfermería (NANDA). Los resultados de enfermería que son la clasificación de resultados (NOC) y la clasificación de intervenciones de enfermería (NIC).

Un diagnóstico de enfermería válido, determina el resultado de la actuación de la enfermera y a la vez éste determina las intervenciones que producirán el efecto terapéutico que se desea.

A continuación se presentan los diagnósticos de enfermería que aplican en el paciente diabético (*Tabla 18-1, Tabla 18-2, Tabla 18-3 y Tabla 18-4*).



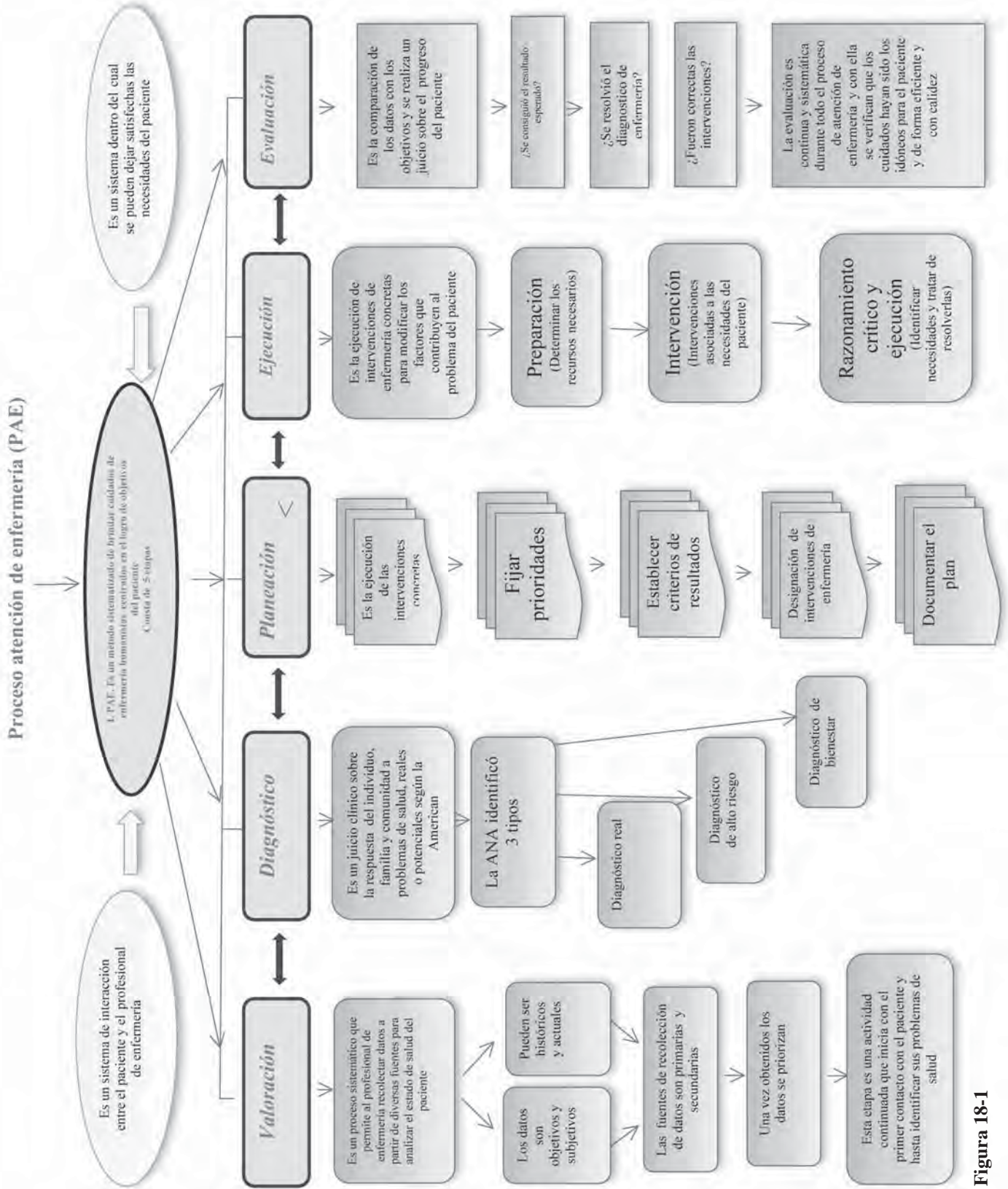


Figura 18-1



**Tabla 18-1. Diagnóstico de enfermería.**

<b>Diagnóstico de enfermería</b>	<b>Dominio</b>	<b>Clase</b>
Descuido personal relacionado con depresión manifestado por la no realización de actividades relacionadas con la salud	Dominio 1 Promoción de la salud	Clase 2 Gestión de la salud
Gestión ineficaz de la propia salud relacionado con déficit de conocimientos manifestado por la no inclusión del régimen de tratamiento en la vida diaria	Dominio 1 Promoción de la salud	Clase 2 Gestión de la salud
Disposición para mejorar la gestión de la propia salud relacionado con el deseo de manejar el tratamiento de la enfermedad	Dominio 1 Promoción de la salud	Clase 2 Gestión de la salud
Mantenimiento ineficaz de la salud relacionado con duelo complicado manifestado por la incapacidad de asumir la responsabilidad de llevar a cabo prácticas básicas de salud	Dominio 1 Promoción de la salud	Clase 2 Gestión de la salud
Riesgo del nivel de glucemia inestable relacionado con falta de aceptación del diagnóstico, la no adhesión del plan terapéutico, conocimiento deficientes sobre el manejo de la diabetes	Dominio 2 Nutrición	Clase 4 Metabolismo
Riesgo de desequilibrio electrolítico relacionado con disfunción endócrina	Dominio 2 Nutrición	Clase 5 hidratación

Deterioro de la eliminación urinaria relacionado con multicausalidad por hiperglucemia e hipoglucemia manifestado por poliuria y nicturia.	Dominio 3 Eliminación e intercambio	Clase 1 Función urinaria
Deterioro de la eliminación urinaria relacionada con deterioro sensitivo motor manifestado por frecuencia, urgencia y nicturia	Dominio 3 Eliminación e intercambio	Clase 1 Función urinaria
Disposición para mejorar la eliminación relacionada con el aporte de líquidos adecuado para satisfacer las necesidades diarias	Dominio 3 Eliminación e intercambio	Clase 1 Función urinaria
Insomnio relacionado con ansiedad, depresión y miedo manifestado por la dificultad para conciliar el sueño	Dominio 4 Actividad/ reposo	Clase 1 Sueño/reposo
Disposición para mejorar el sueño relacionado con la realización de rutinas de inducción al sueño que promueven los hábitos del sueño	Dominio 4 Actividad/ reposo	Clase 1 Sueño/reposo
Deterioro de la ambulación relacionado con deterioro neuromuscular	Dominio 4 Actividad/ reposo	Clase 2 Actividad/ejercicio
Fatiga relacionada con el estado de enfermedad manifestada por incapacidad para mantener el nivel habitual de actividad física	Dominio 4 Actividad/ reposo	Clase 3 Equilibrio de energía
Conocimientos deficientes relacionados con mala interpretación de la información manifestado por seguimiento inexacto de las indicaciones	Dominio 5 Percepción/ cognición	Clase 4 Cognición

Disposición para mejorar los conocimientos relacionado con conductas congruentes con los conocimientos	Dominio 5 Percepción/ cognición	Clase 4 Cognición
Disposición para mejorar la toma de decisiones relacionado con deseos de mejorar el análisis riesgo-beneficio de las decisiones	Dominio 5 Percepcion/ cognición	Clase 4 Cognición
Baja autoestima situacional relacionado con alteraciones de la imagen corporal manifestado por evaluación de sí mismo como incapaz de afrontar situaciones y conducta no asertiva	Dominio 6 Auto percepción	Clase 2 Autoestima
Trastorno de la imagen corporal relacionado con enfermedad manifestado por preocupación por el cambio	Dominio 6 Auto percepción	Clase 3 Imagen corporal
Riesgo de impotencia relacionado con proceso patológico crónico, conocimientos deficientes de la diabetes, cambios de la imagen corporal.	Dominio 6 Auto percepción	Clase 1 Auto concepto
Procesos familiares disfuncionales relacionados con predisposición genética	Dominio 7 Rol/relaciones	Clase 2 Relaciones familiares
Disfunción sexual relacionada con alteración de la función corporal, alteración de la estructura corporal, déficit de conocimientos manifestada por incapacidad para lograr la satisfacción deseada, percepción de deficiencia en el deseo sexual	Dominio 8 Sexualidad	Clase 2 Función sexual
Patrón sexual ineficaz relacionado con alteración de la estructura y/o función corporal manifestado por alteración en las relaciones con la persona significativa, informa de limitaciones actividades sexuales	Dominio 8 Sexualidad	Clase 2 Función sexual

Ansiedad relacionada con el estado de salud manifestado por temblor de manos, diaforesis, sequedad bucal, insomnio y nerviosismo	Dominio 9 afrontamiento/ tolerancia al estrés	Clase 2 Respuesta de afrontamiento
Temor relacionado con procedimientos anestésicos, quirúrgicos y hospitalización.	Dominio 9 afrontamiento/ tolerancia al estrés	Clase 2 Respuesta de afrontamiento
Duelo relacionado con pérdida de la salud manifestado por alteraciones en la función neuroendócrina	Dominio 9 afrontamiento/ tolerancia al estrés	Clase 2 Respuesta de afrontamiento
Disposición para mejorar la esperanza manifestado por deseos de mejorar el significado de su vida	Dominio 10 Principios vitales  Dominio 6 autopercepción	Clase 1 Valores Clase 2 Creencias Clase 1 auto concepto
Conflicto de decisiones relacionado con creencias personales	Dominio 10 Principios vitales	Clase 3 Valores/creencias/ congruencia de la acción
Riesgo de deterioro de la integridad cutánea relacionado con deterioro de la circulación y deterioro metabólico	Dominio 11 Seguridad/ protección	Clase 2 Lesión física
Disposición para mejorar el confort relacionado con disposición para mejorar la relajación	Dominio 12 Confort	Clase 1 confort físico Clase 2 confort ambiental
Dolor agudo relacionado con herida quirúrgica (amputación), manifestado por informe verbal, conducta expresiva, inquietud e irritabilidad	Dominio 12 Promoción de la salud	Clase 2 Gestión de la salud
Deterioro generalizado relacionado con pérdida de peso, declinación física, déficit de autocuidado y disminución en la participación de las actividades de la vida diaria	Dominio 13 Crecimiento/ desarrollo	Clase 1 crecimiento

Tabla 18-2.

Dominio 1: Promoción de la salud		Clase 2: Gestión de la salud	
Diagnóstico de enfermería NANDA			
<b><i>Etiqueta (problema) (P):</i></b> Gestión Ineficaz de la propia salud			
<b><i>Factores relacionados (causas) (E)</i></b> Complejidad del sistema de cuidados de la salud Complejidad del régimen terapéutico Conflicto de decisiones Dificultades económicas Conflicto familiar Déficit de conocimientos Percepción subjetiva de gravedad Desconocimiento de los beneficios del tratamiento Falta de confianza en el tratamiento Características definitorias (signos y síntomas) Fracaso al incluir el régimen de tratamiento en la vida diaria Fracaso al emprender acciones para reducir los factores de riesgo En su vida diaria hace elecciones ineficaces para alcanzar objetivos de un tratamiento o programa de prevención Informa dificultades con los tratamientos prescritos			
Resultado (noc)	Indicador	Escala de medición	Puntuación diana
Autocontrol de la diabetes	1.Acude a la institución de salud si los niveles de glucosa en sangre se encuentran fuera de las cifras normales. 2.Ingiere los medicamentos como están prescritos. 3.Adapta la rutina de la vida para tener salud óptima. 4.Tiene los medicamentos necesarios 5.Participa en el proceso de toma de decisiones de cuidados de salud 6.Controla el nivel de glucosa en sangre 7.Usa el procedimiento correcto para la administración de insulina	Nunca demostrado -1- Raramente demostrado -2- A veces demostrado -3- Frecuentemente demostrado -4- Siempre demostrado -5	Cada indicador tendrá una puntuación correspondiente a la valoración inicial, basada en la escala de medición que sirve para evaluar el resultado esperado. El objeto de las intervenciones es mantener la puntuación e idealmente aumentarla. Ambos puntajes solo pueden ser determinados en la atención individualizada a la persona, familia o comunidad expresada en los registros clínicos de enfermería.

---

**Intervenciones (NIC):**  
***Facilitar la autoresponsabilidad***

---

Actividades

---

Considera responsable al paciente de sus propias conductas  
Discutir con el paciente el grado de responsabilidad del estado de salud actual  
Determinar si el paciente tiene conocimientos adecuados acerca del estado de los cuidados de salud  
Fomentar la manifestación oral de sentimientos, percepciones y miedos por asumir la responsabilidad  
Observar el nivel de responsabilidad que asume el paciente  
Fomentar la independencia, pero ayudar al paciente cuando no pueda realizar la acción dada  
Discutir las consecuencias de no asumir las responsabilidades propias  
Animar al paciente a que asuma tanta responsabilidad de sus propios autocuidados como sea posible  
Ayudar al paciente a identificar las áreas en las que podría fácilmente asumir más responsabilidad  
Facilitar el apoyo de la familia del nuevo nivel de responsabilidad buscado o conseguido por el paciente  
Ayudar en la creación de un horario que guíe el aumento de responsabilidad futura

---

**Intervenciones (NIC):**  
**Establecimiento de objetivos comunes**

---

Actividades

---

Identificar el reconocimiento por parte del paciente de su propio problema  
Ayudar al paciente a identificar objetivos realistas, que puedan alcanzarse  
Explicar al paciente que sólo se deben modificar los comportamientos uno en uno  
Ayudar al paciente a examinar las fuentes disponibles para cumplir con los objetivos  
Ayudar al paciente a desarrollar un plan que cumpla con los objetivos

---

**Intervenciones (NIC):*****Facilitar el aprendizaje***

---

Actividades

---

Comenzar la instrucción sólo después de que el paciente demuestre estar dispuesto a aprender  
Establecer metas realistas objetivas con el paciente  
Ajustar la instrucción al nivel de conocimientos y comprensión del paciente  
Disponer la información de simple a compleja, conocida a desconocida, concreta a abstracta, si procede  
Adaptar la información para que cumpla con el estilo de vida/rutina del paciente  
Relacionar la información con los deseos, necesidades personales del paciente  
Presentar al paciente personas que hayan pasado por experiencias similares  
Fomentar la participación activa del paciente  
Dar tiempo al paciente para que haga preguntas y discuta sus inquietudes

---



Tabla 18-3.

Dominio 3: Eliminación e intercambio		Clase 1: Función urinaria	
Diagnóstico de enfermería NANDA			
<i>Etiqueta (problema) (P):</i> Deterioro de la eliminación urinaria.			
<i>Factores relacionados (causas) (E):</i> Multicausalidad por hiperglucemia e hipoglucemia.			
<i>Características definitorias (signos y síntomas):</i> Poliuria y nicturia			
Resultado (NOC)	Indicador	Escala de medición	Puntuación diana
Función renal	1.- Glucosuria 2.- Hallazgos microscópicos anormales en la orina 3.- Hipertensión 4.- Fatiga 5.- Malestar	Grave – 1 Sustancial – 2 Moderado – 3 Leve – 4 Ninguno - 5	Cada indicador tendrá una puntuación correspondiente a la valoración inicial, basada en la escala de medición que sirve para evaluar el resultado esperado. El objeto de las intervenciones es mantener la puntuación e idealmente aumentarla. Ambos puntajes sólo pueden ser determinados en la atención individualizada a la persona, familia o comunidad expresada en los registros clínicos de enfermería.

---

**Intervenciones (NIC): Manejo de la Hiperglucemia**  
**Prevenir y tratar los niveles de glucosa en sangre superior a lo normal**

---

Actividades

---

Medir y valorar los niveles de glucosa en sangre  
Observar si hay signos y síntomas de hiperglucemia: poliuria, polidipsia, debilidad, malestar, letargo, visión borrosa o jaquecas.  
Medir presión sanguínea ortostática y pulso  
Administrar insulina, según prescripción  
Realizar balance hídrico (incluyendo ingesta y eliminación) si procede  
Mantener una vía i.v., si lo requiere el caso  
Identificar las causas posibles de la hiperglucemia  
Restringir el ejercicio cuando los niveles de glucosa en sangre sean > 250 mg/dL, especialmente si hay cuerpos cetónicos en la orina  
Instruir al paciente y cuidador en la prevención, reconocimiento y actuación ante la hiperglucemia

---

**Intervenciones (NIC): Manejo de la hipoglucemia**  
**Prevenir y tratar los niveles de glucosa en sangre superior a lo normal**

---

Actividades

---

Identificar al paciente con riesgo de hipoglucemia  
Determinar signos y síntomas de hipoglucemia  
Medir y valorar los niveles de glucosa en sangre  
Monitorizar si hay signos de hipoglucemia palidez, diaforesis, taquicardia, hambre, parestesia, temblores, incapacidad de concentración, confusión, habla incoherencias, conducta irracional o incontrolable, visión borrosa, somnolencia, ataques convulsivos, debilidad, nerviosismo, escalofríos, frío, mareo, náuseas, cefalea, cansancio, calor, mala coordinación, cambio de conducta y coma.  
Mantener una vía i.v permeable  
Mantener vías aéreas libres, si procede.  
Proteger contra lesiones, si procede.

---

Tabla 18-4.

Dominio: 12 Confort		Clase: 1 Confort físico	
Diagnóstico de enfermería NANDA			
<b><i>Etiqueta (problema) (P):</i></b> Dolor agudo Factores relacionados (causas) (E) Con herida quirúrgica (amputación)			
<b><i>Características definitorias (signos y síntomas)</i></b> Informe verbal, conducta expresiva, inquietud e irritabilidad			
Resultado (NOC)	Indicador	Escala de medición	Puntuación diana
Control del dolor	1.Reconoce el comienzo del dolor 2.reconoce síntomas asociados al dolor 3.Refiere cambios en los síntomas al personal sanitario 4.Utiliza los analgésicos de forma apropiada 5.Utiliza medidas de alivio no analgésicas	Nunca demostrado -1- Raramente demostrado -2- A veces demostrado -3- Frecuentemente demostrado -4- Siempre demostrado -5-	Cada indicador tendrá una puntuación correspondiente a la valoración inicial, basada en la escala de medición que sirve para evaluar el resultado esperado. El objeto de las intervenciones es mantener la puntuación e idealmente aumentarla. Ambos puntajes solo pueden ser determinados en la atención individualizada a la persona, expresada en los registros clínicos de enfermería.
<b>Intervenciones (NIC) : Manejo del dolor</b>			
Actividades			
Realizar la valoración exhaustiva del dolor que incluya la localización, características, aparición/duración, frecuencia, intensidad, o severidad del dolor y factores desencadenantes, considerar el tipo y la fuente del dolor y seleccionar la estrategia de alivio Utilizar un método de valoración que permita el seguimiento de los cambios del dolor Determinar la frecuencia de la valoración del dolor Determinar la frecuencia necesaria para la valoración de la comodidad del paciente Observar claves no verbales de molestias Utilizar estrategias de comunicación terapéutica Explorar en el paciente los factores de alivio del dolor Eliminar o disminuir los factores Asegurarse de que el paciente reciba los analgésicos idóneos Enseñar métodos farmacológicos del alivio del dolor Enseñar el uso de técnicas no farmacológicas como la musicoterapia, terapia recreativa o de juegos, terapia ocupacional.			

## **El cuidado de enfermería al paciente diabético quirúrgico**

Normalmente todo acto quirúrgico somete a las personas a un estado de estrés, angustia, ansiedad, temor y en ocasiones hasta desesperanza, lo mismo pasa con el paciente diabético la cirugía en ellos representa todos esos sentimientos dados por el mismo proceso y sus complicaciones. En un paciente diabético que requiere intervención quirúrgica, lo más importante es controlar el trastorno metabólico y precisar las posibles complicaciones renales y cardiovasculares que pueden necesitar tratamiento específico. Además, las complicaciones quirúrgicas habituales pueden verse modificadas en estos pacientes por la diferente reacción de éste frente a la infección, por su sensibilidad disminuida o por la menor irrigación sanguínea en una zona; por consiguiente, el diagnóstico y el tratamiento pueden ser más difíciles en estos enfermos. Los pacientes diabéticos que requieren operaciones representan retos especiales para los profesionales del equipo quirúrgico durante el peri-operatorio (antes, durante y después de la intervención quirúrgica), ya que tienen mayor riesgo de estrés, infecciones de la herida quirúrgica, alteraciones en el proceso de cicatrización, complicaciones posquirúrgicas a consecuencia de los cambios macro y microvasculares, complicaciones neurológicas, y crisis hiperglucémicas como la cetoacidosis diabética, el coma hiperglucémico hiperosmolar no cetónico. Los cuidados de enfermería van dirigidos a estos pacientes con la finalidad de evitar alteraciones en los niveles de glucosa sanguínea.

Mantener el control glucémico y metabólico es difícil en pacientes diabéticos que son sometidos a intervenciones quirúrgicas, cuando ingresa al hospital programado para cirugía se debe verificar que por lo menos una

semana antes, haya realizado todas las medidas de control de glucemia, que haya seguido todo el régimen de tratamiento farmacológico nutricional y de ejercicio indicado, en su caso la ingesta de hipoglucemiantes orales los cuales sólo se suspenderán 2 días antes de la intervención quirúrgica, o la aplicación de la insulina indicada. Durante la admisión hospitalaria se verifica que las valoraciones cardíaca, respiratoria, anestésica y nutricional se hayan realizado y que los exámenes de laboratorio y de gabinete pre-operatorios de rutina y especiales sean recientes, durante su estancia previa a la cirugía, la enfermera será la responsable de medir y valorar los niveles de glucosa sanguínea y mantenerlos dentro de los parámetros normales, ya sea con la administración de insulina en base a esquema o por infusión continua para prevenir descompensación metabólica aguda. La primera prioridad es valorar los niveles de glucemia, estado ácido-básico, electrolitos y estado de hidratación, corrigiendo éstos antes de la operación. Este paso es fundamental si existe algún trastorno se postergará la intervención de ser posible, para estabilizar el estado metabólico en caso de que la cirugía sea de urgencia, se realizarán algunas medidas para disminuir riesgos quirúrgicos, así en el preoperatorio se deben medir los niveles de glucosa, pH, creatinina, BUN y electrolitos; y valorar la función cardíaca con la toma de un trazo electrocardiográfico (EKG). En el trasoperatorio deben mantenerse las cifras de glucosa dentro de los parámetros normales con la infusión continua de insulina y estar monitorizando estos niveles por lo menos cada hora, éste es el mejor método de suministrar insulina durante la operación, para mantener un buen control y evitar hiperglucemia e hipoglucemia, o prevenir otros disturbios metabólicos. En el postoperatorio el paciente

se encuentra con mayores riesgos a procesos infecciosos, alteraciones renales, cardíacas, neurológicas las cuales deben tratar de evitarse al máximo, una vez que el paciente está instalado en el servicio de recuperación debe continuarse con la monitorización de los niveles de glucosa sanguínea, los signos vitales y la actividad eléctrica cardíaca.

### **Plan de alta**

Son todas aquellas recomendaciones que se hacen al paciente o a su familia acerca de cada uno de los cuidados que debe tener en casa, este tipo de recomendaciones se hacen siempre y cuando sea una persona madura o en proceso de maduración, y que tenga la capacidad de cuidarse a sí mismo, o se hacen las recomendaciones a los familiares cuando el paciente ha perdido la capacidad de autocuidado, todo con la finalidad de conservar el bienestar del paciente y en el caso del paciente diabético las recomendaciones giran en torno al mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre dentro de los parámetros de la normalidad.

Las recomendaciones son que debe:

- Aceptarse diabético.
- Estar consciente de que la diabetes es una enfermedad crónico - degenerativa.
- Aprender a vivir con su enfermedad.
- Tener la habilidad para tomar los hipoglucemiantes indicados y saber la acción que éstos hacen en su cuerpo.
- Poseer la habilidad para autoadministrarse la insulina y conocer los sitios de administración de la insulina, las áreas de rotación para la aplicación, los tipos de insulina y los efectos máximos en el cuerpo.
- Conocer los alimentos permitidos en su dieta y regular las calorías en relación a sus requerimientos calóricos diarios.

- Acudir a revisión con el dentista por lo menos cada seis meses para control.
- Asistir a revisión con el oftalmólogo cada seis meses para control.
- Valorar la importancia de realizar ejercicio en medida de sus posibilidades y establezca una rutina diaria.
- Rolar los periodos de descanso durante el día.
- Saber los cuidados que debe tener con su piel y específicamente con los pies, mantenerlos limpios, secos y bien lubricados y valorar la función motora y sensitiva de sus extremidades, saber medir el llenado en las extremidades inferiores.
- Poder identificar los signos y síntomas de alarma y atenderlos a tiempo solicitando ayuda profesional.
- Entender lo importante que es la identificación que debe portar por ser diabético.
- Crear una conciencia de autocuidado y enseñarle que de no llevar a cabo las recomendaciones de autocuidado, esta enfermedad puede evolucionar y ocasionar alteraciones en los diferentes órganos y sistemas del cuerpo, los cuales si no son controlados evolucionarán pudiendo llevar a la persona a la muerte.

### **Conclusiones**

La diabetes continua siendo un problema de salud pública por lo que se requiere que los profesionales de la salud apliquen las estrategias de promoción a la salud y protección específica para detener a tiempo este problema, el profesional de enfermería como principal promotor de la salud y agente de cambio tiene un papel importante en los tres niveles de atención, haciendo hincapié en el primer nivel.

Los cuidados que el profesional de enfermería proporciona al paciente diabético, los brinda utilizando sistemas de atención perfectamente bien estructurados vinculando las taxonomías NANDA, NOC, NIC sobre la base del cuidado holístico de enfermería, la enseñanza del autocuidado y sobre todo enseñando y concientizando al paciente y a su familia a vivir con la enfermedad.

## Bibliografía

- Alfaro-Lefevre, R. *Aplicación del Proceso Enfermero. guía pasp a paso*. 4a.ed.; Masson. S.A.: Barcelona, España 2002.
- Andrade, R. *Proceso Atención de Enfermería*. 1ª ed.; Trillas: Mexico, México, 2012.
- Brunner, S.L.; Suddarth D.S. *Manual de Enfermería Médico Quirúrgica*. 4ª ed.; Mc. Graw-Hill, Interamericana: Mexico, México, 1985.
- Mc Closekey, C.; Bulechek G. *Clasificación de Intervenciones de enfermería NIC*. 5ª ed.; Harcourt, Mosby: Madrid, España, 2001.
- Chocarro, G.L.; Venturini M.C. *Elsevier enfermería Practica Procedimientos y Cuidados en Enfermería Médico-Quirúrgica*. 1ª ed.; Elsevier España S.A.: Madrid, España. 2006.
- García, G.M.J. *EL PROCESO DE LA ENFERMERÍA Y EL MODELO DE VIRGINIA HENDERSON. Propuesta para orientar la enseñanza y la práctica de la enfermería*. 2ª ed.; Editorial Progreso S.A. de C.V.: Delegación Cuahutemoc, México. 2004.
- Iyer, P.W.; Taptich, B.J.; Bernocchi-Losey, D. *Proceso y diagnóstico de enfermería*. 3ª ed. McGraw-Hill Interamericana; España, 2005-
- Ledesma, P.M.C. *Fundamentos de enfermería*. 1ª ed.; Editorial Limusa S.A. de C.V.: México D.F., México, 2005.
- Moorhead, S.; Marion, J.; Meridean L.M.; Swanson E. *Clasificación de resultados de Endermeria (NOC)*. 4ª ed.; Elsevier Mosby: España, 2009,
- NANDA Internacional, *Diagnosticos Enfermeros. Definiciones y clasificación 2009-2011*. Elsevier España: Barcelona, España, 2010.
- Orem, D.E.; *Modelo de Orem Conceptos de enfermería en la práctica*. Masson-Salvat; España, 1993.
- Tellez, O.S.; Garcia, F.M. *Modelos de cuidados en enfermería NANDA, NIC, NOC*. Mc Grall Hill: España. 2011.





---

## Cuidados intrahospitalarios al paciente con diabetes

---

Gloria SOLANO SOLANO

Eduardo Osiris MADRIGAL SANTILLÁN

Arturo DEL CASTILLO ARREOLA

Rebeca GUZMÁN SALDAÑA

**L**A EPIDEMIA de diabetes es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo y en forma importante en la población mexicana, los pacientes con esta enfermedad requieren hospitalizaciones de 2.4 veces más que la observada en la población general no diabética. Los gastos médicos para el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones son hasta tres veces mayores que el presupuesto empleado en población no diabética.

La hospitalización de los pacientes se debe a múltiples consecuencias de la diabetes, como la enfermedad cardiovascular (ECV), hipertensión arterial sistémica (HAS), que es un factor importante implicado en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares (CV), con mayor riesgo de mortalidad por enfermedad vascular cerebral y eventos trombóticos; las complicaciones metabólicas como cetoacidosis diabética (CAD), estado hiperosmolar no cetósico, hígper e hipoglucemia, complicaciones crónicas como insuficiencia renal, retinopatía

e infecciones agudas, son problemas comunes que requieren de tratamiento y cuidados intrahospitalarios, así mismo, los problemas de pie diabético que en ocasiones derivan en amputación de miembros pélvicos. Por lo anterior, el tratamiento de la diabetes debe incluir medidas que contribuyan a reducir la elevada morbi-mortalidad originada por la falta de control metabólico adecuado.

El reto para los servicios de salud es lograr disminuir la elevada mortalidad por ECV en el paciente diabético, por lo que se requiere de un abordaje multidisciplinario, con tratamiento intensivo y estrategias variadas y efectivas dirigidas al logro del control metabólico, existe evidencia científica que sustenta que el manejo de los pacientes con diabetes debe ser equivalente a las medidas de prevención secundaria, en sujetos no diabéticos que tienen ECV.

En el presente capítulo se describen las principales causas de hospitalización, los objetivos de tratamiento y de una manera

esquemática, las intervenciones farmacológicas y los cuidados específicos de los pacientes con diabetes que se encuentran hospitalizados, por complicaciones agudas o crónicas. Así mismo, se describen características específicas de los pacientes que requieren intervención quirúrgica, haciendo énfasis en la importancia del control metabólico, en estos pacientes las complicaciones quirúrgicas habituales se acentúan, por la vulnerabilidad frente a la infección, por la sensibilidad disminuida o por la menor irrigación sanguínea en una determinada zona; lo que impone una especial atención en el periodo peri-operatorio, para prevenir y tratar los desajustes metabólicos, y vigilar el desarrollo de complicaciones agudas que conlleven a índices de morbilidad y mortalidad elevados por intervenciones quirúrgicas programadas y de urgencia.

## Introducción

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) define a la diabetes como un grupo heterogéneo de disturbios metabólicos que presentan en común, hiperglucemia, resultante de la falla en la acción y/o en la secreción de insulina, la hiperglucemia crónica observada en la diabetes está asociada a alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas y ocasiona daños a largo plazo de órganos como ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos

La clasificación de la diabetes propuesta por la OMS (1999) y por la ADA (1998), se basa en la etiología e incluye cuatro clases clínicas: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional; y otros tipos específicos de diabetes, aún existen dos categorías, referidas como “*prediabetes*” (ADA), que son: *glucemia en ayuno alterada* y *tolerancia a la glucosa*

*disminuida*, estas categorías no son entidades clínicas, sin embargo, representan factores de riesgo para el desarrollo de diabetes y de enfermedades CV. Del total de pacientes con diabetes entre el 85% a 90% poseen diabetes tipo 2. La diabetes es considerada como un problema de salud pública en el ámbito mundial, es una de las grandes epidemias del siglo XXI, y representa un problema serio y costoso, para quien la padece y para los servicios de salud, la diabetes afecta al mundo sin importar las condiciones de desarrollo o subdesarrollo de los países, la creciente incidencia y prevalencia se atribuye al envejecimiento de la población, los avances terapéuticos para el tratamiento y los estilos de vida que se caracterizan por inactividad física, que conduce a las personas al sedentarismo, alimentación inadecuada y obesidad.

## Hospitalización

Se estima que 26% de la población de pacientes hospitalizados con diabetes no sabían de su diagnóstico antes de ser internados. Las hospitalizaciones están directamente relacionadas con los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, el tiempo de evolución, complicaciones agudas y crónicas, manejo farmacológico y con algunos problemas intercurrentes. Los principales factores que influyen en el descontrol de la glucemia en pacientes hospitalizados son: cuadros infecciosos con procesos patológicos que cursen con desequilibrio hidroelectrolítico causado por vómitos, diarreas, alteración de la función renal o ingesta insuficiente de líquidos, transgresión dietética, ingesta de alcohol, interrupción del tratamiento insulínico o de la toma de hipoglucemiantes orales como tiazidas, cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar, que suelen ser complicaciones de la diabetes tipo 2; el aumento de hormonas contrarreguladores

como: catecolaminas, cortisol, hormona del crecimiento (GH) y glucagón, inducen resistencia a la insulina; el uso de corticosteroides y catecolaminas, pueden producir anomalidades de fluidos y electrolitos secundarios a la diuresis osmótica; también en el paciente con diabetes existe un aumento de las complicaciones quirúrgicas como infección de la herida e infecciones intrahospitalarias.

El estudio clásico Framingham (The Framingham Heart Study), realizado en Massachussets, Estados Unidos, que inició en 1948, con el objetivo de identificar los factores o características comunes que contribuían a las enfermedades cardiovasculares, mediante el seguimiento a largo plazo de dos generaciones, la primera con 5,209 hombres y mujeres con edades entre los 30 años y los 62 años, y la segunda generación, con 5,124 descendientes de la primera generación y sus cónyuges, durante más de 50 años de seguimiento, ha contribuido a la identificación de los mayores factores de riesgo cardiovascular, tales como diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, sedentarismo, niveles sanguíneos de triacilglicéridos y lipoproteínas de alta densidad (HDL), el estudio proporcionó evidencia de que la presencia de diabetes eleva de manera considerable el riesgo cardiovascular, principalmente en las mujeres y que es un poderoso contribuyente para la enfermedad arteriosclerótica, el estudio tiene utilidad para nuevas recomendaciones, así como para efectuar estrategias de prevención e intervención temprana en pacientes con diabetes, se considera que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un índice de riesgo de enfermedad cardiovascular, semejante al de aquellos con cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o accidente cerebrovascular y que se presenta de 5 a 6 veces más alta cuando la glucemia es

mayor que 220 mg/dL. Por lo anterior estos pacientes deben ser manejados estrictamente con medidas de control metabólico, aunque no exista cardiopatía isquémica sintomática. De igual forma se debe manejar a pacientes que presentan estados pre-diabéticos, como la *intolerancia a la glucosa*, caracterizados por una resistencia a la acción de la insulina, lo cual aumenta el riesgo de complicaciones.

### **Motivos de ingreso hospitalario asociados a diabetes**

De acuerdo al Sistema de vigilancia epidemiológica hospitalaria en México, los principales motivos de ingreso asociados a diabetes son complicaciones agudas como estado hiperosmolar, cetoacidosis, hipoglucemia, deshidratación, complicaciones crónicas como: cardiopatía isquémica, necrobiosis, insuficiencia renal crónica, crisis hipertensiva, enfermedad vascular, neuropatía, retinopatía con cambios bruscos de agudeza visual asociados a glucemia descompensada, dolor agudo en globo ocular y escotomas. Generalmente los pacientes llegan al hospital sin ninguna referencia y el promedio de estancia hospitalaria es de siete días aproximadamente, lo que se refleja en los costos de atención.

Otro problema de salud pública por su trascendencia social y económica, es el pie diabético la frecuencia registrada varía de ulceración y amputación, lo que podría deberse a factores múltiples como diferencias en el criterio de diagnóstico, falta de higiene, pobreza, detección y diagnóstico tardío, y otros determinantes como el hábito de caminar descalzo, lo que incrementa el riesgo de lesiones en pie y causa más común de amputación no traumática; de estas personas, la mitad sufren de amputación en extremidades inferiores. Con relación a la causa, se considera que el descontrol metabólico es una de las principales, lo que

evidencia que el modelo actual de atención se encuentra rebasado y requiere de una reforma estructural y de un abordaje integral multidisciplinario, por lo que es imprescindible desarrollar programas de intervención en la que médicos, enfermeras, nutriólogos, psicólogos, odontólogos, farmacéuticos, gerontólogos, personal con formación en diabetología y educadores en diabetes, para establecer estrategias de intervención consensuadas con la finalidad de dar seguimiento y alcanzar las metas recomendadas por organismos internacionales para un adecuado control metabólico, con la premisa de que la prevención de la diabetes y de sus complicaciones debe ser una política prioritaria de salud.

Los programas de intervención deben estructurarse acorde a las políticas estatales y nacionales de salud, tomando como referencia las condiciones sociodemográficas, culturales, económicas y epidemiológicas de la población y para su desarrollo es importante efectuar acuerdos entre el paciente, la familia y los miembros del equipo de salud.

### **Costos de hospitalización**

El tratamiento de la enfermedad tiene un alto costo, social y económico asociado a la disminución de la esperanza de vida, incapacidad y menor calidad de vida, el impacto en la sociedad se refleja, entre otros aspectos, en la mortalidad.

Según datos referidos en el programa de acción específico del Plan Nacional de Salud (PNS2007-2012) del gobierno federal, el cuidado de pacientes implica una erogación de por lo menos 317 millones de pesos anuales, por parte de la Secretaría de Salud, equivalentes al 34% del presupuesto del Instituto Mexicano del Seguro Social, (IMSS) y se estima que esta cifra se duplicará en el año 2011. En el año 2005, la diabetes ocupó el noveno lugar como

causa de egreso hospitalario en el Sector Salud, con 130,223 casos que representaron 3% del total de egresos en las instituciones del Sector Salud.

Para el tratamiento de la diabetes es necesario analizar cada caso y efectuar ajustes al tratamiento farmacológico y nutricional, con intervención de personal de salud especializado, así mismo, se requiere realizar vigilancia y seguimiento estrecho, técnicas de motivación para adherencia terapéutica, entendida como la observación estricta de las indicaciones de tratamiento, por parte del paciente para la prevención y control de su enfermedad, y cambios en los estilos de vida para efectuar prácticas saludables y mejorar la calidad de vida, para ello la educación diabetológica juega un papel preponderante, ya que existe evidencia científica de que su abordaje es esencial para el tratamiento, lo que sin duda alguna se refleja en la disminución de hospitalizaciones y la inherente reducción de costos de tratamiento hospitalario.

Una serie de estudios prospectivos han identificado factores de riesgo, que desarrollan complicaciones vasculares, dichos factores son modificables como la hiperglucemia, hipertensión arterial y dislipidemia.

Existe evidencia científica de que el *mantenimiento de los valores de glucemia inferiores a 200 mg/dL*, reduce los riesgos de infecciones y el uso de terapia agresiva para el mantenimiento de la normoglucemia. Un estudio prospectivo realizado en pacientes con diabetes tipo 2, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, (UKPDS) realizado en 23 centros del Reino Unido, llevado a cabo con 5,102 pacientes diagnosticados recientemente (1970-1991), logró comprobar que los pacientes con un control intensivo de la glucemia, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia, reducían el riesgo de complicaciones

crónicas, logrando con ello la prevención efectiva de la enfermedad coronaria y de las complicaciones microvasculares.

Otro estudio clínico denominado *The Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), llevado a cabo entre 1983 y 1993, por el Instituto Nacional de la Diabetes y enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK) de los Estados Unidos, demostró que el mantenimiento de los niveles de glucosa dentro de un rango lo más cercano posible a lo normal, enlentecía la aparición y progresión de las alteraciones renales, oculares y nerviosas, los resultados demostraron que cualquier mejoría del control metabólico es positiva, incluso si la persona tiene una historia previa de pobre control metabólico; también demostró la importancia del tratamiento intensivo del paciente con diabetes tipo 1, en la prevención de las complicaciones crónicas, este tipo de tratamiento incluye múltiples aplicaciones de diferentes tipos de insulina, con previa monitorización de las glucemias capilares.

Ambos estudios dejaron claramente establecido que el buen control metabólico y el estricto control de la presión arterial y lípidos previenen o retardan el desarrollo de las complicaciones crónicas. Actualmente se tiene la ventaja de la utilización de combinaciones de fármacos con diferentes mecanismos de acción, que disminuyen factores de riesgo cardiovascular, y constituyen un avance para el tratamiento de la enfermedad.

### **Manejo intrahospitalario para el control de la glucemia**

El plan de manejo debe incluir el establecimiento de metas de tratamiento con un manejo farmacológico estricto, uso de insulina entre otros fármacos, estableciendo con ello un tratamiento intensivo, así mismo es de vital importancia vigilar estrechamente

que las complicaciones sean manejadas adecuadamente, el logro de niveles normales de glucosa, entre otros parámetros y la educación terapéutica para la salud del paciente y su familia.

### **Objetivos de hospitalización**

Intervención para tratamiento intensivo, revertir el estado crítico, brindar el tratamiento oportuno y/o limitación del daño, para retardar la progresión de las complicaciones agudas o crónicas con el fin de reducir la morbimortalidad y los costos sociales y económicos, estabilizar la glucemia, anticipar y reaccionar ante los cambios en el control metabólico debido a estrés y enfermedad, corrección de la deshidratación y del desequilibrio hidroelectrolítico.

### **Evaluación inicial**

La evaluación inicial del paciente diabético consiste en la realización de una historia clínica completa (enfermedad actual, síntomas y signos) y la práctica de exámenes de laboratorio dirigido a la detección de las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes, para establecer un diagnóstico de comorbilidades, los parámetros a evaluar son: glucemia en ayunas, perfil lipídico, analizar presencia de cetonuria, proteinuria y sedimento, determinación de microalbuminuria (relación microalbuminuria/creatinuria en primera orina de la mañana), creatinina sérica, electrolitos séricos, gasometría, electrocardiograma (ECG), entre otros parámetros, para establecer el plan terapéutico y de seguimiento.

### **Antecedentes personales patológicos**

- Indagar tiempo de evolución, tratamiento, complicaciones, si la persona ha recibido educación, si presenta síntomas



relacionados con hiperglucemia o hipoglucemia, estudios de laboratorio en especial y las últimas glucemias.

- Historia del peso corporal (peso usual, peso actual, peso máximo, pérdida reciente de peso, magnitud y tiempo de pérdida de peso).
- Determinaciones previas de hemoglobina glucosilada.
- Patrón de alimentación y estado nutricional.
- Tratamiento actual de la diabetes incluyendo fármacos, dieta, resultados y técnica de automonitoreo.
- Historia de actividad física.
- Ingesta de medicamentos que pueden alterar los niveles de glucemia (glucocorticoides, tiazida).
- Factores de riesgo para aterosclerosis: hipertensión arterial sistémica (HTA), obesidad, dislipidemia y tabaquismo.
- Historia y tratamiento de otras condiciones (endócrinas, trastornos de la ingesta de alimentos).
- Antecedentes: familiares de diabetes y enfermedades endócrinas o cardiovasculares; tóxicos (alcohol, drogas); alérgicos (efectos adversos a hipoglucemiantes orales o insulinas).
- Estilo de vida y factores culturales que pueden influir en el control de la diabetes.
- Método de planificación familiar.
- Frecuencia y severidad de complicaciones agudas (hipoglucemia, estado hiperosmolar).
- Infecciones previas en particular en piel, pies, odontológica y genitourinarias.
- Síntomas y tratamiento de complicaciones crónicas oculares, renales, neurológicas, genito-urinarias, gastrointestinales, cardíacas, vascular periférica (extremidades, pies y accidente cerebrovascular).

## Examen físico

Es importante evaluar las variables socio-demográficas, antropométricas, metabólicas y clínicas, por lo que se debe explorar minuciosamente al paciente, verificar medidas antropométricas, peso, talla y determinar el índice de masa corporal (IMC), la Norma Oficial Mexicana (NOM-030-SSA2-1999), para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial, establece recomendaciones específicas para medir la tensión arterial sistémica, preferentemente será con la persona en posición sentada, en reposo mínimo 10 minutos antes de la técnica, en condiciones de confort, interrogar si el paciente ha ingerido medicamentos como felinefrina, cafeína o si fumó minutos antes del procedimiento o llegada al hospital, al medir la tensión arterial, se recomienda medir primero en el brazo izquierdo apoyado sobre una superficie plana, a la altura del corazón, con el brazalete cubriendo por lo menos dos tercios de brazo, posteriormente es insuflado el brazalete a una presión por encima de la tensión arterial estimada; al desinflar será a una velocidad aproximada de 2-3 mmHg/segundo, usando la fase I de Korotkoff para la TA sistólica, y la fase V de Korotkoff para la TA diastólica, la amortización del primer sonido de Korotkoff representa el inicio de la TA diastólica y con lo anterior se efectuarán dos lecturas con intervalos de dos minutos, si la diferencia entre los valores es de 5 mmHg o más, se realiza una tercera medición en el brazo contrario, se considera el valor más alto y la media. Antes del procedimiento es importante cerciorarse de que el baumanómetro este calibrado siguiendo los criterios de calidad. Otro parámetro importante de la exploración física del pacientes es la valoración por un oftalmólogo del fondo de ojo, con pupila dilatada; examen de la cavidad oral y valoración

odontológica si fuese necesario; palpación de tiroides; examen de la piel; sitios de aplicación de la insulina y acantosis nigricans, que se caracteriza clásicamente por la presencia de placas hiperpigmentadas aterciopeladas en los pliegues corporales y otras partes del cuerpo, este trastorno es producido por la hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina que lleva aparejada la obesidad, la hiperinsulinemia estimula a los receptores de los factores de crecimiento tipo insulina de los queratinocitos y fibroblastos, lo que provoca una hiperplasia de la piel; exploración de campos pulmonares; exploración cardiaca, buscando signos de cardiopatía; examen del abdomen para descartar hepatomegalia; evaluación de pulsos periféricos y exploración neurológica.

### **Hipoglucemia**

Complicación metabólica aguda de la diabetes con niveles de glucosa < de 70 mg/dL (3.9 mmol/L). La hipoglucemia se presenta cada día con menos frecuencia, como consecuencia de la educación diabetológica, en la actualidad, el diagnóstico de hipoglucemia, se hace ante la presencia de tres elementos clínicos, los que en conjunto conforman la tríada de Whipple: en primer lugar síntomas compatibles con hipoglucemia, en segundo término la documentación de una glucemia bajo 45-50 mg/dL, y la recuperación rápida de la sintomatología con la administración de glucosa. Hay dos tipos de síntomas hipoglucémicos: los autonómicos, producidos por los mecanismos contrarreguladores de la hipoglucemia, y los neuroglucopénicos derivados de la falta de aporte de glucosa al sistema nervioso central, los pacientes que hacen hipoglucemia crónica, pueden debutar con síntomas neuroglucopénicos sin presentar síntomas autonómicos, debido a que el umbral

a la hipoglucemia está aumentado, es decir, necesitan niveles más bajos de glucemia para presentar una respuesta contrarreguladora.

Para establecer el diagnóstico etiológico de hipoglucemia se deben analizar las características específicas de tres grupos de pacientes: los diabéticos en tratamiento, los que presentan hipoglucemia postprandial o reactiva y los que presentan hipoglucemia de ayuno. En el primer grupo de pacientes hay que considerar un exceso, tanto absoluto como relativo de insulina, éstas se pueden presentar por las causas descritas en la Tabla 19-1. En el segundo grupo de pacientes hay que considerar a aquellos que tienen hiperinsulinemia, por ejemplo pacientes con diabetes tipo 2, con intolerancia a la glucosa y obesos; personas operadas de cirugía gástrica, en los que debe hacerse el diagnóstico diferencial con síndrome de Dumping (intolerancia a los alimentos dulces y productos que contienen azúcar).

El principal método terapéutico oral en pacientes con diabetes tipo 2, son las sulfonilureas, ya que se calcula que del 50% o el 60% de ellos las utilizan, solas o combinadas con algún otro fármaco, las sulfonilureas son fármacos que tienen el efecto secundario de hipoglucemia, siendo las más frecuentes la clorpropamida y la glibenclamida, el efecto de dichos fármacos es la estimulación del cierre de los canales de potasio sensible al ATP de las células  $\beta$  pancreáticas produciendo liberación de insulina. Pueden inhibir la producción de glucosa hepática, al producirse liberación irrefrenada de insulina a glucemias bajas, por lo que se considera que la hipoglucemia es el efecto adverso más común, también denominada hipoglucemia facticia.

El tercer grupo aquellos que presentan hipoglucemia del ayuno, los síntomas suelen aparecer tras el ayuno (por la noche o al

amanecer), la etiología puede ser, insulinoma, tumores mesenquimales productores de sustancias *insulin-like*, hormonas, insuficiencia adrenal, trastornos del almacenamiento de glucógeno, hepatopatía o neuropatía severa.

Los episodios de hipoglucemia leve o moderada pueden ser atendidos por el propio paciente, los cuadros severos ameritan internamiento y atención de urgencia. Se describe el tratamiento y manejo hospitalario en la Tabla 19-2.

### Cetoacidosis diabética

La cetoacidosis diabética (CAD) constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mal tratada o por falta de orientación y educación diabetológica, es causa del 20% al 30% de las formas de pre-

sentación de diabetes tipo 1, se caracteriza por una producción aumentada de cuerpos cetónicos con elevadas concentraciones plasmáticas de los ácidos acetoacético e hidroxibutírico. La CAD es una de las principales causas de internamiento, está catalogada como una complicación que requiere tratamiento de urgencia en la unidad de cuidados intensivos.

Los mecanismos subyacentes básicos que llevan a la CAD resultan de los efectos de la deficiencia de insulina y las elevaciones de las hormonas contrareguladoras (glucagón, epinefrina, cortisol y hormona de crecimiento), en el hígado y en el tejido adiposo, así como también de la diuresis osmótica inducida por hiperglucemia en el riñón y la disminución de la captación periférica de glucosa.

**Tabla 19-1. Motivos de ingreso hospitalario en México. Complicaciones agudas y crónicas 2004-2006.**

Complicaciones	Causas	%
Agudas	Estado hiperosmolar	11
	Cetoacidosis	8
	Hipoglucemia	7
	Deshidratación	4
Crónicas	Necrobiosis	10
	Insuficiencia renal	10
	Crisis hipertensiva enfermedad vascular	3
	Cardiopatía isquémica	3
	Neuropatía	3
	Retinopatía	1
Infecciones	Proceso infeccioso no señalado	0.4
	Infección en vías urinarias	5
	Neumonía	2
	Tuberculosis	0.4
	VIH/SIDA	0.1
Otra	No relacionada	22
	Atención obstétrica	0.6
Sin dato		0.9

Fuente: Secretaría de Salud. Ingresos Hospitalarios. Sistema Nacional de Información en Salud. 2005.

**Tabla 19-2. Hipoglucemia/tratamiento intrahospitalario**

Complicación	Causas	Manifestación clínica	Tratamiento y manejo hospitalario
Hipoglucemia Niveles de Glucosa < de 70mg/dl. (3.9 mmol/l) Grado de severidad: a).Hipoglucemia leve (grado 1): el paciente es capaz de responder y tratársela por sí mismo. b).Hipoglucemia moderada (grado 2): el tratamiento Vía oral es satisfactoria. c).Hipoglucemia severa (grado 3): paciente esta semi inconsciente, inconsciente o en coma, con o sin convulsiones.	Aplicación de cantidades excesivas de insulina (> De 1.0 o 1.5 U/kg/día), principalmente en personas de edad avanzada, tratadas con insulina intermedia. Antidiabéticos orales como sulfonilureas o repaglinida Consumo de alcohol. Inanición. Ejercicio excesivo. Consumo insuficiente de hidratos de carbono que causa disminución del aporte de glucosa exógena. Los beta bloqueadores pueden reducir la percepción de los síntomas de hipoglucemia. Insulinoma y trastornos funcionales de las células b como la nesidioblastosi, que producen aumento, tanto de la secreción de insulina endógena, como del péptido C.	Autónomos Aparecen por la respuesta del sistema nervioso autónomo, sudoración, hambre, parestesias, palpitaciones, ansiedad y temblores. Diaforesis Astenia Taquicardia Vértigo Irritabilidad Palpitaciones Cefalea Bradilalia  Neuroglucopénicos, Derivados de la privación de glucosa al cerebro, aparecen más tardíamente y son: cambios del comportamiento, confusión, dificultad para pensar y hablar. Fatiga Mareos Somnolencia Visión borrosa Convulsiones y coma	Valorar estado de conciencia y cifras de glucosa, muchas personas con DM2 desarrollan hipoglucemia relativa que mejoran cuando se corrigen cifras crónicas de glucosa, aunque los síntomas suelen ser notables, las personas no están en riesgo. En la hipoglucemia leve o moderada los pacientes son capaces de ingerir alimentos sólidos o líquidos deben recibir 30 gr. de hidrato de carbono (jugo, fruta, tabletas de glucosa), medir la cifras de glucosa cada 15 a 30 min. Hasta que la cifra se estabilice a (glucemia > de 100 mg/dL, 5.6 mmol/L) Criterios de ingreso hospitalario Afectación del SNC, causa exógena o por Anti diabéticos orales. Etiología desconocida, hipoglucemia de ayuno sin tratamiento hipoglucemiante, Sospecha de hipoglucemia facticia. Tratamiento: Oxigenoterapia, monitorización (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, electrocardiograma, glucemia capilar, vía venosa periférica, extracción muestra de sangre. Como segunda opción se recomienda la administración de glucosa al 50%, por vía endovenosa, en un bolo de 10 a 20 ml de solución de dextrosa al 50%, seguida de una infusión de dextrosa al 10%, a razón de 100 ml por hora, hasta estabilizar las cifras de glucosa. Durante el tratamiento se recomienda medir cada 30 min la glucosa. La tercera opción terapéutica en hipoglucemia severa es la administración de glucagón que estimula la glucoogénesis y la gluconeogénesis hepática, aumentando notablemente la producción hepática de glucosa, una dosis de 0,5 mg. en niños, o calcular a razón de 15 mg/kg. de peso. y en adultos hasta 1,0 mg. por vía subcutánea o intramuscular y se deberá observar la respuesta a los 10 minutos de aplicado. Si el paciente recupera el estado de despierto, deberá ingerir carbohidratos por vía oral, la vigilancia estrecha de los niveles de glucosa es indispensable, para estabilizar los niveles, > de 100 mg/dl o 5.6 mmol/L y < de 200 mg/dL o 11.1 mmol/L). Valorar las funciones mentales de los pacientes en el transcurso e inmediatamente después de los episodios de hipoglucemia y mantener al paciente hospitalizado, si no es capaz de recordar la aparición de síntomas de hipoglucemia (entre otras causas, por falta de percepción de los síntomas de hipoglucemia inducida por neuropatía autonómica) y las acciones que se emprendieron para corregirla, con objeto de valorar tratamiento actual.

**Fuente:** Modificado del algoritmo de manejo de diabetes por etapas. Aubert RE, Geiss LS Ballard DJ Cocanoougher B, Herman WH Diabetes – related hospitalization and hospital utilization. In: Diabetes in America 2d ed. NIH Publications No. 95-146

El incremento de la producción de glucosa hepática representa mayor hiperglucemia. La insulina promueve las vías de almacenamiento y síntesis en el hígado que incluye glucogénesis y lipogénesis. En ausencia de ella hay predominio de las hormonas contrareguladoras, lo que provoca aumento de la gluconeogénesis y de la glucogenolisis, además de la disminución de la captación tisular de glucosa, lo cual lleva a la hiperglucemia característica. Sin insulina la actividad de la lipoprotein lipasa disminuye, lo que lleva a un incremento de los niveles de lípidos, además en presencia de niveles bajos de insulina, hay disminución de la actividad de la lipasa tisular lo que causa la liberación de ácidos grasos libres (AGL) y glicerol a la circulación.

La hipercetonemia aparece como consecuencia de un incremento de la cetogénesis hepática, junto a una disminución de la cetolisis periférica, la cual se ve favorecida por la mayor oferta al hígado de AGL, éstos bajo efecto del glucagón por disminución de la malonil-CoA y aumento de la enzima carnitina acil transferasa, atraviesan la membrana mitocondrial y luego previa  $\beta$  - oxidación se convierten en ácido acetoacético, ácido  $\beta$  -hidroxibutirato y acetona, la presencia de cuerpos cetónicos en sangre junto al ácido láctico, en ausencia de mecanismos compensatorios adecuados es lo que hace característica a la CAD como una acidosis metabólica con anión gap aumentado. Las prostaglandinas I<sub>2</sub> y E<sub>2</sub> generadas por el tejido adiposo y que se ven aumentadas en la CAD pueden llevar a caída de la resistencia vascular periférica y otros hallazgos comunes como taquicardia, hipotensión, náuseas, vómitos, y dolor abdominal.

El riñón juega un papel clave en el desarrollo de la hiperglucemia y CAD. El umbral normal para la reabsorción de glucosa es de 240 mg/dL, el cual cuando es excedido determina la

precipitación de la glucosa hacia la orina generando glucosuria. Cuando la función renal es normal y la hidratación es mantenida, la glucosuria previene la elevación significativa de los niveles séricos de glucosa. No obstante la diuresis osmótica lleva a hipovolemia, que eventualmente conduce a una caída de la tasa de filtración glomerular, que a su vez exacerba la hiperglucemia. La diuresis osmótica inducida por glucosuria lleva a anomalías electrolíticas en la CAD. Agua libre, sodio, magnesio y fosfatos son excretados a la orina con la glucosa. Por su parte, los cetoácidos actúan como aniones no reabsorbibles que son excretados como sales de sodio y potasio lo que lleva a una depleción de tales iones.

No obstante a pesar de dichas pérdidas de potasio, muchos pacientes cursan con hipercalemia, esta resulta de la pérdida del estímulo de la insulina que típicamente mueve el potasio al interior celular y el estado de acidosis que junto al movimiento de agua, desplazan el potasio del espacio intracelular al extracelular.

Es por ello que la rehidratación y la terapia con insulina, redistribuyen el potasio al interior celular disminuyendo dramáticamente los niveles séricos de este ión, lo que es un aspecto importante durante el manejo terapéutico de la CAD.

En síntesis, las consecuencias de la CAD sobre el equilibrio ácido base y electrolítico del individuo, están dados por la presencia de una acidosis metabólica con anión GAP aumentado (> 14); pérdida de 75 a 150 mL/kg de agua (aproximadamente 6 litros); pérdida de 7-10 mEq/kg de sodio. Alteraciones en la homeostasis del potasio en las que puede estar aumentado o disminuido, y alteraciones en la homeostasis del fósforo en la que puede estar disminuido.

La cetoacidosis refleja la deficiencia de la insulina en distintos lugares del cuerpo,

provocando la rápida degradación de las reservas de energía en los depósitos de músculo y grasa, lo que genera un mayor movimiento de aminoácidos hacia el hígado para su conversión en glucosa y ácidos grasos para su conversión en cetonas. En ausencia de insulina la utilización periférica de glucosa y cetonas se reduce. La acidosis metabólica se debe al exceso de cetoácidos que requiere amortiguación, por parte de los iones de bicarbonato lo cual conduce a una reducción marcada de las concentraciones séricas del bicarbonato.

El diagnóstico definitivo de la CAD consiste en hiperglucemia (concentraciones mayores a 250 mg/dL), bicarbonato sérico bajo, pH arterial bajo y cetonas positivas en orina y suero. Puede subdividirse en cetoacidosis leve, con los siguientes síntomas bicarbonato sérico de 15 mEq/dL a 18 mEq/dL, pH de 7.25 a 7.30. Cetoacidosis moderada, bicarbonato sérico de 10 mEq/dL a <15 mEq/dL, pH de 7.00 a 7.24. Cetoacidosis grave, bicarbonato sérico <10 mEq/dL y pH < 7.00.

La diuresis osmótica, la deshidratación y la importante pérdida de electrolíticos son resultado de la hiperglucemia. La hiperosmolaridad de los líquidos extracelulares por hiperglucemia da lugar a una desviación de agua y potasio del compartimiento intracelular al extracelular. La concentración de sodio extracelular es a menudo baja o normal a pesar de las pérdidas entéricas de agua debido a una desviación de líquido intra/extracelular, este efecto dilucional se conoce como pseudohiponatremia, las concentraciones de potasio sérico también pueden estar normales o elevadas a pesar del agotamiento de potasio total que resulta de la poliuria y el vómito prolongados.

## Factores precipitantes de la CAD

Abandono o errores en la administración de insulina, inicio de una diabetes tipo 1, infecciones respiratorias, infecciones urinarias, colecistitis, problemas vasculares, infarto al miocardio, enfermedad cerebrovascular, traumatismos graves, estrés psíquico, fármacos (glucocorticoides, diazóxido, difenilhidantoina, litio, tiazidas), embarazo y sus complicaciones y cirugía.

## Complicaciones

Acidosis respiratoria, choque, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, alteraciones electrolíticas como: hipocalemia, el pH de ingreso menor de 7.10 e insuficiencia renal aguda, edema cerebral y todas ellas implican alto riesgo de mortalidad.

## Manifestaciones clínicas

Se presenta principalmente en personas jóvenes quienes muchas veces debutan de esta forma con diabetes tipo 1, estos pacientes ingresan generalmente con antecedentes de poliuria, polidipsia o dolor abdominal, que se presentan por la acidosis o por la disminución en la perfusión mesentérica y puede confundirse con un abdomen agudo quirúrgico, por lo que es importante descartar patologías abdominales, náusea y vómito que con frecuencia llevan a la deshidratación a extremos tales que pueden desencadenar hipovolemia franca que a su vez desencadena hipotensión, oliguria e insuficiencia renal aguda, asociados a mal pronóstico. Es muy frecuente la presencia de un patrón ventilatorio profundo y variable producto de una marcada acidosis metabólica conocido como respiración de Kussmaul, con aliento cetósico, *sui generis* aliento con olor a manzanas, esta expresión, está descrita por varios autores como fetor cetónico, en donde existe también pérdida aguda de peso,



taquicardia, debilidad, alteraciones visuales, somnolencia, hipotermia, hipotensión, hiporreflexia y alteraciones de la conciencia. Puede encontrarse hipotensión ortostática y choque, el cual se presenta en casos de edema cerebral.

### **Criterios de diagnóstico de la cetoacidosis diabética**

Glucemia mayor de 300 mg/dL, pH menor de 7.3, ya sea en sangre venosa o arterial, bicarbonato menor de 15 mmol/L, cetonemia y/o cetonuria. La gran mayoría de pacientes cursan con leucocitosis severa, alrededor de 40,000 a 60,000/mm<sup>3</sup> con predominio de neutrófilos, secundaria a estrés y deshidratación. Se encuentran elevados los niveles de amilasa, que representan la actividad enzimática de tejidos extra pancreáticos como la glándula parótida.

Los objetivos del tratamiento son asegurar ventilación y circulación adecuadas, corregir el déficit hidroelectrolítico, bloquear la cetogénesis con insulina y disminuir la glucosa plasmática para disminuir la diuresis osmótica, corregir la acidosis metabólica, tratar de identificar la causa desencadenante, monitorización estrecha y manejo de cualquier complicación, atendido en una unidad de cuidados intensivos.

### **Medidas generales**

A todo paciente con franco deterioro del nivel de conciencia se recomienda ayuno, vía venosa permeable, para el suministro de líquidos vía parenteral, debe colocarse catéter venoso central con la finalidad de monitorear el riesgo de sobrecarga de volumen, colocar cateterización vesical con control horario de la diuresis, monitoreo de glucemia a la hora de haber iniciado la infusión de insulina, posteriormente cada hora, monitoreo del estado de conciencia, frecuencia cardíaca,

presión arterial, temperatura y saturación de O<sub>2</sub> por electrolíticas; Glasgow, diuresis horaria, balance hídrico, electrolítico, gasométrico, evaluar la presencia de cetonuria y cetonemia, infusiones de insulina con el objetivo principal de bloquear la cetogénesis; de esta forma se restaura el equilibrio ácido - base y se restablece la captación de glucosa; biometría hemática, química sanguínea, glucosa, urea, creatinina, proteínas, electrolitos séricos (cloro, sodio, fósforo, calcio), osmolaridad, examen general de orina y hemoglobina.

### **Tratamiento específico**

**Líquidos:** la terapia con la administración de líquidos parenterales va dirigida hacia la expansión del volumen intravascular y restaurar la perfusión renal en los pacientes severamente deshidratados. En ausencia de compromiso cardíaco se debe iniciar con solución salina isotónica al 0.9% infundida a una velocidad de 15-20 cc/K<sup>+</sup> lo que en el adulto promedio equivale de 1 a 1.5 litros durante la primera hora, algunos autores sugieren la administración de 500 mL/hora por las siguientes 2-4 horas seguidas de 250 mL/hora por 8 horas más o hasta obtener estabilidad hemodinámica para entonces pasar al uso de solución 0.45% (sin dextrosa), la recomendación que la ADA plantea es el uso de 0.45% cuando el sodio sérico se encuentre normal o elevado o 0.9% cuando existe hiponatremia.

**Insulina:** la insulina revierte el estado catabólico y la lipólisis, suprime la formación de cuerpos cetónicos y corrige la acidosis, la insulina disminuye la glucemia por inhibición de la glucogenólisis y gluconeogénesis y estimula la captación de glucosa y la oxidación celular. Se trata con insulina de acción rápida intravenosa, la dosis inicial es de 0.1 U/kg

en bolo, seguida de bolos o infusión a 0.1 U/kg/h. La infusión de insulina mantiene cifras constantes circulantes, se obtiene un mejor control de la glucemia y permite corregir la acidosis de una forma adecuada. La infusión puede prepararse con 1 U/kg de insulina rápida en 100 mL de solución fisiológica 0.9% y pasar 10 mL/h (0.1 U/kg/h). En caso de presentarse hipoglucemia, se disminuirá la infusión de insulina a 0.05 U/kg/h y se iniciará administración de solución glucosada al 5%. En adultos se han utilizado análogos de insulina subcutánea como insulina aspart y lispro en los casos de cetoacidosis no complicadas, el inicio de acción es en 10 a 20 minutos y el pico en 30 a 90 minutos, por lo que se recomienda iniciar con una dosis de 0.3 U/kg en la primera hora y continuar con dosis de 0.1 U/kg cada una o dos horas hasta tener una glucemia < 250 mg/dL y continuar con 0.05 U/kg/h. Representan una opción terapéutica tan efectiva como la insulina rápida intravenosa.

**Administración de glucosa.** durante la expansión del volumen, la glucosa puede disminuir rápidamente hasta 200 a 400 mg/dL/h y con una infusión de insulina de 0.1 U/kg/h se logra una disminución alrededor de 3 a 5 mg/kg/minuto. Es importante vigilar que el descenso de la glucemia no sea mayor de 100 mg/dL/h, ya que la disminución brusca de glucosa favorece el edema cerebral. Cuando la glucosa sea < 250 mg/dL, requiere iniciarse aporte de glucosa de 3 a 5 mg/kg/minuto para mantener una infusión continua de insulina. Este requerimiento de glucosa se obtiene del aporte de solución glucosada al 5%, adicionado con la solución fisiológica 0.9%; sin embargo, si el paciente presenta hipoglucemia, se podrá incrementar la concentración de glucosa al 10% para mantenerlo normoglucémico y mantener la infusión de insulina en 0.05 U/kg/h.

**Potasio y fosfato:** uno de los electrolitos que se pierde en mayor cantidad cuando existe CAD es el potasio, su déficit puede estar ubicado entre los 300 a 1,000 mEq/L, por lo que se sugiere la determinación sérica de este ión, ya que la administración de insulina, la corrección de la acidosis y la expansión de volumen pueden disminuir peligrosamente el potasio sérico, lo que aumenta el riesgo de paro cardíaco y debilidad de los músculos respiratorios, por lo que en caso necesario, se difiere la administración insulina en presencia de hipocalcemia menor de 3.3 mEq/L, en tales casos es vital la administración previa de 40 mEq de potasio por cada litro de líquido infundido, por cada hora durante la reanimación y de 20 - 30 mEq en el mismo tiempo cuando los niveles séricos de potasio se encuentran entre 3.5 - 5.0 mEq siempre y cuando el gasto urinario esté conservado. Al igual que con el potasio el fosfato sérico disminuye con la administración de insulina. Estudios prospectivos y aleatorios han demostrado algún efecto benéfico de la restitución de fosfato en la CAD, más aún, la sobrecarga de este ión puede causar severa hipocalcemia sin evidencia de tetania. Sin embargo, para prever la debilidad músculo esquelética y cardíaca, así como la depresión respiratoria debidas a hipofosfatemia, se debe iniciar cuidadosas terapias de reemplazo con este ión, es por ello que se sugiere una proporción de 2/3 de cloruro de potasio (KCL) y 1/3 de fosfato de potasio (KPO<sub>4</sub>) sobre todo en aquellos pacientes con disfunción cardíaca, anemia, depresión respiratoria y aquellos con fosfatemia menor a 1.0 mg/dL. Inclusive se llega a sugerir el uso de 20 - 30 mEq de fosfato de potasio cuando se considere necesario.

**Bicarbonato de sodio:** en general la terapia con bicarbonato no se recomienda por

múltiples razones. El bicarbonato se eleva concomitantemente con la administración de insulina. Cuando la CAD es tratada, el metabolismo de los cuerpos cetónicos y el ciclo del ácido cítrico llevan a la formación de dióxido de carbono y agua, lo que a su vez lleva a un incremento en los niveles de bicarbonato con amortiguación de los ácidos y retorno del pH a niveles fisiológicos. No hay evidencia de que su uso sea beneficioso o deletéreo en pacientes con CAD y pH entre 6.9 y 7.13. La acidosis severa puede traer como consecuencia, la aparición de efectos adversos como disminución del gasto cardiaco, de la presión arterial, del flujo renal y hepático. Así también pueden ocurrir arritmias de reentrada y una reducción del umbral para el disparo de fibrilación ventricular a pesar de que permanece inalterado el umbral de desfibrilación. La acidemia no sólo desencadena una descarga simpática sino que también atenúa progresivamente los efectos de las catecolaminas sobre el corazón y la vascularización. La acidemia disminuye la utilización de la glucosa a nivel celular por inducción de resistencia a la insulina e inhibe la glucólisis anaerobia lo que puede traer graves consecuencias durante la hipoxia, cuando la glucólisis llega a ser la más importante fuente de energía para el organismo, es importante que al menos en adultos se utilice bicarbonato cuando el pH sea menor a 6.93. Cuando se usa bicarbonato éste debe ser administrado en una solución isotónica, por un periodo de una hora aproximadamente. Se plantean dos formas de colocar una corrección con bicarbonato en pacientes con CAD:

**a)** Administrar de 44 a 88 mEq/L en 1 L de solución de NaCl al 0.45%. Esta dosis debe ser repetida cada 2 horas hasta que el pH sea mayor o igual a 7.02.

**b)** Otro protocolo establece que si el pH es  $< 6.9$ , se deben diluir 100 mmol de bicarbonato de sodio en 400 mL de agua estéril para ser infundido a 200 mL/hora; en pacientes con pH entre 6.9 - 7.0 se preparan 50 mmol de bicarbonato de sodio en 200 mL de agua estéril y es infundido a la misma velocidad.

Tanto en adultos como en niños existen mínima o ninguna diferencia en la rapidez de la corrección de la acidosis en pacientes con CAD tratados o no con bicarbonato. Además, algunos estudios han revelado que su uso esta asociado a incremento en la producción de cetonas hepáticas, incremento del riesgo de hipocalemia, acidosis paradójica del líquido cefalorraquídeo e incremento de riesgo de edema cerebral. Es por ello que el uso de bicarbonato está indicado en esta población en raros casos en los que la inestabilidad hemodinámica sea atribuible a acidosis severa y en el contexto de hipercalemia sintomática.

Otros autores sugieren que en estos pacientes si el pH permanece por debajo de 7.0, luego de la administración inicial a la primera hora, aplicar 1 - 2 mEq/kg de bicarbonato de sodio. Este bicarbonato puede ser adicionado a soluciones con cloruro de sodio con parte del potasio requerido, para producir una solución que no exceda los 155 mEq/L.

## Complicaciones

Las complicaciones incluyen hipoglucemia, acidosis respiratoria, choque, arritmias, insuficiencia cardiaca, hipocalemia, acidosis metabólica, insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardiaca congestiva y edema cerebral.

Por razones desconocidas, el edema cerebral se presenta con mayor frecuencia en niños. Los datos clínicos para sospechar que un paciente presenta edema cerebral son:

alteración en el estado de conciencia, coma, pupilas sin respuesta (dilatadas o anisocóricas), papiledema, hipertensión súbita, bradicardia, hipotensión, disminución en el flujo urinario, sin evidencia clínica de alteración en los líquidos intravenosos e hiponatremia.

Los mecanismos por los que se presenta el edema cerebral incluyen: cambios bruscos en la osmolaridad intra y extracelular, hipoxia cerebral y administración excesiva de líquidos. Ante un estado de hiperglucemia, se acumulan sustancias osmóticamente activas en el cerebro llamadas osmoles idiogénicos que mantienen estabilidad neuronal, evitando la deshidratación intracelular. Como resultado de la disminución brusca en la osmolaridad al instaurarse el tratamiento de cetoacidosis, existe paso de líquido al interior de las neuronas, secundario al incremento en la osmolaridad intraneuronal y puede originarse edema cerebral, los signos y síntomas premonitorios de edema cerebral son dolor de cabeza, disminución de la frecuencia cardíaca, cambios neurológicos (irritabilidad, estupor, incontinencia), signos neurológicos específicos (alteración de pares craneales), disminución o saturación de oxígeno y descenso de la presión arterial.

Las medidas a realizar ante el edema cerebral son: administrar manitol al 20%, 0.5 g/kg en 20 minutos, reducir un 50% la rehidratación hasta iniciar la mejoría, mantener la cabeza elevada, ventilación asistida, mantener la infusión de manitol a 0.25 g/kg/h para descender la hipertensión endocraneal, es importante monitorear los signos vitales, llenado capilar, estado de hidratación, Glasgow, glucemia capilar, diuresis y balance hídrico cada hora, durante las primeras 6 a 12 horas. Electrolitos cada 2 horas durante las primeras 4 horas y después cada 4 a 6 horas y gasometría cada 4 horas hasta que corrija la acidosis.

### **Coma hiperosmolar no cetósico**

Es un trastorno metabólico grave que cursa con, glucemia > 400 mg/dL, osmolaridad plasmática > 330 mmol, ausencia de cetonemia, pH arterial > 7.3, bicarbonato sérico > 20 meq/L, alteraciones del estado de conciencia, ausencia de cetonuria. El coma hiperglucémico no cetótico, es la forma más severa de presentación de la resistencia a la insulina o del déficit relativo de insulina. El resultado de esto es la subutilización de la glucosa y su exceso de producción, se incrementan la glucemia en sangre y la osmolaridad. Esto ocasiona salida de líquido de la célula hasta que se produce un equilibrio entre el espacio intracelular y el extracelular y, como consecuencia, la célula se deshidrata y el espacio extracelular se expande. El riñón sobrepasa el nivel de excreción para la glucosa y hay glucosuria y diuresis osmótica. Por cada litro de orina se pierden aproximadamente 50 meq/L de sodio y potasio, pero proporcionalmente, se pierde más agua. También hay pérdida de magnesio y fosfatos, se produce un círculo vicioso ya que al producirse diuresis osmótica, disminuye el volumen de líquido extracelular, disminuye el filtrado glomerular y como consecuencia, se reduce la excreción de la glucosa y se incrementa más la glucemia. La reducción del volumen circulante propicia la inestabilidad circulatoria en estos enfermos. Los ácidos grasos libres están disminuidos o normales lo que implica un defecto en la lipólisis por reducción en las concentraciones de enzimas lipolíticas por lo que, prácticamente, no se producen acetoacetato y  $\beta$  - hidroxibutirato. Algunos autores plantean que la hiperosmolaridad inhibe la liberación de insulina pancreática y la producción de ácidos grasos libres del tejido adiposo (*Tabla 19-3*).

## Manejo del paciente diabético en cirugía

Más del 50% de las personas con diabetes están en posibilidades de ser sometidas a intervención quirúrgica por lo menos una vez en la vida, ante esa posibilidad es indispensable efectuar una valoración integral del paciente, por lo que es conveniente que la valoración sea efectuada por el equipo médico encargado del cuidado y control de la diabetes, en coordinación estrecha con el cirujano y anesthesiólogo, ya sea que se trate de cirugía programada o de urgencia.

### Objetivo de la intervención en el paciente diabético sometido a cirugía

Ante la necesidad de una intervención quirúrgica es importante que el paciente se encuentre controlado metabólicamente, para prevenir posibles complicaciones renales y cardiovasculares, si no se logra un control metabólico adecuado, se corre mayor riesgo de sufrir complicaciones quirúrgicas agudas, que conllevan a índices de morbilidad y mortalidad elevados, por lo que se hace indispensable una intervención eficaz con la finalidad de evitar hipoglucemia, cetoacidosis, hiperglucemia, lograr las metas de control glucémico.

Las glucemias mayores a 200 mg/dL se asocian a entorpecimiento de la cicatrización de la herida operatoria y alteraciones de la función de leucocitos, por lo consiguiente mayor riesgo de infección bacteriana.

### Respuesta perioperatoria a la cirugía y la anestesia

La intervención quirúrgica y los procedimientos anestésicos provocan estrés neuroendocrino con liberación de las hormonas contrarreguladoras, cuyos resultados son resistencia periférica a la insulina, incremento de la producción de glucosa hepática, dañando la secre-

ción de insulina y la utilización de las grasas, catabolismo proteico exagerado, con potencial de hiperglucemia y hasta cetosis en muchos casos. El grado de esta respuesta depende de la complejidad de la cirugía y cualquier complicación posquirúrgica. Además el exceso de hormonas contrarreguladoras y el déficit relativo de insulina, el ayuno, la depleción de volumen contribuyen a la descompensación metabólica. La cetoacidosis diabética ocurre rara vez en pacientes con diabetes tipo 2, pero el estado hiperglucémico hiperosmolar no cetósico se presenta con relativa frecuencia, sobre todo en adultos mayores, en pacientes con diabetes tipo 1, la cetoacidosis se puede desarrollar en ausencia de hiperglucemia severa a causa de la obtención inadecuada de insulina durante un tiempo de demanda aumentada.

*Evaluación preoperatoria.* La evaluación preoperatoria está dirigida a identificar los problemas que se pueden presentar, corregirlos y/o estabilizarlos antes de la intervención quirúrgica, incluye el estricto control metabólico y la identificación de cualquier complicación asociada de la diabetes, incluyendo enfermedades cardiovasculares y respiratorias, neuropatía autonómica, nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética, ésta última caracterizada por polineuropatía diabética motriz y sensitiva, neuropatía disautonómica inestabilidad cardíaca, disfunción vesical, disuria, retención e infección urinaria, gastroparesia y enlentecimiento del vaciamiento gástrico que constituye un riesgo de aspiración, problemas inmunológicos, infecciones, las cuales pueden afectar el buen desarrollo y pronóstico de la cirugía. La isquemia miocárdica asintomática es frecuente en los pacientes con diabetes y se presenta en forma silenciosa por la denervación simpática que caracteriza la neuropatía autónoma, por lo que se recomienda la evaluación de riesgos que incluye: electrocardio-



**Tabla 19-3. Coma hiperosmolar, manifestaciones clínicas y tratamiento**

Complicación	Causas	Manifestación clínica	Tratamiento y manejo hospitalario
<b>Coma hiperosmolar no cetósico (CHONC)</b> glucemia > 400 mg/dL, osmolaridad plasmática > 330 mmol, ausencia de cetonemia. pH arterial > 7.3, bicarbonato sérico > 20 meq/L,	Suspender el tratamiento para la diabetes.  Enfermedad intercurrente Infección de úlcera de pie Caducidad de insulina por almacenamiento. Inadecuado. Tratamientos recientes como esteroides. Alimentación por sonda, que pudieran elevar los niveles de glucosa.	Hipernatremia.  Hipotensión arterial < de 100/60 mmHg). Poliuria Polidipsia Pérdida de peso Acidosis metabólica	El tratamiento consiste en la reposición de líquidos para corregir la deshidratación y el desequilibrio hidroelectrolítico, con solución salina al 0.9%, 1000 ml en la primera hora y 1,000 mL. En las dos horas siguientes, continuar la reposición de líquidos con solución salina al 0.45% a razón de 240 mL/hora, la cantidad máxima en adultos no debe exceder de 7,000 a 7,500 ml durante las primeras 24 horas. Administración de insulina por infusión para reestablecer los niveles de glucosa en sangre a valores normales, dosis inicial de 0.1 U/kg/hora, cuando la GP es < de 250 mg/dL agregar solución dextrosa al 5% o 10% a los líquidos parenterales. Ajustar la infusión de insulina para mantener la GP en 150-200 mg/dL; evitar GP < de 150 mg/dL Medir niveles de glucemia cada hora.

Coma hiperosmolar no cetósico (CHONC) /tratamiento intrahospitalario. Modificado del algoritmo de manejo de diabetes por etapas. Aubert RE, Geiss LS Ballard DJ Cocanougher B, Herman WH Diabetes – related hospitalization and hospital utilization. In: Diabetes in America 2d ed. NIH Publication No. 95-14681, 1995

grama de 12 derivaciones, exploración cardiopulmonar, detección de taquicardia durante el descanso, hipotensión ortostática revelada por lipotimias, vértigos, náuseas aumentadas por la hipovolemia, los vasodilatadores, las drogas antihipertensivas, los neurolépticos, detección de hipertensión arterial sistémica, ya que su frecuencia en diabetes tipo 1 y tipo 2 ha sido valorada entre un 29% y un 54% y se presenta por los mecanismos fisiopatológicos de aumento de la secreción de la angiotensina II, anomalías de la glucosilación de la colágena, pérdida de elasticidad de la pared de los vasos sanguíneos y por nefropatía diabética.

Las alteraciones renales son evaluadas por la existencia de afecciones las cuales

aumentan el riesgo de insuficiencia renal aguda. Los niveles de creatinina sérica deben ser medidos, si existe sospecha de disfunción renal, así mismo medir los niveles de creatinina en orina de 24 horas, en todos los pacientes de cirugía electiva, se contraindica la realización de exámenes contrastados y el uso de fármacos nefrotóxicos si existen niveles altos de creatinina. Antes de la intervención quirúrgica los agentes orales y la insulina de acción lenta son retirados, aunque existen en estos momentos análogos de la insulina lenta o de acción prolongada como la glargina, que pudieran ser utilizados para cubrir los requerimientos basales de insulina desde el principio hasta el final del acto quirúrgico. El



régimen usual de insulina subcutánea para el control glucémico preoperatorio pudiera ser un método menos preferible que puede provocar una absorción inadecuada y llevar a niveles inaceptables de glucosa en sangre. La infusión de insulina endovenosa continua ofrece ventajas a debidas a su absorción predecible y posibilidad de modificar de manera rápida el ritmo de infusión, para mantener un control glucémico adecuado. La insulina clásicamente se utiliza a un ritmo de infusión de 1 - 2 U/h y ajustada a los resultados de los chequeos frecuentes de la glucosa en sangre. Una infusión separada de dextrosa previene la hipoglucemia. El potasio es frecuentemente añadido a la infusión de dextrosa a razón de 10 - 20 mEq/L en pacientes con una función renal normal y niveles normales de K<sup>+</sup> sérico en el estudio preoperatorio. El monitoreo de electrolitos y el estado ácido básico es importante durante el período perioperatorio, especialmente en pacientes con diabetes tipo 1, por la posibilidad de cetoacidosis diabética.

### **Acciones transoperatorias**

Todos los pacientes requieren de insulina en el intraoperatorio para mantener su control glucémico. Pacientes con diabetes tipo 2 que sólo se controlan con la dieta o pequeñas cantidades de agentes orales y que tienen buen control (niveles de glucemia en sangre en ayunas de 140 mg/dL o 7.78 mmol/L) antes de la operación, no requieren de insulina, si el tiempo quirúrgico es reducido. Para mantener los niveles de glucemia dentro de un rango aceptable (120 a 180 mg/dL) es conveniente utilizar infusión, en diabetes tipo 1 en un porcentaje de 0.5 - 1 unidades/kg/h. En un paciente con pobre control o en uno con diabetes tipo 2, la dosis de comienzo es usualmente alta, sobre 2 - 3 unidades/kg/h o más. El porcentaje de la infusión es ajustado de

acuerdo con los resultados del monitoreo de la glucemia. Mezcla de 100 unidades de insulina de acción rápida en 100 mL de suero salino al 0.9% que da una proporción de 1 unidad/mL. Comienza la infusión de insulina de 0.5 - 1 unidades/hora (0.5 - 1 mL/h); la proporción de la infusión de glucosa debe ser incrementada si persiste tendencia a la hipoglucemia, se inicia una infusión separada de dextrosa al 5% a un ritmo de 100 - 125 mL/h. Monitorización horaria de la glucosa en sangre cada 2 horas, cuando esté estable ajustar la infusión de insulina. Es importante que en el periodo postoperatorio se continúe con el control estricto de la glucemia y en cuanto el paciente se recupere, se reinicie tratamiento habitual.

### **Conclusiones**

Aun cuando se han realizado importantes avances en el manejo de los pacientes con diabetes, las tasas de morbi-mortalidad siguen siendo altas, por lo que las personas con esta enfermedad requieren frecuentemente ser hospitalizados por alguna de las complicaciones agudas o crónicas. Existe evidencia que soporta la amplia gama de intervenciones para mejorar la evolución de la historia natural de la enfermedad, es necesario continuar con el desarrollo de programas apropiados de cuidado ambulatorio, control metabólico y educación para el autocuidado, con la finalidad de disminuir los internamientos y los gastos en salud.

Es necesario modificar las actitudes de los pacientes con diabetes frente a la adquisición de hábitos de vida saludable. El número de pacientes con diabetes que requiere tratamiento quirúrgico es elevado, posiblemente por el aumento de la esperanza de vida y por los avances tecnológicos y

científicos, por lo que las intervenciones cardiovasculares, oftalmológicas y vasculares periféricas, requieren de cuidados específicos peri operatorios, proporcionados por un equipo multiprofesional capacitado, así como de vigilancia estrecha de los niveles de glucemia y de insulina por vía endovenosa.

## Bibliografía

- Aguilar, C.; Gómez, F.; Rull, J. Limitaciones de los criterios de diagnóstico de la diabetes tipo II y la intolerancia a la glucosa. *Rev Invest Clín* 2000, 52, 177-184.
- Akbar, D. Is hypertension common in hospitalized type 2 diabetic patients?. *Saudi Med J*. 2001, 22, 139-141.
- Alberti, K.; Zimmet, P. for the World Health Organization Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO. 1999.
- Argent, A. What determines the outcome of children with diabetic Ketoacidosis admitted to the pediatric intensive care unit of a developing country?. *Pediatr Crit Care Med* 2004, 5, 492-493.
- Aro, S.; Kangas, T.; Reunanen, A.; Salinto, M.; Koivisto, V. Hospital use among diabetic patients and the general population?. *Diabetes Care* 1994, 17, 1320-1329.
- Aubert, R.; Geiss, L.; Ballard, D.; Cocanougher, B.; Herman, W. Diabetes related hospitalization and hospital utilization. 2nd ed. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1995, p. 555-556.
- Barceló, A.; Aedo, C.; Rajpathak, S.; Robles, S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribe. *Bull World Health Organ*. (2003) "81(1): 19-27.
- Boyle, P.; Kempers, S.; O'Connor, A. Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995, 333, 1726-1731.
- Brandenburg, M.; Dire, D. Comparison of arterial and venous blood gas values in the initial emergency department evaluation of patients. *Ann Emerg Med*. 1998, 31, 459-465.
- Buse, J.; Polonsky, K. Diabetes ketoacidosis hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma, and hypoglycemia. en: *Principles of critical care*, McGraw Hill: New York, USA, 1998.
- Charles, F.; Hans, H.; Keith, F. *Manual Washington de Terapeutica Médica*. 10a ed.; Masson. 1999
- Cheung, N.; Wong, V.; McLean, M. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study. *Diabetes Care* 2006, 29, 765-770.
- Chiasson, J.; Aris, N.; Belanger, R.; Bertrand, S.; Beauregard, H.; Ekoe, J.; Fournier, H.; Havrankova, J. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003, 168, 859-66.
- Cogan, D.; Toussant, D.; Kuwabara, T. Retinal vascular patterns IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1961, 66, 366-378.
- Coyote, N.; Dorantes, L. Cetoacidosis diabética. *Urgencias en pediatría*. 5a ed.; McGraw-Hill-Interamericana: Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, 2002.
- Cryer, P. Glucose counterregulation:

- prevention and correction of hypoglycemia in humans. *Am J Physiol* 1993, 264, E149.
- Dawber, T. The Framingham Study. The epidemiological atherosclerotic disease. Cambridge, MA and Londres, UK. Harvard University Press, 1980. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA*. 2001, 285,2486-2497.
- Fauci, A. *Medicina Interna*. 14 ed.; Editorial Mcgrw-Hill; Lisboa, Portugal, 1999.
- Felner, E.; White, P. Improving Management of Diabetic Ketoacidosis in Children. *Pediatrics*. 2001, 108, 735-740.
- Figuerola, D.; Reynals, E.; Ruiz, M.; Vidal, A. *Diabetes Mellitus en Farreras*. *Medicina Interna*, Editorial Harcourt, 2000.
- García, E. Tratamiento hemodinámico del paciente grave: Cristaloides, coloides, inotrópicos y vasodilatadores. *Terapia intensiva*. McGraw-Hill-Interamericana: México, México, 1998, p 271-272.
- Gavin, L. Perioperative management of the diabetic patient. *Endocrinol MetabClin North Am*. 1992, 21, 457-475.
- Glaser, N.; Barnett, P.; McCaslin, I.; Nelson, D.; Trainor, J.; Louie, J. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. in *Emergency Department*. *Pediatric Emergency Care*. 2004, 20, 477-481.
- Kangas, T.; Aro, S.; Koivisto, V.; Salinto, M.; Laakso, M.; Reunanen, A. Structure and costs of health care of diabetic patients in Finland. *Diabetes Care*. 1996, 19, 494-497.
- Kannel, W.; Cobb, J.; Framingham. Study: risk factors in the cohort aged 65 and older. en: Lewis B, Mancini M, Farinara E, editores. *Prevention of cardiovascular heart disease in the elderly*. Londres: Current Medical Literature, 1991, p.3-18.
- Kitabchi, A.; Burghen, G. Treatment of acidosis in diabetic children and adults, en: Brodoff BN, Bleicher SH (eds). *Diabetes Mellitus and obesity*. MD, Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 2000.
- Kitabchi, A.; Umpierrez, G.; Murphy, M.; Barrett, E.; Kreisberg, R.; Malone, J. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001, 24, 131-153.
- Lifshitz, F. Diabetic ketoacidosis. en: *Pediatric Endocrinology*. Marcel Dekker: New York, USA, 1996.
- Magee, M.; Bhatt, B. Management of descompensated diabetes: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hiperosmolar Syndrome. *Critical Care Clinics* 2001, 17, 75-106.
- Magee, M.; Bhatt, B. Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill. *Management of decompensated diabetes*. *Crit Car Clin* 2001, 17, 1.
- Marks, J.; Skyler, J. Acute complications of diabetes: diabetic ketoacidosis hyerosmo hyperglycaemic nonketotic coma. en: Hurst JW, ed. *Medicine for the practicing physician*. Com.: Appleton& Lange. 2003.
- Misbin, R.; Green, L.; Stadel, B.; Gueriguian, J.; Gubbi, A.; Fleming, G. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med*. 1998, 338, 265-266.
- Moss, E.; Klein, R.; Klein, B. Risk factors for

- hospitalization in people with diabetes. *Arch Intern Med* 1999, 159, 2053-2057.
- O'Hara, D.; McCarty, D. Complications of diabetes in the hospitalized population in Victoria. *J Qual Clin Pract* 1998, 18, 177-185.
- Roglic, G.; Green, A.; Sicree, R.; King, H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, 27, 1047-53.
- Rosenthal, M.; Fajardo, M.; Gilmore, S.; Morley, J.; Naliboff, B. Hospitalization and mortality of diabetes in older adults. A 3-year prospective study. *Diabetes Care* 1998, 21, 231-235.
- Schwarzbeck, A.; Hastka, J.; Kühnle, F.; Rambaek, M. Metformin-associated lactic acidosis in diabetic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1995, 10, 425-429.
- Secretaría de Salud. Egresos Hospitalarios. Sistema Nacional de Información en salud. 2005 disponible en: <http://www.sinais.salud.gob.mx/> (acceso: 12 de noviembre de 2012).
- Secretaría de Salud. Programa de Acción Diabetes Mellitus, 2006-2012, Secretaría de Salud, 2006, 15.
- Secretaría de Salud. Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria Información en Salud, DGIS de Diabetes tipo 2. DGE-SS 2004-2006.
- Service, F.; O'Brien, P.; McMahon, M.; Kao, P. C-peptide during the prolonged fast in insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 76: 655.
- Shamoon, H.; Hendler, R.; Sherwin, R. Synergistic interactions among antiinsulin hormones in the pathogenesis of estess hyperglycemia in hemans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981, 52, 1235-1241.
- Tapia, R. Norma oficial mexicana nom-030-ssa2-1999, para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades". *Ley General de Salud; Diario Oficial de la Federación*.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993, 329, 977-986.
- Towler, D.; Halvin, C.; Craft, S.; Cryer, P. Mechanism of awareness of hypoglycemia: perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglucopenic symptoms. *Diabetes* 1993, 42, 1791.
- UKPDS Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in type 2 diabetes (UKPDS) 33). *Lancet* 1998, 352, 837-53.
- Umpierrez, G.; Cuervo, R.; Karabell, A.; Latif, K.; Freire, A.; Kitabchi, A. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004, 27, 1873-1878.
- Van den Berghe, G.; Wilmer, A.; Hermans, G.; Meersseman, W. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006, 354, 449-61.
- Van Der Meulen, J.; Klip, A.; Grinstein, S. Possible mechanism for cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1987, 8, 306-308.



---

## Tratamiento odontológico de la diabetes

---

Mario NAVA VILLALBA  
Germán GONZÁLEZ PÉREZ  
Maribel LIÑAN FERNÁNDEZ  
Marco TORRES CARMONA

**E**STE CAPÍTULO aborda las manifestaciones e interacciones de la diabetes en la cavidad bucal. Inicialmente se hace una reflexión sobre el incremento que se avecina en la incidencia de pacientes con diabetes y su indudable repercusión en el quehacer de la Odontología; por primera vez después de la Revolución Mexicana este país tendrá una detención en su crecimiento poblacional y el recambio generacional será sobrepasado. En unos cuantos lustros el grueso de la población se concentrará en la población adulta mayor, que requerirá atención a las complicaciones que se derivan de enfermedades crónico - degenerativas, como la diabetes. A continuación se exploran las diversas manifestaciones bucales que se han asociado a la diabetes, ya sea de forma secundaria a la misma o incluso desde un punto de vista bidireccional; son numerosas las enfermedades, como contradictorios los datos que de ellas se encuentran en la literatura, en la mayoría de los padecimientos no hay un consenso sobre sus mecanismos

etiopatogénicos ni una asociación claramente establecida, pero existen tendencias interesantes. Finalmente se discuten algunas consideraciones que pueden llegar a ser de importancia para el profesional de la salud bucal, en la atención de este tipo de pacientes. El objetivo es dar un panorama amplio de la interrelación entre este padecimiento y la cavidad bucal, evidentemente desde un punto de vista médico -odontológico, el cual esperamos que cumpla con las expectativas del lector.

### **Implicaciones epidemiológicas**

Las enfermedades crónico - degenerativas como la diabetes, son uno de los problemas de salud pública más importantes en México y el mundo, debido a los altos costos que se generan por sus complicaciones y tratamiento. Como ya se ha expuesto en los capítulos 5 y 6 de este libro la prevalencia de diabetes es alrededor del 7.5% (pacientes de 20 años en adelante), esto representa aproximadamente 2.8 millones



de individuos afectados actualmente por esta enfermedad; la prevalencia más alta se encuentra en la población de entre 60 a 79 años de edad (22.3%, representando cerca de 1.52 millones de adultos mayores), ésta población se incrementará hasta un 8.74% de la población total para el año 2015, lo que representará aproximadamente 9.8 millones de personas, de las cuales se estimaría unos 2.2 millones afectados por diabetes (sin contar los otros grupos de edad); para el año 2020 esta cifra se duplicará, lo que significa irremediamente que los efectos secundarios en cavidad bucal (además de los sistémicamente conocidos) también se verán elevados y la atención odontológica deberá cubrir estos requerimientos; en otras palabras, las necesidades de atención bucal de estos pacientes se incrementará en más del doble. Además de estos datos, que nos deben llamar la atención, es común que una gran parte de los pacientes con diabetes no se den cuenta de su hiperglucemia durante varios años, en México según la Encuesta Nacional de Salud aproximadamente uno de cada cuatro pacientes con diabetes no saben que tienen este padecimiento, en EUA y a nivel mundial la tendencia es similar, pues un tercio de los individuos afectados no saben que padecen diabetes, estos informes nos obligan a una reflexión respecto al papel del profesional de la salud bucal, pues él podría estar involucrado como una parte complementaria e integral para la detección de esta enfermedad.

### **Manifestaciones orales de la diabetes** ***Gingivitis y periodontitis***

La gingivitis, se define como un proceso inflamatorio crónico, en su vasta mayoría de origen bacteriano (derivado de placa dentobacteriana y/o cálculo dental), localizado en la encía insertada y papilar. La periodontitis

a su vez, es un proceso inflamatorio crónico del periodonto (encía, cemento, hueso alveolar y ligamento periodontal) también de origen bacteriano, que involucra la formación de bolsas periodontales, destrucción de hueso alveolar, pérdida del nivel de inserción de la encía y en etapas avanzadas la formación de abscesos periodontales. La asociación entre diabetes y periodontitis/gingivitis ha sido discutida desde hace tiempo y las conclusiones que se han obtenido no tienen un consenso claro. Sin embargo, se ha podido demostrar que un pobre control de la glucemia se encuentra asociado a gingivitis, periodontitis, pérdida de hueso alveolar, pérdida de órganos dentarios y pérdida del nivel de inserción; incluso algunos autores han propuesto a la periodontitis, como la sexta complicación de la diabetes. En el caso de la gingivitis, diversos estudios contenidos en una revisión muestran que aquellos pacientes con diabetes desarrollan una marcada tendencia a presentar gingivitis, tanto en poblaciones infantiles y juveniles en el caso de la diabetes tipo 1, así como en poblaciones de adultos para el caso de la diabetes tipo 2, esta relación es tan ampliamente aceptada que incluso es reconocida en algunas clasificaciones como gingivitis asociada a diabetes. La presencia de gingivitis en estos pacientes no se correlaciona con la presencia de placa dentobacteriana, ya que estos pacientes no tienen un índice de placa mayor que aquellos pacientes sanos, de hecho para apoyar esta aseveración, se ha demostrado que el control de los niveles de glucemia mejora considerablemente la severidad y la extensión de la gingivitis en pacientes con diabetes. Niveles mayores de 10% de HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glucosilada) predisponen al desarrollo de gingivitis. En el caso de la periodontitis, la incidencia se eleva inevitablemente en pacientes con diabetes

(tipo 1 y 2) comparado con individuos sanos o que tienen un buen control metabólico. Para la diabetes tipo 1, también se han asociado al desarrollo de periodontitis, variantes como el tiempo de duración, complicaciones crónicas (retinopatía, neuropatía, cetoacidosis) y valores por arriba de 10% de HbA<sub>1c</sub>. Para la diabetes tipo 2, se ha dicho que la incidencia de periodontitis es 3 veces más que en sujetos sin este padecimiento, además el riesgo para desarrollar periodontitis es dos a cuatro veces mayor en pacientes con diabetes tipo 2, de hecho este riesgo puede ser acumulativo en aquellos individuos que fuman, con higiene bucal pobre, con una duración prolongada de la enfermedad, historia de diabetes pobremente controlada, presencia de otras complicaciones crónicas y variaciones hormonales. La enfermedad periodontal en pacientes con diabetes puede progresar de forma acelerada. Para aclarar la asociación entre diabetes y enfermedad periodontal se han propuesto a su vez, diversos mecanismos patofisiológicos que intentan explicar la elevada susceptibilidad a la enfermedad periodontal, entre ellos se encuentran: alteraciones en la respuesta inflamatoria del hospedero, microflora subgingival, metabolismo del colágeno, vascularidad, fluido crevicular y patrones hereditarios, a continuación abordaremos cada uno de ellos.

**Fluido crevicular.** Este trasudado, en pacientes con diabetes puede contener niveles aumentados tanto de glucosa como de urea, aunado al engrosamiento de la membrana basal y la glucosilación de hemoglobina se ha propuesto que podría modificar el microambiente y éste alterar la flora microbiana; sin embargo, no se ha podido demostrar esta aseveración y todo parece indicar que son los cambios en la respuesta

inmunológica del hospedero lo que permite una destrucción más agresiva de los patógenos que logran colonizarla.

**Vascularidad.** Al igual que ocurren cambios en la vasculatura de diversos órganos y tejidos en el paciente con diabetes, ocurren cambios en la vasculatura gingival. Se ha postulado que estos cambios interfieren con el aporte de nutrientes y con la migración de leucocitos, disminuyendo la difusión de oxígeno, la eliminación de metabolitos y bacterias patógenas, lo que conlleva a una periodontitis más severa y una disminución en la capacidad reparativa; esto empeora con un control metabólico pobre y una duración prolongada de la enfermedad. Alteraciones en la vascularidad también permiten la permeabilidad y el depósito de productos finales de glucosilación avanzada. Estudios recientes empleando videocapilaroscopia han demostrado que los pacientes con diabetes tipo 2, presentan una densidad capilar periodontal mucho mayor que aquellos individuos no diabéticos, sugiriendo que esto puede, o bien ser la evidencia de un fenómeno inflamatorio activo, o que esta característica tisular aumente la tendencia de ser susceptible a fenómenos inflamatorios.

**Glucosilación de proteínas.** Los pacientes con diabetes tienen en los tejidos gingivales niveles elevados de productos finales de glucosilación avanzada (AGE por sus siglas en inglés *Advanced Glycation End-Product*), éstos pueden estar asociados a un estado de estrés oxidativo elevado, siendo un mecanismo potencial para acelerar el daño tisular. Algunos estudios han mostrado que los AGE pueden alterar el fenotipo de algunas células mediante una vía específica, a través del reconocimiento de un receptor de superficie celular de alta

afinidad a AGE's ( conocido como RAGE por sus siglas en inglés *Receptor for AGEs*), ésta unión puede transformar a los macrófagos hacia un fenotipo destructivo produciendo citocinas proinflamatorias como interleucina - 1 $\beta$ , interleucina - 6, y factor de necrosis tumoral -  $\alpha$ ; así como algunas metaloproteasas de matriz, estos mediadores se han encontrado en el fluido crevicular de pacientes con diabetes, y estarían probablemente afectando el metabolismo de la colágena a nivel gingival. Las células endoteliales pueden llegar a ser hiperpermeables y mostrar una sobreexpresión de moléculas de adhesión intercelular, mientras que los fibroblastos disminuyen la producción de colágeno, además las proteínas modificadas por AGE son reconocidas como quimiotácticos por los monocitos humanos. Debido a que el 90% de la matriz ósea es colágeno tipo I, se postula que la glucosilación de esta proteína afecta la función osteoclástica/osteoblástica y esto contribuya a la pérdida de hueso alveolar. En el mismo sentido se ha encontrado que la hiperlipidemia juega un papel similar al anteriormente descrito por los AGE, produciendo citocinas proinflamatorias y alterando las propiedades fagocíticas de los macrófagos, además existe una disminución de factores de crecimiento que participan en la restauración de los tejidos periodontales, por lo que la reparación se ve retrasada.

***Metabolismo Alterado de la Colágena.*** Los hallazgos encontrados a la fecha sugieren que la diabetes aumenta la degradación de colágena recién sintetizada de diversos tejidos conjuntivos a través de todo el cuerpo (piel, hueso y encía), entre estos hallazgos se encuentran la excreción de hidroxiprolina a través de la orina y la presencia de colagenasa en el líquido crevicular, al parecer ésta, deriva de neutrófilos, sin embargo, bajo ciertas

circunstancias algunos otros tipos celulares como fibroblastos y condroblastos también pueden secretar colagenasa semejante a la producida por neutrófilos o también conocida como metaloproteasa 8. También se ha podido comprobar una disminución en la síntesis de colágeno por los fibroblastos gingivales. A través de estudios morfométricos de tejidos gingivales humanos se ha podido demostrar cambios tanto en el tejido conjuntivo como a nivel celular, en individuos diabéticos con largo tiempo de evolución.

***Función alterada de los neutrófilos y monocitos.*** Se ha demostrado que las funciones de los polimorfonucleares (quimiotaxis, fagocitosis, adhesión) se encuentran disminuidas en pacientes diabéticos con enfermedad periodontal, algunos factores que pueden asociarse a esta disfunción son: predisposición genética y pobre control glucémico. Se han podido detectar niveles elevados de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) tanto en la sangre como en el fluido crevicular de pacientes con diabetes, al parecer esta elevación se debe a un fenotipo celular monocítico sobrerregulado, de ésta forma, incluso con una pequeña cantidad de endotoxina bacteriana dentro de la bolsa periodontal, eleva de manera sustancial los niveles de PGE<sub>2</sub>.

### **Periodontitis/diabetes, una relación bidireccional**

Algunos autores han propuesto ésta teoría (Soskolne, 2001; Taylor, 2001) ya que estas dos enfermedades (periodontitis y diabetes) tiene una incidencia elevada entre la población y de la misma forma comparten algunas vías en su patogénesis (ambos son desórdenes poligénicos con algún grado de alteración inmune). En general se han planteado dos hipótesis, la primera de ellas propone una

causa directa o una relación modificada en la cual la hiperglucemia e hiperlipidemia de la diabetes resulta en alteraciones metabólicas, que pueden exacerbar la inflamación periodontal inducida por bacterias. La segunda hipótesis propone que una combinación fortuita de genes, bajo la influencia de diversos factores ambientales podría desarrollar, o bien periodontitis, o bien diabetes o incluso ambos. A pesar de las variaciones y limitaciones en la literatura, existe evidencia que soporta el concepto de que la enfermedad periodontal puede contribuir a un pobre control glucémico en pacientes con diabetes, y que en el mismo sentido, el tratamiento de la enfermedad periodontal ayuda a un mejor control de la glucemia en estos pacientes. Incluso esta propuesta de relación bidireccional ha migrado a procesos de larga data que se desarrollan en el terreno endodóntico como la periodontitis apical crónica, apoyados además del tiempo de evolución, en la presencia de una microbiota anaeróbica gram - negativa y niveles elevados de citosinas proinflamatorias, parámetros semejantes a lo que se ha propuesto en la periodontitis. Estos autores han encontrado que hay una asociación entre diabetes y un aumento en el número de lesiones periapicales, lesiones osteolíticas de mayor tamaño que en aquellos pacientes sanos, mayor predisposición a desarrollar lesiones asintomáticas y un pronóstico malo para aquellos órganos dentarios que deben ser tratados endodónticamente.

En resumen la diabetes provoca en el periodonto, cambios en la estructura de los componentes de sus tejidos, una reacción inflamatoria elevada y una capacidad de regeneración reducida en la cavidad bucal (al igual que en todo el organismo), todo parece indicar que los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de periodontitis en

pacientes diabéticos son: un pobre control metabólico, así como una duración prolongada del estado hiperglucémico, la combinación de varios factores puede aumentar la prevalencia y severidad de la periodontitis en este tipo de pacientes, además de que estos factores pueden actuar de forma individual, aditiva o sinérgica para el desarrollo de enfermedad periodontal. Con esta evidencia científica y clínica se ha propuesto que las terapias periodontales deben incluir procedimientos integrales que involucren a todo el sistema orgánico del individuo, aunado a las técnicas tradicionales. Aún se debe hacer mucha investigación al respecto, para poder determinar cuáles son los factores que deben ser blanco en el tratamiento de la periodontitis y gingivitis, así como de otras complicaciones.

### **Caries dental**

Se ha estudiado por mucho tiempo la relación entre diabetes y caries dental, y a pesar de ello no se ha demostrado una clara asociación, sobre todo de los mecanismos celulares y moleculares por los cuales se sostendría ésta interrelación. Sin embargo la tendencia mayoritaria en la literatura indica que la diabetes funciona como un factor de riesgo para el desarrollo de caries, su impacto puede diferir entre dientes y sitios (coronal y radicular), además la presencia de enfermedad periodontal concurrente es a su vez un factor de riesgo para la aparición de caries radicular. La evidencia científica muestra que los pacientes diabéticos tienen una alta probabilidad de portar prótesis totales removibles, desarrollan índices altos de cálculo y placa dentobacteriana, y también presentan conteos altos de *Streptococcus mutans* y *Lactobacilus*. De forma contraria tienen disminuida la capacidad amortiguadora, el flujo salival y el pH, tienen menos dientes permanentes, más superficies radiculares

expuestas por recesión gingival, y caries en la superficie radicular a nivel del tercio cervical. Las superficies radiculares expuestas por la recesión gingival son más vulnerables a un proceso de desmineralización, se ha propuesto el siguiente mecanismo para que ocurra caries cervical: el nivel de glucosa elevada en la saliva y en el líquido crevicular de pacientes con diabetes, provoca una actividad glucolítica de las bacterias, lo que genera la producción de ácido que finalmente será el efector de la desmineralización, si a esto aunamos una mala higiene motivada por dolor y sangrado, una disminución en la capacidad amortiguadora de la saliva así como una baja en la producción de saliva y un pH bajo, el resultado de caries cervical parece encajar con la lógica de los eventos. Es interesante apuntar que el tipo de caries que se desarrolla en estos pacientes es de tipo radicular cervical y no tanto coronal oclusal, de hecho esta tendencia también se ha demostrado experimentalmente.

## Candidiasis

La candidiasis bucal es una infección micótica oportunista, generalmente superficial y muy frecuente, causada principalmente por *Candida albicans*; aunque existen otras especies potencialmente patógenas, como: *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondi*, *C. stellatoidea*. Su aparición depende de la edad y de diversos factores predisponentes, entre los que se encuentran: una función salival disminuida, antibióticoterapia prolongada, prótesis removibles totales/parciales, una dieta alta en carbohidratos, tabaquismo, síndrome de Cushing, cáncer, condiciones inmunosupresoras y diabetes. Existen en general tres grupos: candidiasis aguda (pseudomembranosa y atrófica) (Figura 20-1), candidiasis crónica (hiperplásica y

atrófica) (Figura 20-2) y variantes (queilitis angular, atrofia central de papilas filiformes, estomatitis protésica, hiperplasia papilar inflamatoria) (Figuras 20-3, 20-4 y 20-5). Las distintas especies de *candida* pueden metabolizar glucosa tanto en condiciones aerobias como anaeróbicas. Los pacientes que sufren de diabetes tienen una mayor predisposición a desarrollar infecciones, incluyendo micóticas, esta predisposición se debe a la combinación de angiopatía, neuropatía e hiperglucemia, se ha dicho que ésta última influye en la alteración de los mecanismos de defensa del individuo, tales como retraso en la cicatrización de heridas, alteración en la función de los granulocitos, disminución en la inmunidad celular, en la función del complemento, así como en una respuesta débil a las linfocinas. En este sentido, la candidiasis es el resultado de complejas interacciones entre la colonización de *cándida* spp. y el sistema inmune del huésped; se han planteado diversos mecanismos para la aparición de candidiasis en pacientes diabéticos (ya sea de tipo atrófica crónica en la estomatitis protésica o la variante aguda pseudomembranosa):

- 1) altos niveles de glucosa en la saliva de pacientes con diabetes, esto permite una elevada capacidad de adherencia de los agentes micóticos sobre las células epiteliales,
- 2) función alterada de los neutrófilos,
- 3) opsonización alterada al unirse la glucosa al tercer componente del sistema del complemento,
- 4) patógenos virulentos que son capaces de crecer rápidamente en un ambiente hiperglucémico,
- 5) *cándida albicans* la especie más frecuente en la infecciones micóticas superficiales de cavidad bucal, tiene una



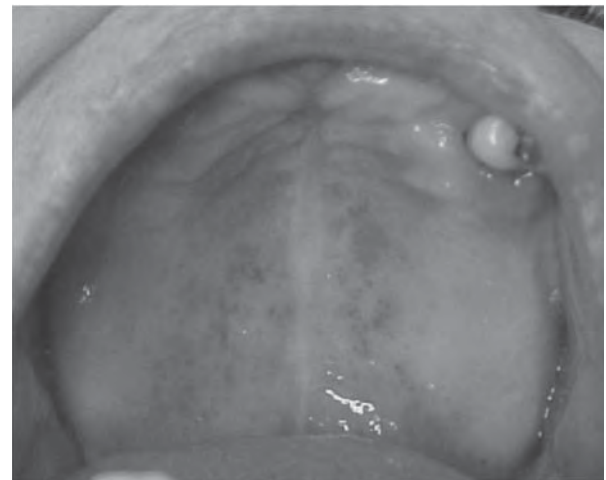
proteína inducida por glucosa que inhibe la fagocitosis. Aunque existen resultados contradictorios en la literatura (que pueden ser debidos al tamaño de muestra de los estudios), en general se ha propuesto que la diabetes (ambos tipos) es un factor de riesgo para desarrollar candidiasis bucal, de hecho los pacientes diabéticos portan una cantidad elevada de *cándida spp.*, en comparación con individuos sanos, aún no se conoce si este aumento puede anteceder al desarrollo y colonización patógena de éste microorganismo sobre los individuos diabéticos o si puede favorecer la prevalencia tan elevada de candidiasis en este tipo de sujetos. La asociación entre infecciones por *cándida spp.*, y diabetes se ha planteado de forma bidireccional al igual que en el caso de enfermedad periodontal y diabetes, esto es que las infecciones orales pueden jugar un papel en la patogénesis de enfermedades sistémicas y a la inversa. La diabetes es una enfermedad que amenaza seriamente la vida de los pacientes, y las infecciones concomitantes como la candidiasis agravan aún más el estado clínico de estos pacientes. Si bien, la candidiasis oral es un problema común, esta infección micótica inocua puede tener una progresión fulminante o diseminada, que puede llegar a ser letal en sujetos que padecen diabetes, particularmente en aquellos con un pobre control metabólico de su enfermedad.

*Manejo de la candidiasis.* El diagnóstico es hecho a través de las características clínicas de las lesiones, pero puede ser apoyado a través de citología con tinciones de hidróxido de potasio o PAS, o incluso se pueden hacer cultivos en Agar Sabouraud. Los factores predisponentes deben ser identificados y eliminados en la

medida de lo posible. Una buena higiene bucal es fundamental. Antimicóticos tópicos (v. gr., nistatina) durante dos semanas resultan en la mayoría de los casos efectivos, los antimicóticos sistémicos deben ser considerados sólo bajo ciertas circunstancias.



**Figura 20-1. Candidiasis pseudomembranosa.** Una mujer de 62 años de edad con diabetes tipo 2.



**Figura 20-2. Candidiasis atrófica crónica con patrón punteado.** Una mujer de 56 años de edad portadora de prótesis total removible (estomatitis Protésica), también afectada con diabetes tipo 2.





**Figura 20-3. Queilitis angular y sandidiasis pseudomembranosa.** Erosión de la piel y semimucosa en la comisura bucal. También se observan pequeñas placas pseudomembranosas en el carrillo. Mujer de 65 años con candidiasis afectada por diabetes tipo 2.



**Figura 20-5. Hiperplasia papilar inflamatoria en paladar.** Una mujer de 59 años de edad con candidiasis crónica, afectada por diabetes tipo 2. Foto cortesía de la Dra. Carolina Jiménez Méndez.



**Figura 20-4. Estomatitis protésica.** Eritema y atrofia de la mucosa palatina que coincide con la zona cubierta por prótesis parcial removible, en mujer de 62 años de edad afectada con diabetes tipo 2.

### ***Otras afecciones. Disfunción de las glándulas salivales y xerostomía***

Se ha reportado una asociación entre hipofunción salival y boca seca (xerostomía) con diabetes, incluso se han reportado prevalencias del 40 - 80% de pacientes diabéticos con xerostomía. Los mecanismos no son fáciles de explicar, pero se ha sugerido que la poliuria podría generar un estado de deshidratación que afectaría a las glándulas salivales, también se ha propuesto que la neuropatía periférica podría estar afectando la innervación glandular limitando el estímulo de secreción, o bien que la glucosilación a nivel de la membrana basal de los acinos glandulares, este afectando la difusión de diversos elementos que se requieren para la generación de saliva. Los efectos que se generan por un flujo salival disminuido son variados entre los que se encuentran: el desarrollo de caries cervical, atrofia de la superficie dorsal de la lengua, mucositis, úlceras, susceptibilidad a infecciones principalmente micóticas y virales, dificultad en la generación del bolo

alimenticio con la subsiguiente disfagia, que puede contribuir a un estado nutricional comprometido.

*Sialoadenosis.* De forma similar a lo que pasa en pacientes alcohólicos y con problemas nutricionales, la diabetes puede generar sialoadenosis, esto es un reemplazo del parénquima glandular por tejido adiposo, los mecanismos por los que ocurre esta sustitución no son conocidos, y sólo se han hecho hipótesis sobre la participación de la neuropatía periférica, sin aclarar de forma tácita como podría desarrollar tal cambio tisular; al parecer la función para la secreción salival no se encuentra afectada del todo y los niveles del flujo salival siguen siendo funcionales, el aumento de volumen solo compromete la estética del individuo.

*Liquen plano y reacciones liquenoides.* El liquen plano es una enfermedad mucocutánea relativamente común, en general se considera que es un proceso autoinmune, microscópicamente se caracteriza por un intenso infiltrado en banda del tejido conjuntivo en el que predomina la presencia de linfocitos T y células presentadoras de antígenos como las células de Langerhans y dendríticas. En pacientes con diabetes se ha observado una prevalencia elevada de liquen plano, con respecto a grupos control de individuos no diabéticos, se ha sugerido que esta asociación tiene un fondo inmunopatogénico. Sin embargo, también se ha postulado que lo que se observa en este tipo de pacientes no es liquen plano, sino lesiones liquenoides provocadas por los fármacos que les son administrados, por ejemplo: hipoglucemiantes orales, particularmente del grupo de las sulfonilureas (*Figura 20-6*). De cualquier forma una evaluación integral en la



**Figura 20- 6. Reacción liquenoide en encía y carrillo.**

Se observa eritema y erosión en la encía, en mucosa del carrillo líneas blancas, en mujer de 58 años de edad afectada con diabetes tipo 2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales del grupo de las sulfonilureas.

cual se incluya toda la posología del paciente debe dirigir el proceso diagnóstico para discernir entre una lesión u otra, también debe apoyarse en los resultados que se obtengan de un estudio histopatológico y si existe la posibilidad en inmunofluororeacciones.

*Alteraciones del sabor.* Algunos reportes mencionan alteración en la percepción del sabor dulce en pacientes diabéticos, y proponen que ésto podría estar relacionado con la xerostomía de estos pacientes o con desórdenes en los receptores para la glucosa; las alteraciones del sabor llegan a presentarse con más frecuencia en pacientes diabéticos no controlados; de hecho un estudio reporta que más de un tercio de adultos con diabetes desarrollan hipogeusia o disminución en la percepción del sabor, lo que podría resultar en hiperfagia y obesidad, esta

disfunción sensorial podría inhibir la capacidad de mantener una dieta adecuada e inducir un mal control en la glucemia.

*Disestesias neurosensoriales.* Las neuropatías motosensoriales y autonómicas son parte del síndrome clínico de la diabetes y su prevalencia llega a ser del 50% en pacientes con 25 años de evolución de su enfermedad, en general se calcula que un 30% de la población diabética padece un tipo de neuropatía. Ésta alteración puede incluir los nervios de la región maxilofacial e inducir síntomas bucales, como parestesias, disestesias, glosodinia, estomatopirosis, adormecimiento e incluso dolor. La disfagia es otra secuela de la diabetes y se sugiere, es provocada por la afectación de los nervios de la musculatura bucofaríngea, alterando la coordinación, la velocidad y la fuerza de la misma.

*Síndrome de boca ardorosa.* También conocido como síndrome de boca dolorosa o quemante, es un desorden neurosensorial que se caracteriza por la manifestación de ardor por parte del paciente de su mucosa bucal, se encuentra involucrada principalmente la mucosa dorsolingual y la mucosa labial; las mucosas afectadas son clínicamente sanas, la sintomatología puede llegar a ser sumamente intensa, su etiología es poco entendida y se cree que pueden participar diversos factores entre los que se encuentran variaciones hormonales, depresión, trastornos psicogénicos, infecciones micóticas subclínicas y por supuesto diabetes, se ha reportado que pacientes con una manifestación inicial de boca ardorosa mejoraron después de ser diagnosticados y tratados de diabetes, lo que sugiere que también pueda tener un fondo metabólico o como secuela de la neuropatía diabética periférica.

## **Consideraciones para el tratamiento dental del paciente diabético**

Para minimizar el riesgo de alguna complicación o urgencia médico - odontológica el profesional de la salud bucal, debe considerar algunos puntos sobre el manejo de pacientes diabéticos antes de iniciar cualquier tratamiento dental. Un paciente diabético controlado puede ser atendido de la misma forma que un individuo sano, el problema radica en aquellos sujetos diabéticos con un control pobre de su estado hiperglucémico o en aquellas personas que aún no han sido diagnosticadas pero que tienen ya un largo tiempo de evolución de su enfermedad.

## **Historia médica**

Es de suma importancia que el odontólogo realice una buena historia clínica y que en ella solicite mínimamente información sobre el estado actual que guarda el paciente referente a su estado glucémico; si ha sido diagnosticado como diabético; si ha tenido alguna consulta médica reciente en la cual se haya evaluado dicho estado, a través de la determinación de glucosa (entiéndase prueba de glucosa en ayuno, prueba de glucosa al azar, o prueba de tolerancia a la glucosa). Si el paciente está enterado de ser diabético debe solicitársele su actual esquema de tratamiento: medicamentos y su administración. Si el paciente no se ha realizado ninguna evaluación médica reciente, se le debe sugerir hacérsela, ya que el odontólogo debe saber que actualmente se deben efectuar detecciones a partir de los 20 años de edad, que incluye realización de cuestionarios, identificación de factores de riesgo, así como la determinación de glucosa. Cualquier complicación de la diabetes, tales como enfermedad cardiovascular o renal deben ser registradas en el expediente del paciente y evaluar su potencial efecto sobre el tratamiento dental.

## Medicamentos

El odontólogo se debe encontrar familiarizado con los medicamentos que se emplean para el tratamiento de la diabetes. En las Tablas 20-1 y 20-2 se resumen los distintos tipos de medicamentos antidiabéticos, además se puede profundizar sobre el tema en el capítulo referente al tratamiento farmacológico de este libro (capítulo 15). Existen algunas interacciones medicamentosas con los fármacos antidiabéticos que el odontólogo debe conocer, por ejemplo: la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas puede potencializarse con la interacción de fármacos que tienen una alta unión a proteínas como salicilatos, dicumerol, bloqueadores  $\beta$  - adrenérgicos, inhibidores de la mono - aminooxidasa, sulfonamidas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La epinefrina, corticoesteroides, tiazidas, anticonceptivos orales, fenitoína, productos tiroideos y bloqueadores de canales de calcio tienen efectos hiperglucémicos. Aquellos pacientes que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores pueden llegar a requerir un ajuste en las dosis de insulina o de medicamentos antidiabéticos, ya que su respuesta metabólica al estrés quirúrgico o postquirúrgico puede alterar sus necesidades de sustrato energético y correr el riesgo de sufrir un shock hipoglucémico.

## Programación de citas

En general se recomienda que los pacientes diabéticos controlados sean tratados en horas matutinas, debido a que es en ese tiempo cuando los niveles de cortisol están más elevados y gracias a su actividad intrínseca glucogénica, permite al paciente cubrir los requerimientos de sustrato energético que provoca un estado de estrés, como lo es el acudir al odontólogo. Se debe evitar que la cita coincida con los

picos de mayor actividad de la insulina en aquellos pacientes que reciben esta hormona, ya que es el período en el que corren un mayor riesgo de desarrollar un estado hipoglucémico. En aquellos pacientes no controlados y que se encuentren en un estado hiperglucémico por arriba de los 230 mg/dL, sólo se les deberá tratar en situaciones de urgencia real, si no existiese una situación de ésta índole, se les deberá derivar a una cita programada hasta que hayan visitado a su médico para la evaluación y manejo de su enfermedad, las complicaciones odontológicas que pueden derivarse de un estado hiperglucémico son: un retraso en la cicatrización de heridas y un alto riesgo (>80%) de desarrollar infecciones.

## Dieta

Es importante que cuando un paciente diabético acuda a su cita, el odontólogo se asegure de que haya ingerido sus alimentos y se haya administrado su medicamento de forma normal, ya que si el paciente evita desayunar por el procedimiento dental, pero se administra su dosis normal de insulina, está en riesgo de desarrollar un estado hipoglucémico, con sus complicadas consecuencias. En ciertos procedimientos (por ejemplo: sedación y/o anestesia general) el clínico puede verse obligado a solicitarle al paciente que altere su ingesta de alimentos, reduciéndola o suprimiéndola algunas horas previas a la cita, debido al riesgo de vómito e incluso broncoaspiración durante el procedimiento quirúrgico o dental, en estos casos la dosis del medicamento que esté tomando se debe modificar, y se debe hacer con el pleno consentimiento de su médico y a su vez mantener una comunicación estrecha entre ambos profesionales, para el manejo consecutivo del paciente.

**Tabla 20-1. Medicamentos hipoglucemiantes orales.**

Tipo de Medicamento	Nombre Genérico	Mecanismo de Acción
Sulfonilureas	Clorpropamida Glipizida Gliburida Glimepirida	Estimulan la secreción de insulina
Biguanidas	Metformina	Reducen la producción de glucosa hepática (glucogenólisis)
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	Acarbosa Miglitol	Retardan la absorción de glucosa en el epitelio intestinal
Tiazolidinedionas	Maleato de rosiglitazona Pioglitazona	Aumentan la sensibilidad a la insulina en los tejidos muscular y adiposo.
Meglitinidas	Repaglinida Nateglinida	Estimulan la secreción de insulina

Resumen de los medicamentos empleados en el tratamiento de la diabetes, tipo de medicamento, nombres genéricos y mecanismo de acción.

Tomado y Modificado de: Lalla, 2001; Robertson, 2003.

**Tabla 20-2. Tipos de insulina**

Tipo de preparación	Inicio de actividad	Pico de actividad	Duración del efecto
Acción rápida	<15 minutos	45-90 minutos	3-4 horas
Acción corta	30 minutos	2-5 horas	5-8 horas
Acción intermedia	1-3 horas	6-12 horas	16-24 horas
Acción prolongada	4-6 horas	8-20 horas	24-28 horas

Distintos tipos de preparaciones de insulina que pueden ser utilizados por el paciente diabético.

Tomado y Modificado de: Lalla, 2001; Robertson, 2003.



## Monitoreo de glucosa en sangre

Existen dos pasos críticos en la atención de pacientes diabéticos, el primero de ellos es conocer qué tipo de diabetes padece el individuo (tipo 1 o 2) y el manejo terapéutico que está recibiendo; el segundo es saber cuál es el nivel de control de su padecimiento. Se deben solicitar las últimas pruebas realizadas por el paciente, ya sean determinación de glucosa o niveles de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ), si el sujeto no cuenta con ellas o se encuentran en poder del médico, se deberá solicitar dicha información ya sea directamente al médico o a través del paciente, además de inculcar al paciente el interés por su enfermedad y el estado que guarda de él; en todo caso el odontólogo debería contar en su consultorio con un glucómetro y saber hacer la lectura de sus resultados, para el monitoreo inmediato del estado del paciente y colaborar en el manejo del mismo. Los niveles recomendados en una determinación de glucosa en ayuno son 90 -126 mg/dL ( $\geq 7$  mmol/L), en una determinación de glucosa al azar no deben ser mayores a 180 mg/dL ( $\geq 11.1$  mmol/L), en una prueba de tolerancia a la glucosa, los niveles tampoco deben rebasar los 180 mg/dL ( $\geq 11.1$  mmol/L), cualquier medición por arriba de los parámetros señalados se considera diagnóstico de diabetes y debe ser confirmado por una segunda prueba, y es aquí donde el odontólogo puede participar en la detección temprana de esta enfermedad; no se deben olvidar los rangos umbrales como aquellos entre 110 - 126 mg/dL en una prueba de glucosa en ayuno, o 160 - 180 mg/dL en una determinación de glucosa al azar o en una prueba de tolerancia a la glucosa, donde se debe monitorear estrechamente al paciente y sugerir que consulte a su médico para su manejo y prevención. Los niveles de  $HbA_{1c}$  aceptables son entre el 6 -8%, iguales o por

arriba del 9% nos indican que el paciente tiene un pobre control de su estado glucémico, por los menos de 3 meses a la fecha y se le debe sugerir de nueva cuenta que visite a su médico. Finalmente, el consultorio dental debe encontrarse equipado con una fuente de carbohidratos de acción rápida (tabletas o gel de glucosa, azúcar, dulces, “refrescos”, jugos embotellados, solución glucosada o cualquier fuente de glucosa) en caso de que se provoque un estado hipoglucémico, la absorción de glucosa a través del epitelio intestinal se da en cuestión de minutos y revierte dicho estado.

## Profilaxis antibiótica

Los pacientes con diabetes pobremente controlada ( $> 230$  mg/dL), tienen un alto riesgo de desarrollar infecciones y pueden llegar a requerir profilaxis antibiótica, cuando son sometidos a cualquier intervención quirúrgica bucal, además puede ayudar al proceso de cicatrización de heridas, dado que en ellos ésta capacidad se encuentra disminuida. Las infecciones orales deben tener un estrecho monitoreo por parte del odontólogo. En los casos de una pobre respuesta con el antibiótico inicial, el odontólogo puede seleccionar un antibiótico más efectivo y de mayor espectro, de preferencia sustentado en una prueba de sensibilidad bacteriana. Una conducta recomendable es la administración de antibióticos a través de una vía parenteral (intramuscular o intravenosa), con el objetivo de alcanzar concentraciones séricas más altas y estables. Ya que una administración enteral (oral) consigue concentraciones séricas bajas con una biodisponibilidad tan reducida como del 20% de la cantidad inicial administrada. Si aunado a ello recordamos que la microvasculatura dañada por la glucosilación puede estar afectando la difusión de los nutrientes a nivel periodontal, también



la difusión de fármacos a nivel tisular se ve afectada, por ello repetimos, es recomendable una administración parenteral.

### **Manejo y prevención de las complicaciones, manifestaciones secundarias y enfermedades asociadas a la diabetes**

El manejo y prevención de las complicaciones, manifestaciones secundarias y enfermedades asociadas se resume en la Tabla 20-3. La complicación más común que puede ocurrir en el consultorio dental debido a la terapia para la diabetes es un episodio de hipoglucemia. Si la insulina o las drogas hipoglucemiantes orales exceden las necesidades fisiológicas, el paciente puede experimentar una depleción severa en sus niveles de glucosa sérica, el riesgo máximo es durante la actividad pico de la insulina. Los signos y síntomas iniciales incluyen cambios de humor, pérdida del nivel de alerta, hambre y debilidad, a estos pueden continuar: sudoración, incoherencia y taquicardia, si el estado hipoglucémico continua sin ser tratado, las posibles consecuencias incluyen: inconsciencia, hipotensión, hipotermia, convulsiones, coma e incluso la muerte. Si el odontólogo sospecha que el paciente está experimentando un episodio de hipoglucemia, se debe concluir inmediatamente el tratamiento dental o quirúrgico y administrar 15 gr de carbohidratos orales de acción rápida (azúcar, un dulce, un refresco, solución glucosada o un jugo de fruta embotellada); se debe hacer notar que los inhibidores de la  $\alpha$  - glucosidasa previenen la hidrólisis de la sucrosa en fructosa y después en glucosa, por lo que en pacientes que estén tomando este fármaco, deberán ser tratados con una fuente directa de glucosa, inmediatamente después de la administración el odontólogo debe medir los niveles de glucosa, para confirmar

la sospecha de un estado hipoglucémico y evaluar si el individuo requiere otra dosis de glucosa. Si el paciente es incapaz de deglutir o ha perdido la conciencia, el odontólogo debe solicitar ayuda médica de inmediato, en estos casos se debe administrar de forma intravenosa 25 -30 mL de una solución de dextrosa al 50%, o un miligramo de glucágon, este último también se puede aplicar de forma subcutánea o intramuscular. Un estado de hiperglucemia severa sólo se alcanza de forma prolongada, por lo que el riesgo de una crisis hiperglucémica en el consultorio dental es muy poco probable; la cetoacidosis puede desarrollar náusea, vómito, dolor abdominal y aliento cetónico, el manejo definitivo de la hiperglucemia requiere la intervención médica y la administración de insulina. Sin embargo, puede ser difícil diferenciar simplemente con los síntomas entre un estado hiperglucémico y uno hipoglucémico, por lo que el dentista debe administrar una fuente de carbohidrato en aquel paciente que presumiblemente ha desarrollado un cuadro de estado hipoglucémico, si el paciente se encuentra en un estado hiperglucémico las cantidades de glucosa adicional son mínimas y no causan daño alguno. El odontólogo debe medir los niveles de glucosa sérica inmediatamente después de la administración del tratamiento. Los salicilatos aumentan la secreción de insulina y también la sensibilidad de los tejidos por ésta, y pueden potenciar el efecto de las sulfonilureas, con lo que resulta un estado de hipoglucemia, por lo que la aspirina o compuestos que la contengan deben ser evitados en pacientes con diabetes.

### **Comunicación entre profesionales**

Una buena comunicación entre odontólogo y médico es la piedra angular para un tratamiento completo y correcto en este tipo de pacientes, la comunicación debe ser

bidireccional: el médico debe reconocer que existen manifestaciones bucales de esta enfermedad y que apoyándose en el manejo de las mismas por parte del odontólogo, puede concretar un plan terapéutico mucho más ambicioso y efectivo, que simplemente abordar el tratamiento de una forma aislada. Por su parte el odontólogo debe actualizarse sobre el control de ésta enfermedad y conocer los aspectos relacionados a su diagnóstico, monitoreo y tratamiento, siempre considerar a las manifestaciones bucales como parte de un espectro sistémico de la enfermedad, y que su colaboración y apoyo con el médico fortalecerán el manejo integral de este tipo de pacientes.

**Tabla 20-3. Manejo y prevención de las complicaciones, manifestaciones secundarias y enfermedades de cavidad bucal asociadas a la diabetes.**

Complicación, manifestación secundaria o enfermedad asociada	Medidas preventivas o de tratamiento
Hipoglucemia	Historia médica completa, comunicación con su médico e información acerca de sus medicamentos hipoglucemiantes. Monitoreo de glucosa en sangre e ingesta normal de alimentos antes de su cita, preferentemente tratarlo en horarios matutinos. Evitar tratarlo en los periodos de la actividad pico de insulina Reconocimiento de signos y síntomas de un estado hipoglucémico y administrar una fuente de glucosa
Hiperglucemia	Monitoreo de glucosa en sangre, si las características no permiten identificar un estado hiperglucémico de uno hipoglucémico, se puede administrar una pequeña dosis de glucosa (el riesgo es mínimo) Identificación de aliento cetónico Remisión con su médico, para manejo de su enfermedad
Infección aguda y probable infección postquirúrgica	Terapia antibiótica postoperatoria, evitar fumar, seguimiento estrecho, higiene bucal.
Periodontitis y gingivitis	Evaluación de los factores de riesgo independientes a la diabetes Evaluación radiográfica del estado periodontal Terapia periodontal local y control de su estado hiperglucémico Seguimiento y reforzamiento de fase 1 periodontal Concientizar al paciente de su susceptibilidad a desarrollar enfermedades periodontales e inculcar interés por su enfermedad y el estado que guarda
Retardo en cicatrización de heridas	Evitar fumar, higiene bucal, control del estado glucémico
Disfunción salival y xerostomía	Hidratación continua, empleo de sialogogos, empleo de saliva artificial, fármacos que estimulan la secreción glandular (p. ej. Pilocarpina), higiene bucal continua, limpieza intensa de prótesis dentales, restricción de cafeína y alcohol
Síndrome de boca ardorosa	Evaluación de índices hormonales, factores psicológicos, candidiasis subclínica. Hidratación continua, evaluación en el empleo de desensibilizantes (capsaicina), clonazepam, o sustancia placebo, control del estado glucémico. Valoración psicológica

Candidiasis	Evaluación del flujo salival, hidratación continua, empleo de antimicóticos tópicos (nistatina) durante dos semanas, limpieza intensa de prótesis dentales o sustitución, evaluar otros estados de compromiso inmune sistémicos (anemia, cáncer, transplantes), antimicóticos sistémicos si no hay respuesta a la terapia tópica
Caries radicular cervical	Evaluación del índice de placa dentobacteriana, evaluación del flujo salival, hidratación continua, higiene bucal intensa, control del estado hiperglucémico, control de dieta calorigénica, empleo de fluoruros sobre superficie desmineralizada, restauración inmediata.
Liquen plano y reacciones liquenoides	Registro de medicamentos hipoglucemiantes y su posible efecto colateral en la producción de reacciones liquenoides. Corroborar diagnóstico de liquen plano con estudio histopatológico, de ser posible inmunofluorescencia. Empleo de corticoesteroides tópicos
Alteraciones de sabor y disestesias neurosensoriales	Evaluación del estado general del paciente y la presencia de otras neuropatías periféricas, estimulación gustativa (alimentos ácidos, dulces, agrios), control de su estado glucémico
Sialoadenosis	Evaluación de flujo salival, hidratación constante, control metabólico de su enfermedad, consideraciones estéticas del paciente

## Bibliografía

- Akpan, A.; Morgan, R. Oral Candidiasis. *Postgraduate Medical Journal*. 2002, 78, 455-459.
- Armitage, G.C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals Periodontology* 1999, 4, 1-6.
- Botero, J.E.; Yepes, F.L.; Roldán, N.; Castrillón, C.A.; Hincapie, J.P.; Ochoa, S.P.; Ospina, C.A.; Becerra, M.A.; Jaramillo, A.; Gutierrez, S.J.; Contreras, A. Tooth and periodontal clinical attachment loss are associated with hyperglycemia in patients with diabetes. *J Periodontol* 2012, 83, 1245-1250.
- Collin, H.L.; Uusitupa, M.; Niskanen, L.; Koivisto, A.M.; Markkanen, H.; Meurman, J.K. Caries in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1988, 85, 680-685.
- Committee on Research, Science and Therapy. American Academy of Periodontology. Position Paper. Diabetes and Periodontal Disease. *J Periodontol* 2000, 71, 664-678.
- Conapo. *Proyecciones de la Población de México 2005-2050*. México, 2006 p. 19-24.
- Cutler, C.W.; Machen, R.L.; Jotwani, R.; Iacopino, A.M. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hiperlipidemia. *J Periodontol* 1999, 70, 1313-1321.
- Cutler, C.W.; Shinedling, E.A.; Nunn, M.; Jotwani, R.; Kim, B.O.; Nares, S.; Iacopino, A.M. Association between periodontitis and hiperlipidemia: Cause or effect?. *J Periodontol* 1999, 70, 1429-1434.
- Dorko, E.; Baranová, Z.; Jenča, A.; Kizek, P.; Pilipčinec, E.; Tkáčikova, L. Diabetes mellitus and candidiasis. *Folia Microbiologica*. 2005, 50, 255-261.

- Franco Do Amaral, F.M.; Ramos, P.G.A.; Ferreira, S.R.G. Study on the frequency of caries and associated factors in type 1 diabetes mellitus. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2006, 50, 515-522.
- Hintao, J.; Teanpaisan, R.; Chongsuvivatwong, V.; Dahlen, G.; Rattarasarn, C. Root surface and coronal caries in adults with type 2 diabetes mellitus. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 2007, 35, 302-309.
- Iacopino, A.M.; Cutler, C.W. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: Recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol* 2000, 71, 1375-1384.
- Kapp, J.M.; Boren, S.A.; Yun, S.; LeMaster, J. Diabetes and loss tooth in a national sample of dentate adults reporting annual dental visits. *Preventing Chronic Disease. Public Health Research, Practice, and Policy*. 2007, 4, 1-8.
- Kumar, B.V.; Padshetty N.S.; Bai, K.Y.; Rao, M.S. Prevalence of *Candida* in the oral cavity of diabetic subjects. *Journal of the Association of Physicians of India* 2005, 53, 599-602.
- Kuri, P.; Vargas, M.; Zárate, M.; Juárez, P. La diabetes en México. *Investigación y Desarrollo, CienSalud*. Junio. Sustraído de la dirección URL: <http://www.invdes.com.mx/anteriores/Junio2001/html/diabem.html> (acceso: febrero 2008)
- Lalla, R.V.; D'Ambrosio, J.A. Dental Management considerations for the patient with diabetes mellitus. *Journal of the American dental Association*. 2001, 132, 1425-1432.
- Löe, H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus". *Diabetes Care* 1993, 16, 329-334.
- Manfredi, M.; McCullough, M.J.; Polonelli, L.; Conti, S.; Al-Karaawi, Z.M.; Vescovi, P.; Porter, S.R. In vitro antifungal susceptibility to six antifungal agents of 229 *Candida* isolates from patients with diabetes mellitus. *Oral Microbiology and Immunology* 2006, 21, 177-182.
- Manouchehr-Pour, M.; Spagnuolo, P.J.; Rodman, H.M.; Bissada, N.F. Impaired neutrophil chemotaxis in diabetics patients with severe periodontitis. *Journal of Dental Research*. 1981, 60, 729-730.
- Mariotti, A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Annals of Periodontology* 1999, 4, 7-19.
- Marotta, P.S.; Fontes, T.V.; Armada, L.; Lima, K.C.; Rôças I.N.; Siqueira, J.F. () Type 2 Diabetes Mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *J Endodon* 2012, 38, 297-300.
- Meurman, J.H.; Hämäläinen, P. Oral health and morbidity—implications of oral infections on the elderly. *Gerodontology*. 2006, 23, 3-16.
- Moore, P.A.; Zgibor, J.C.; Dasanayake, A.P. Diabetes. A growing epidemic of all ages. *Journal of the American Dental Association*. 2003, 134, 11S-15S.
- Olaiz, G.; Rojas, R.; Barquera, S.; Shamah, T.; Aguilar, C.; Cravioto, P.; López, P.; Hernández, M.; Tapia, R.; Sepúlveda, J. *Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos*. Instituto Nacional de Salud Pública, México, 2003, p. 93-103.
- Reuterving, O.C.; Hägg, E.; Gustafson, G.T. Root surface caries and periodontal disease in long-term alloxan diabetic

- rats. *Journal of Dental Research* 1986, 65, 689-694.
- Robertson, C.; Drexler, A.J.; Vernillo, A.T. Update on diabetes diagnosis and management. *Journal of the American Dental Association* 2003, 134, 16S-23S.
- Ryan, ME.; Carnu, O.; Kamer, A. The influence of diabetes on periodontal tissues. *Journal of the American Dental Association* 2003, 134, 34S-40S.
- Scardina, GA.; Cacioppo, A.; Messina, P.; Periodontal microcirculation in diabetics: An *in-vivo* non-invasive analysis by means of videocapillaroscopy. *Medical Science Monitor* 2012, 18, CR58-65.
- Schmidt, A.M.; Yan, S.D.; Wautier, J.L.; Stern, D. Activation of receptor for advanced glycation end products. A mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circulation Research*. 1999, 84, 489-497.
- Segura-Egea, J.J.; Castellanos-Cosano, L.; Machuca, G.; López-López, J.; Martín-González, J.; Velasco-Ortega, E.; Sánchez-Domínguez, B.; López-Frías, F.J. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2012, 17, e351-e361.
- Seppälä, B.; Sorsa, T.; Ainamo, J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. *J Periodontol* 1997, 68, 1237-1245.
- Ship, J.A. Diabetes and oral health. An Overview. *Journal of the American Dental Association* 2003, 134, 4S-10S.
- Ship, J.A.; Vissink, A.; Challacombe, S.J. Use of prophylactic antifungals in the immunocompromised host". *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*. 2007, 103, S6.e1-S6.e14.
- Soskolne, W.A.; Klinger, A. The relationship between periodontal disease and diabetes: an overview. *Annals of Periodontology* 2001, 6, 91-98.
- Takasawa, H.; Takahashi, Y.; Abe, M.; Osame, K.; Watanabe, S.; Hisatake, T.; Yasuda, K.; Kaburagi, Y.; Kajio, H.; Noda, M. An elderly case of type 2 diabetes which developed in association with oral and esophageal candidiasis. *Internal Medicine* 2007, 46, 387-390.
- Taylor, G.W. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Annals of Periodontology* 2001, 6, 99-112.
- Taylor, G.W. The effects of periodontal treatment on diabetes. *Journal of the American Dental Association*. 2003, 134, 41S-48S.
- U.S. Department of Health and Human Services. CDC. Levels of Diabetes-related preventive-care practices – United States, 1997-1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 27. CDC 2000, 49, 954-8.
- Vernillo, A.T. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *Journal of the American Dental Association*. 2003, 134, 24S-33S.

---

## Beneficios del ejercicio en el tratamiento de la diabetes

---

Eli Mireya SANDOVAL GALLEGOS

**L**A DIABETES es una enfermedad no transmisible común, siendo esta una de las principales causas de mortalidad entre la población que no llevan un tratamiento oportuno o inclusive no detectan oportunamente la enfermedad, que lleva a alteraciones que lamentablemente son irreversibles y por tanto provocando un detrimento importante sobre la calidad de vida para el paciente.

El control metabólico de la diabetes tiene como objetivo normalizar glucemia, mejorar los síntomas derivados de la enfermedad, además de evitar o eliminar la aparición o al menos retrasar el desarrollo de sus complicaciones.

Para lograr mejorar las alteraciones que se desarrollan en la población con diabetes, dentro del tratamiento debe ser contemplado el ejercicio ya que estudios refieren desde hace más de 30 años que los beneficios para la salud se asocian con la práctica continua de ejercicio, sin embargo, actualmente datos científicos determinan que el ejercicio que se realice para aportar un beneficio, no necesariamente tiene que ser vigoroso, demostrando entonces que con sólo 30 minutos diarios de ejercicio

físico de intensidad moderada, cada día proporcionan importantes beneficios para la salud. Concluyendo que aunque mínima sea la intensidad del ejercicio, pero frecuente éste puede ayudar a mejorar, reducir o eliminar el riesgo crónico que se desarrolla en los pacientes diabéticos.

Es importante saber que antes de realizar una actividad más vigorosa además de la caminata, es importante que el paciente deba ser evaluado, para estar en posibilidad de indicarle el mejor ejercicio, que evite causarle peligro alguno y prescribir la duración, frecuencia e intensidad necesarias para lograr los objetivos del tratamiento.

### **Introducción**

La diabetes es una enfermedad no transmisible que con el paso del tiempo tiene grandes complicaciones, incluso irreversible deteriorando la calidad de vida del paciente cuando éste no lleva un adecuado tratamiento. En dicho tratamiento es importante que el paciente integre a su vida cotidiana el ejercicio físico,



siempre y cuando sea prescripto de acuerdo con la necesidad de cada paciente, para evitar causarle un daño mayor al que presenta

### **Ejercicio y metabolismo en el paciente diabético**

Durante el ejercicio físico uno de los tejidos que se utilizan son los músculos, los cuales requieren durante el ejercicio físico energía, que procede principalmente de la glucosa (sangre, glucógeno hepático y glucógeno muscular) y los ácidos grasos libres (tejido celular subcutáneo). Cuando se comienza a hacer ejercicio la fuente de energía que se utiliza es la glucosa, proveniente de la sangre y el glucógeno del hígado. Después de 15 minutos en ejercicio se requiere del uso de glucosa que se obtiene del glucógeno muscular, al prologar el ejercicio por más de 30 min., se utilizan los ácidos grasos libres generando la lipólisis. Durante el ejercicio las concentraciones plasmáticas de insulina disminuyen, al tiempo que aumentan las de glucagón y otras hormonas contrarreguladoras (adrenalina), lo que permite una mayor producción de glucosa que contrarresta la mayor utilización periférica de la misma. Esta glucosa se utiliza con el esfuerzo muscular, por lo que el músculo necesita recibir más oxígeno y nutrientes, implicando que las arterias se dilaten y que llegue también más insulina, aumentando el ingreso de la glucosa en el músculo y el tejido adiposo (tejido insulino dependiente que necesitan de insulina, para poder incorporar glucosa plasmática en su interior y producir energía). Por lo que el ejercicio que realizan los pacientes diabéticos produce un aumento de la captación de glucosa por el músculo, que provoca una disminución de la glucemia, además de aumentar el número

de receptores de insulina y la sensibilidad a esta hormona (*Tabla 21-1*).

En los pacientes diabéticos tipo 1, se debe tener en cuenta que la concentración de insulina se mantiene constante debido a su administración exógena, al tiempo que se inhibe la producción hepática de la glucosa y neutraliza la acción de las hormonas contrarreguladoras. En estas circunstancias la producción de la glucosa en el diabético, no logra igualar la utilización periférica y la cifra de la glucemia desciende, por lo que es probable que aparezca una hipoglucemia en los pacientes con diabetes tipo I, que tienen deficiencia de glucagón, lo que se sugiere que se realice una planificación de sus actividades físicas.

En la diabetes tipo 2 no se observa una hipoglucemia con el ejercicio, pero sin embargo sí se obtiene un mejor control de glucemia, siempre y cuando el ejercicio se realice con intervalos regulares. En teoría puede ser posible que cuando se efectuó el ejercicio realizado a partir de 30 a 120 minutos después de haber realizado alguna comida, logre un detrimento de la glucosa postprandial logrando un beneficio para el paciente.

El metabolismo del paciente diabético dependerá de la insulina disponible, el grado de control de la diabetes y el estado de hidratación. Por lo que es importante este control, ya que con un mal monitoreo de glucosa en sangre, se presenta una elevada concentración, además de que se presenta una falta de insulina que impide que la glucosa sea utilizada. Si el paciente logra un buen control, se logra que se utilice como primera fuente de energía a la glucosa, para que después sean utilizados los ácidos grasos y se pueda tolerar el ejercicio, igual de bien que en una persona sin diabetes.

**Tabla 21-1. Guía para el ejercicio en el paciente diabético**

Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejercitarse después de los alimentos, no antes.</li> <li>• Revisar la glucemia antes y después del ejercicio.</li> <li>• Incrementar la ingestión de alimentos antes del entrenamiento.</li> <li>• Puede requerirse un ajuste de insulina.</li> <li>• No practicar ningún ejercicio si la glucemia es mayor a 250 mg/dL.</li> <li>• Aplicar la insulina en un grupo muscular que no se emplee durante un entrenamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incrementar poco a poco la intensidad del entrenamiento.</li> <li>• Planear sesiones de ejercicio por lo menos 4 veces a la semana.</li> <li>• Preferir actividades de bajo impacto para evitar daños a estructura ósea.</li> <li>• Incluir dentro del entrenamiento actividades que desarrollen la flexibilidad y el estiramiento.</li> <li>• Evitar ejercicio extenuante y levantamientos de peso de alta intensidad.</li> </ul>

Adaptado de: University of Wisconsin Hospitals and Clinics Authority Board 2003

### **Efectos benéficos y adversos del ejercicio físico en pacientes con diabetes**

Para tener un buen control en el tratamiento de la diabetes es importante considerar a 3 pilares fundamentales: tratamiento farmacológico, dieta y ejercicio, cuya interacción permite llevar efectos benéficos. Del tratamiento físico los beneficios son los siguientes:

#### **Diabetes tipo 1**

El ejercicio físico en el paciente con diabetes tipo 1, afecta las respuestas hormonales fisiológicas por medio de la liberación de combustibles o por el déficit en la respuesta del glucagón o la adrenalina. Los valores de insulina durante el esfuerzo, no están regulados por el páncreas o al menos no adecuadamente como lo están en el individuo sano y pueden permanecer elevados o incrementados durante el esfuerzo, lo que puede generar una situación de hipoglucemia, que puede reducir o entorpecer el rendimiento físico.

Los cambios en la homeostasis de la glucosa en personas diabéticas son bastante complejos y dependen de diversos factores

como el grado de insulinización, el control metabólico previo, la presencia o la ausencia de neuropatía diabéticas y la ingesta reciente de alimentos. Los pacientes en estado de deficiencia crónica de insulina de grado moderado, tienen disminuidos los depósitos de glucógeno hepático y en menor grado, los del músculo esquelético por lo que agotan antes esos almacenes, durante el esfuerzo, y por tanto, presentarán menor capacidad de respuesta a los requerimientos aeróbicos. Después de 40 min de ejercicio pueden alcanzar un perfil metabólico similar al de las personas no diabéticas, que llevan 4 horas de ejercicio.

Dentro de las actividades que pueden realizar los pacientes con diabetes tipo 1, están las recreativas o incluso las competitivas, siempre y cuando no tengan o presenten complicaciones y exista un buen control metabólico, por lo que es necesario ajustar el tratamiento farmacológico y un plan de alimentación para que el paciente lleve a cabo una participación segura a la hora de realizar ejercicio físico.

Si cuando el paciente realiza ejercicio, presenta hipoglucemia es necesario que el paciente tenga de conocimiento su propio autocontrol, sugiriendo lo siguiente:

- Control metabólico ante del ejercicio: es importante que antes de realizar el ejercicio físico en ayunas, el paciente deba monitorear su niveles de glucemia, si presenta 250 mg/dL y si hay cetosis no debe realizar ejercicio. Si el paciente tiene niveles de glucemia que superan los 300 mg/dL y no hay cetosis se sugiere una práctica de ejercicio con precaución, si el paciente en el automonitoreo observa un nivel de glucemia de 100 mg/dL se recomienda consumir hidratos de carbono.
- Es necesario controlar los valores de glucemia antes y después del ejercicio e identificar cuando es necesario cambiar la dosis de insulina o la ingesta de alimento y que el paciente aprenda la respuesta glucémica, a las diferentes condiciones de ejercicio.
- Consumir hidratos de carbono adicionales para evitar la hipoglucemia, durante y después del ejercicio.

## **Diabetes tipo 2**

El ejercicio físico es una de las principales terapias que disminuyen los valores de glucosa en los pacientes con diabetes tipo 2, esto se da por la acción sinérgica con los tejidos sensibles a la insulina. La secreción anormal de insulina y la resistencia periférica a la insulina, son los factores primarios que intervienen sobre los efectos agudos de la actividad física en la respuesta metabólica de este tipo de pacientes. Además, la distribución del oxígeno en los tejidos periféricos de los individuos con diabetes tipo 2, puede mejorar al realizar algún tipo de ejercicio. La capacidad funcional de las personas con diabetes tipo 2, normalmente es menor que la de los sujetos de la misma edad no diabéticos. En resumen, la práctica de

la actividad física cambiará favorablemente la glucemia y la resistencia a la insulina.

## **Valores de glucosa en sangre**

Los individuos con diabetes tipo 2, en su mayoría presentan obesidad, disminuyen los valores de glucosa en sangre después de una sesión de ejercicio moderado. La magnitud de esta disminución está relacionada con la duración y con la intensidad de la actividad física.

La disminución de la glucemia durante la actividad física se atribuye a una atenuación de la producción hepática de glucosa, mientras la utilización de glucosa a nivel muscular incrementa normalmente. La reducida producción de glucosa a nivel hepático puede también incluir un proceso de retroalimentación negativo, asociado con valores constantes de insulina durante el ejercicio y valores de glucosa elevados antes de la actividad.

El ejercicio de ligera a moderada intensidad reduce la glucosa en sangre y éste efecto se mantiene en el periodo posterior al ejercicio. Este tipo de ejercicio se recomienda para disminuir la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2. La respuesta de la glucosa en sangre de los individuos magros con diabetes tipo 2, es muy variable y no es tan predecible como en sus contrapartes con obesidad.

## **Resistencia a la insulina**

La resistencia a la insulina es una anomalía frecuente en el paciente con diabetes tipo 2. La respuesta a la glucosa, regulada por la insulina, ocurre principalmente en el músculo esquelético y está directamente relacionado con la proporción de masa muscular e inversamente asociado con la masa grasa. Algunos estudios demuestran que el ejercicio incrementa la sensibilidad a la insulina a nivel periférico y esplénico en los pacientes con diabetes tipo 2. Esta sensibilidad persiste de 12

a 24 horas después del ejercicio. Sin embargo, la curva de dosis - respuesta de la insulina, no se normaliza por completo en una sesión de ejercicio. Aún no existe un consenso en cuanto a los efectos del ejercicio de alta intensidad sobre la sensibilidad a la insulina en personas con diabetes tipo 2, en algunos estudios se ha encontrado que se mejora, independientemente de la intensidad del ejercicio, mientras que en otros, se determinó que había resistencia a la insulina después de 60 minutos de ejercicio de alta intensidad. Estas diferencias en los hallazgos pueden ser explicados parcialmente con estos razonamientos:

- 1) Los diferentes métodos con los que se evaluó la sensibilidad a la insulina, incluyendo la prueba de glucosa oral o la técnica de clamp de glucosa.
- 2) La intensidad del ejercicio administrado, y/o

3) La heterogeneidad en los pacientes con diabetes tipo 2 y sus respuestas al ejercicio agudo.

El efecto agudo de una sesión de ejercicio se pierde en pocos días. Por esta razón es importante desarrollar el ejercicio de manera regular, a una intensidad de baja a moderada para disminuir la resistencia a la insulina en el diabético tipo 2.

Además de lo anterior se sugiere que los pacientes con diabetes, presenten una valoración médica adecuada y cuidadosa con la finalidad de detectar las posibles complicaciones micro o macro vasculares que pueden empeorar con el ejercicio inadecuado.

Por otro lado si la prescripción de ejercicio físico es la incorrecta y mal cuidada en los pacientes, éstos pueden desarrollar algunas alteraciones (*Tabla 21-2*).

**Tabla 21-2. Adversidades del paciente diabético en el ejercicio**

Alteración	Característica
Hipoglucemia	El descenso de la concentración de glucosa en sangre es el riesgo más importante y frecuente en los diabéticos en tratamiento con insulina o fármacos orales, sobre todo en los que están bien controlados. Puede aparecer durante el ejercicio, después de este o incluso 5 o 6 h mas tarde.
Hiperoglucemia	Tras ejercicio muy vigoroso.
Hiperoglucemia y cetosis	En pacientes con deficiencia de insulina.
Precipitación o agudización	De enfermedades cardiovasculares.
Empeoramiento de complicaciones crónicas.	Retinopatía proliferativa, nefropatía, neuropatía periférica y neuropatía autonómica

Fuente. En Roberto Cano -De La Cuerda *et al.*

## La prescripción del ejercicio

Los pacientes con diabetes que durante su tratamiento farmacológico y dietético, deben considerar la importancia del ejercicio físico, como parte del tratamiento y que antes de iniciar deberá ser evaluado con la finalidad de indicar el ejercicio correcto y no provocar alguna alteración que pueda afectar su salud como: neuropatía autónoma severa, neuropatía periférica severa, retinopatía proliferativa (Tabla 21-3) o que puedan incrementar el riesgo cardiovascular por lo que se le sugiere al paciente, practicar una prueba ergométrica o prueba de esfuerzo para evaluar las respuestas electrocardiográficas del paciente en reposo y durante el esfuerzo. Aquellos pacientes que son sedentarios, se sugiere que antes de iniciar su programa de ejercicio, comiencen con varias sesiones al día de 5 a 10 minutos por día e ir incrementando la duración de éstas poco a poco.

El ejercicio debe seguir una prescripción que indique duración (cuánto tiempo), frecuencia (cuántas veces por semana) e intensidad (cuánto ejercicio) y tipo de ejercicio que se necesitará para alcanzar los objetivos del tratamiento planteados. Todos estos aspectos deben, basarse en el nivel de actividad del paciente, objetivos y edad. Se

presentan algunas recomendaciones:

**Duración.** La duración que se sugiere que el paciente realice ejercicio es como mínimo 15 minutos y máximo de una hora. Se recomienda que 30 minutos diarios de ejercicio físico moderadamente intenso. Si el paciente no realiza ejercicio habitualmente se le sugerirá iniciar con 10 – 20 minutos por sesión e ir incrementado 5 minutos cada quince días hasta completar 30 – 60 min en cada sesión de ejercicio.

Se requieren sesiones de por lo menos 20 minutos para mejorar las capacidades físicas, lo ideal es alcanzar 60 minutos, sobre todo si la pérdida de peso o el control de éste es uno de los objetivos.

**Frecuencia.** Por lo menos tres sesiones a la semana, en días alternos, sin embargo para mantener la euglucemia, lo ideal es una sesión diaria.

**Tipo de ejercicio.** Para iniciar un excelente programa de ejercicio es importante incluir 3 tipos de claves de ejercicio

1. Aeróbico (cardiovascular).
2. Resistencia a la fuerza (entrenamiento resistido).
3. Flexibilidad.

**Tabla 21-3. Tipo de ejercicio recomendado en problemas asociados a la diabetes**

Complicación	Ejercicio recomendado	Ejercicio a evitar
<b>Neuropatía periférica</b>	Natación, ciclismo, Baja resistencia	Ejercicios con tren inferior, trotar, correr, saltar
<b>Nefropatía</b>	Marcha y natación combinadas, Ejercicios con tren superior	Ejercicios violentos y cualquiera que sea demasiado prolongado
<b>Retinopatía</b>	Marcha o ciclismo, ejercicios Con tren inferior	Evitar isométricos y ejercicios con tren superior. Control de presión arterial. Ejercicios bruscos, kárate, fútbol, baloncesto, balonmano, boxeo y los que tengan que realizar posiciones bajas de la cabeza

**Ejercicio aeróbico.** Este tipo de ejercicio se caracteriza por utilizar grandes músculos por un periodo prolongado, los ejercicios son: caminar, correr, nadar, andar en bicicleta y danzas aeróbicas por mencionar algunas y se sugiere realizar la prueba de esfuerzo para evaluar la capacidad aeróbica funcional ( $VO_2\text{max}$ ) y valorar la función cardiaca del paciente (consumo de oxígeno y frecuencia cardiaca), con la final de poder prescribir correctamente el ejercicio físico. *College of Sport Medicine* (ACSM) y la Asociación Americana de Cardiología, refieren que la intensidad mínima durante un entrenamiento para jóvenes y adultos sanos puede ser un 60% de FCM o 50% de  $VO_2\text{max}$ . Es importante tener presente que el ejercicio prescrito para los pacientes diabéticos, requiere que sea de moderada intensidad para observar los beneficios previamente descritos.

Para prescribir el ejercicio, este parámetro se calcula de la siguiente manera, midiendo la frecuencia cardiaca máxima, intensidad que va de un intervalo (60 al 90%) y FCR (50 al 85%  $VO_2\text{max}$ ).

$$FCE = (FCM - FCR) \times ID + FCR$$

FCE = frecuencia cardiaca de entrenamiento.  
 FCM = frecuencia cardiaca máxima.  
 FCR = frecuencia cardiaca en reposo.  
 ID = intensidad de ejercicio deseada.

Ejemplo:

$$\begin{aligned} FCM &= 150 \text{ ppm} \\ FCR &= 70 \text{ pmm} \\ ID &= 60 \% = (0,60) \\ FCE &= (150-70) \times (0,60) + 70 \\ FCE &= 118 \text{ ppm} \end{aligned}$$

Otra forma para determinar el tipo de ejercicio es de la siguiente manera. Existen dos formas sencillas de medir esta variable: la primera es midiendo nuestra frecuencia cardiaca máxima (FCM) y determinar del 60 al 90% de ésta, para reconocer que nos ubicamos en la intensidad adecuada o entre el intervalo 50 - 85% del  $VO_2\text{max}$  o de la FC de reserva.

Para calcular la frecuencia cardiaca máxima, se realiza el siguiente cálculo:

$$FCM = 220 - \text{edad}$$

Posteriormente, se multiplica por el 60% o el 80% dependiendo la intensidad deseada y este será el intervalo, en el que deberá estar fluctuando nuestra frecuencia cardiaca.

Por ejemplo, Luis es un hombre de 37 años, su FCM se calcula así:

$$FCM = 220 - 37 = 183$$

Para obtener la intensidad que se desea se deberá multiplicar por el 60% o por el 80%.  
 $183 \times 60\%$  (o por 0.6) = 110 y  $183 \times 80\%$  (o por 0.8) = 146

La frecuencia cardiaca de Sara deberá fluctuar entre 110 y 146 pulsaciones por minuto para poder determinar que se encuentra dentro del intervalo de la intensidad deseada.

La segunda manera para determinar la intensidad del ejercicio es empleando la escala de percepción al esfuerzo (escala de Borg) la cual cuantifica el intervalo de fatiga percibida (*Tabla 21-4*). El intervalo recomendado para trabajar de manera óptima, es de un mínimo de 12 y un máximo de 16. Trabajar por debajo de este índice puede que no sobrecargue lo suficiente, el sistema para causar un cambio significativo en el rendimiento. La recomendación para el paciente con diabetes es fluctuar entre “poco ligero” y “un poco pesado”.



**Resistencia a la fuerza** (entrenamiento resistido). La determinación de este tipo de ejercicio es importante debido a que tiene como objetivo, el incremento de la masa muscular, la resistencia y flexibilidad, por lo que se sugiere que este implementado en el programa de ejercicio de resistencia de los diferentes músculos en el paciente. Se sugiere que el ejercicio se desarrolle, a partir de 3 series de 10 repeticiones por serie.

**Flexibilidad.** De acuerdo con investigación aún no se ha encontrado la utilidad de incluir la flexibilidad como uno de los puntos importante para la prescripción de ejercicio, sin embargo estos pueden tener algún efecto benéfico.

### Alimentación en el paciente diabético con prescripción de ejercicio

Si bien se sabe que dentro del tratamiento de los pacientes con diabetes además del ejercicio, se debe tener en cuenta la alimentación un punto

importante el cual estará relacionado con la glucosa en sangre que presenta el paciente para indicar la cantidad de alimento a tomar, de acuerdo al nivel y el tipo de ejercicio (Tabla 21-5).

## Conclusiones

En el tratamiento del paciente diabético es importante indicar que la implementación de ejercicio ayudará a mejorar sus niveles de glucosa y con ello la disminución de que desarrolle algún evento adverso que ponga en peligro su vida.

Es importante motivar y orientar al paciente y llevar a cabo un seguimiento multidisciplinario para llevar a cabo un mejor control y lograr que el programa de ejercicio logre adoptarlo como parte de su estilo de vida (habito).

**Tabla 21-5. Recomendaciones dietéticas en el paciente diabético con ejercicio físico**

Intensidad	Tipo de ejercicio	Nivel de glucosa	Hidratos de carbono a ingerir
<b>Ligera</b>	Caminar, andar, bicicleta de paseo	≥ 80	No
		< 80	10-15 g/h (una ración de fruta o pan)
<b>Moderada</b>	Trote, tenis, ciclismo, golf	>250	No realizar ejercicio
		180-250	No
		80-179	10-15 g /h (10-15 g de carbohidratos= una ración de fruta o pan) Inicio 25-50 g (1/2-1 bocadillo de carne con un vaso de leche), después 10-15 g/h (una ración de fruta o pan)
<b>Intensa</b>	Fútbol, hockey, esquí, baloncesto, natación	≤80	10-15 g/h (una ración de fruta o pan)
		> 250	Ningún ejercicio
		180-250	10-15 g/h ( una ración de fruta o pan)
		80-179	25-50 g/h (1/2-1 bocadillo de carne con un vaso de leche)
		≤ 80	Inicio: 50 g

Fuente: En. M. R. Pérez Fernández 2002

## Bibliografía

- American College of Sports Medicine. Position stand: Physical activity, physical fitness, and hypertension. *Med Sic Sports Exerc.* **1993**, 25, i–x.
- American Diabetes Association. *Medical Management of Type 2 Diabetes*, 4ª ed., Alexandria, V.A., 1998.
- American Diabetes Association. Implications of the diabetes control and complications trial (position statement). *Diabetes Care* **1999**, 22, S24–S31.
- Blair, S.N.; Kohl, H.W.; Gordon, N.F.; Paffenbarger, R.S. () “How much physical activity is good for health? *Ann Rev Public Health.* **1992**, 13, 99–126.
- Cano-DeLaCuerda R., Águila-Maturana A.M.; Miangolarra-Page J.C. Efectividad de los programas de ejercicio físico en los pacientes con diabetes mellitus. *Med Clin(Barc)* **2009**, 132, pp.188–194.
- Centers For Disease Control And Prevention & American College Of Sports Medicine. Summary statement: workshop on physical activity and public health. *Sports Med Bull.* **1993**, 28, 7.
- Department Of Health And Human Services U.S. *Physical activity and health: a report of the Surgeon General.* Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic University Of Wisconsin. Hospitals and Clinics Authority Board. 2003.
- Domínguez L.G., Arellano G., Efectos del ejercicio aeróbico submáximo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad o sobrepeso. *Medigrafic.* **2004**, 2, pp. 227-233
- Fletcher, G.F.; Blair, S.N.; Blumenthal, J.; Caspersen, C.; Chaitman, B.; Epstein, S. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. *Circulation* **1992**, 86, 340–344.
- Galbo, H. *Hormonal and Metabolic Adaptation to Exercise.* New York: Thieme-Stratton, 1983, pp. 30–39, 69–86.
- Gómez R., Monteiro H, Cossio-Bolaños M. A., Fama-Cortez D. Zanesco A. El ejercicio físico y su prescripción en pacientes con enfermedades crónicas degenerativas. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* **2010**, 27, pp. 379-86.
- Marván, L.; Pérez, AB.; Palacios, B. *Sistema Mexicano de Equivalentes.*, 2ª ed., Fomento de nutrición y salud, A.C.: México, 2005.
- Pérez Ma.R., Nóvoa B. Therapeutic exercise in diabetes. *Fisioterapia* **2000**, 2, 12-22.
- Rogers, M.A.; Yamamoto, C.; King, D.S.; Hagberg, J.M.; Ehsani, A.A.; Holloszy, V. Improvement in glucose tolerance after 1 wk of exercise in patients with mild NIDDM. *Diabetes Care* **1988**, 11, 613–618.
- Saltin, B.; Lindgarde, F.; Houston, M.; Jorlin, R.; Hygaard, E.; Gad, Y. Physical training and glucose tolerance in middleaged men with chemical diabetes. *Diabetes* **1979**, 28, 30–32.
- Schneider, S.H.; Amorosa, L.F.; Khachaturian, A.K.; Ruderman, N.B. Studies on the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetología* **1984**, 26, 325–360.
- Trovati, M.; Carta, Q.; Cavalot, F.; Vitali, S.; Banaudi, C.; Luchina, P.G.; Fiocchi, F.; Emanuelli, G.; Lenti, G. Influence

of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients.

*Diabetes Care*. **1984**, 7, 416–420.

Wood R.J.; O'Neill E.C. Resistance Training in Type II Diabetes Mellitus: Impact on Areas of Metabolic Dysfunction in Skeletal Muscle and Potential Impact on Bone. *Journal of Nutrition and Metabolism*. **2012**, Article ID 268197, pp 1-13.

---

## Papel de la medicina tradicional en el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas: efecto hipoglucemiante de las hojas del árbol de neem (*azadirachta indica*) en un modelo de diabetes en ratón

---

Tomas A. FREGOSO AGUILAR

Jorge A. MENDOZA PÉREZ

Javier PERALTA CRUZ

Francisco DIAZ CEDILLO

Rafael HERRERA BUCIO

**E**L PRESENTE capítulo tiene como fin dar un panorama de lo que ha sido en los últimos años, la tendencia de los estudios en plantas y hierbas que anteriormente eran utilizadas en la herbolaria o medicina tradicional y que ahora son la esperanza para obtener compuestos químicos de origen natural, de fácil acceso y capaces de cubrir la demanda de cuidado a la salud que las poblaciones requieren, a un costo más accesible. Estos nuevos principios activos deben ser estudiados, aislados, clasificados y comprendidos en sus mecanismos de acción. Sin embargo, a pesar de los grandes esfuerzos realizados, aún queda mucho camino por recorrer para poder conocer si los efectos de todos los compuestos hasta ahora reportados, son realmente terapéuticos, son tóxicos o simplemente son sólo un producto

de las creencias populares. Esta necesidad de alcanzar un alto nivel de conocimiento de estos fitofármacos, tiene la finalidad de poder ayudar al sector salud a enfrentar la gran demanda de nuevos medicamentos que están siendo requeridos para dar tratamiento a la enfermedad que actualmente más impacta a nivel global: la diabetes. Padecimiento que afecta a un gran número de personas, de todas las edades, en la población en México y que se incrementa día con día como consecuencia de múltiples factores que inducen su desarrollo y que van desde una fuerte predisposición genética hasta las condiciones generales de la vida moderna; lo que ha llevado a que el costo del tratamiento bajo los conceptos de la medicina convencional sea muy elevado y por lo cual, las sustancias con actividad hipoglucemiante provenientes de plantas

y hierbas, pueden ser un recurso altamente benéfico para poder brindar a la población que la padece, un tratamiento seguro y eficaz.

### **Generalidades de la diabetes**

La *diabetes* es una enfermedad endócrina multifactorial, causada por un descontrol nutricional y metabólico, resultado del aumento de glucosa en sangre debido a la incapacidad metabólica para mantener los niveles de glucosa adecuados y como consecuencia produce daños a varios órganos y tejidos.

De acuerdo al enfoque clínico, la *diabetes* es un síndrome metabólico, caracterizado porque hay una insuficiente producción de insulina a cargo del páncreas, lo que da lugar a una anómala utilización de los azúcares en el organismo, ocasionando profundas alteraciones anatómicas, estructurales y funcionales.

La organización mundial de la salud (OMS) calcula que el número de personas diabéticas en el mundo es de 171 millones de diabéticos y la mayoría viven en países en vías de desarrollo como el nuestro. Es en México donde la diabetes es la primera causa de mortalidad y morbilidad, lo cual hace que este padecimiento se convierta en una amenaza social, que de no ser atendida en tiempo y forma seguirá causando enormes problemas a la operación de los servicios de la Secretaría de Salud y las instituciones que conforman el sector salud. Por este motivo se ha puesto en marcha una política integral para frenar el avance de esta enfermedad, con lo que se pretende reducir en un 20 por ciento el número de los fallecimientos y con ello evitar más de dos mil 500 defunciones anuales entre 2008 y 2010. Actualmente en nuestro país hay más de 10 millones de diabéticos y sólo el 20% están siendo controlados correctamente,

el restante 80% lleva un control inadecuado aun cuando recibe atención en alguna institución pública. Su prevalencia es de 8.3% en varones y 9.1% en mujeres y estos valores tienden a incrementarse con la edad de las personas. Ante esta situación, se requiere urgentemente renovación de los servicios de atención, que mejoren el control del paciente diabético y de otras enfermedades crónicas, adherencia a tratamientos, capacitación de médicos, participación de organismos civiles y acción coordinada con todas las instancias de salud para estandarizar los criterios de atención. La diabetes es la enfermedad con mayor impacto negativo en la salud de la población y la economía de las naciones, por el costo de su atención y sus efectos en la productividad y competitividad. En México ocasiona 67 mil defunciones anuales y una tasa de mortalidad mayor al 3%; de continuar esta velocidad, en 2012 morirán casi 100 mil mexicanos por esta causa. Esta cantidad de enfermos ocasiona una saturación de servicios, derivado del tratamiento de la enfermedad y sus complicaciones, al ser la principal causa de ceguera, insuficiencia renal y pérdida de extremidades por amputación. Los factores responsables de su desarrollo están relacionados con hipertensión, hipercolesterolemia, hiperglucemia, mala nutrición, obesidad, sedentarismo y consumo de tabaco. La atención de este problema, se estableció en el Programa Nacional de Salud 2007 - 2012, mediante una estrategia que se basa en la promoción de cambios en la cultura de la población mexicana enfocados a la adopción de estilos de vida saludable. Impulsar cambios de actitud en el personal de salud para mejorar la calidad de atención, a fin de hacer un diagnóstico oportuno. Asimismo, que se promueva la adherencia al tratamiento y educación del paciente,

para que esté pendiente del control de su enfermedad. Para ello se establecen nuevas opciones de atención integral en unidades médicas especializadas en enfermedades crónicas y en servicios de atención de diabetes del resto de las instituciones. Se puede confirmar que la diabetes es una epidemia en franco crecimiento, el principal factor para desarrollarla es la predisposición genética y se dispara cuando hay sobrepeso y obesidad, que en conjunto afectan a 70% de los adultos y a casi 30% de los niños, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2006. Actualmente se reconocen 4 tipos de diabetes, la diabetes tipo 1 que es la falla del cuerpo para producir insulina y se desarrolla durante la niñez o la juventud, siendo la incidencia en México de este tipo de enfermedad menor al 1% de la población; la diabetes tipo 2 que es cuando el organismo falla para hacer uso apropiado de la insulina, lo cual se genera por una resistencia a la hormona y se acentúa por malos hábitos alimenticios, falta de actividad física y obesidad. Este otro tipo de diabetes se asociaba principalmente a personas mayores de 40 años pero hoy en día se observa en gente joven e incluso niños; la diabetes gestacional, que por lo general se desarrolla durante el tercer trimestre (semana número 28) del embarazo y se asocia principalmente a mujeres que no llevan un control adecuado en su peso y cuya dieta es rica en grasas, harinas y carbohidratos. El cuarto tipo de diabetes se denomina de tipo específico y resulta de condiciones genéticas específicas, cirugías, uso de drogas, infecciones o como consecuencia colateral de otras enfermedades. El diagnóstico de prediabetes o diabetes se realiza en dos formas relativamente sencillas, mediante una prueba de tolerancia a la glucosa o con una prueba de glucosa en ayuno (esta última la más empleada) si el nivel de glucosa

en ayuno se encuentra entre 100 y 125 mg/dL se considera a la persona pre diabética pero si es igual o superior a 126 mg/dL entonces la persona padece diabetes.

### **Antecedentes históricos**

Para algunos autores, la obra más antigua en México sobre el tema de las plantas medicinales se realizó en 1552 y se conoce con el nombre de *Libro sobre las hierbas medicinales de los indios*. Esta obra se escribió en náhuatl por Martín de la Cruz y luego traducida al latín por Juan Badiano, ambos alumnos del Colegio de la Santa Cruz de Tlatelolco. Es importante mencionar la obra realizada por Francisco Hernández, primer protomédico de las Indias y médico personal de Felipe II. De 1570 a 1576, Hernández recorrió varios estados de la actual República Mexicana y escribió la obra titulada *Historia natural de Nueva España*, donde después de consultar a los indígenas de las diferentes regiones hizo descripciones empíricas de 3,076 plantas útiles en medicina, con su respectiva dosificación y forma de preparación. Desafortunadamente, sólo se tienen identificadas (o determinadas botánicamente) 667 de estas plantas, hasta género y especie. México, por su privilegiada ubicación geográfica es conocido como “el cuerno de la abundancia” y en nuestro país los ecosistemas resaltan, en ellos encontramos más de treinta tipos de vegetación y alrededor de 30 mil especies. Escasamente hay cerca de 20 mil estudiadas y registradas; de estas, 3,000 son medicinales y sólo el 10% se han estudiado desde el punto de vista farmacológico. Los usuarios más comunes y aún cuidadores de los secretos del poder de curación de las plantas, son los 56 grupos étnicos que en nuestro país sobreviven y que perpetúan sus conocimientos por medio de una cosmovisión particular, donde se mezclan tradiciones, leyendas y



creencias religiosas propias. Esto hace que, en conjunto, se tenga un gran acervo del uso de plantas. Estas fuentes de medicamentos naturales basan su eficacia en las miles de sustancias orgánicas que biosintetizan, los denominados metabolitos primarios, que son: la glucosa y otros azúcares; los ácidos grasos, lípidos y ceras; los aminoácidos, las proteínas y vitaminas, y los reguladores de crecimiento, entre otras tantas sustancias indispensables para la vida. Además, las plantas generan cientos de compuestos más, en cantidades menores a las anteriores. A éstos se les conoce como metabolitos secundarios y en el año 2000 se conocían alrededor de 100,000 entre los que sobresalen, los alcaloides, taninos, saponinas, glucósidos y glicósidos, terpenos (aceites esenciales), flavonoides, gomas, resinas y quinonas. De los múltiples metabolitos secundarios, algunos son sumamente utilizados por su actividad biológica y se emplean desde hace siglos en la elaboración de medicamentos o sirven de base para su semisíntesis en el laboratorio químico. En 1977, la OMS, durante la Trigésima Asamblea Mundial de la Salud, tomó la resolución de trabajar en la promoción y desarrollo de la medicina tradicional, dirigida a cumplir con la meta de: "Salud para todos en el año 2000". Esto en la actualidad, es una práctica común que se integró a la medicina oficial (académica) en países como China, India, Egipto y Madagascar, sólo por citar algunos. La OMS, en 1978, mencionó que más de dos terceras partes de la población mundial, de los llamados países en vías de desarrollo, recurren sólo a la medicina tradicional para resolver sus problemas de salud. En México, un cálculo conservador señala que entre 8 y 10 millones de personas recurren a la medicina tradicional y un número más amplio a las hierbas.

En la actualidad se están ensayando

muchos tratamientos para la diabetes, desde combinación de dieta, educación, ejercicio físico, inmunoterapia, hasta trasplantes pancreáticos; pero la investigación está principalmente orientada a obtener nuevos fármacos hipoglicemiantes, que puedan controlar esta enfermedad. Sin embargo, en nuestro país y en otros países con nivel socioeconómico semejante, un gran sector de la población no tiene acceso a estos modernos esquemas de tratamiento, por las limitaciones económicas y culturales, surgiendo entonces la fitoterapia o medicina natural como una alternativa accesible, en algunos casos con una efectividad cercana a los productos sintéticos, pero sin los efectos secundarios típicos de dichas drogas, y con la ventaja de ser más económica (Hunt *et al*, 2000; Ryan *et al*, 2001; Yeh, 2003). Las plantas medicinales pueden coadyuvar a optimizar el metabolismo de la glucosa y la condición integral de los diabéticos, no solo por sus efectos hipoglucemiantes sino también al mejorar el perfil lipídico, el estado oxidativo y la función capilar. A nivel mundial se han reportado más de 400 productos botánicos para la diabetes.

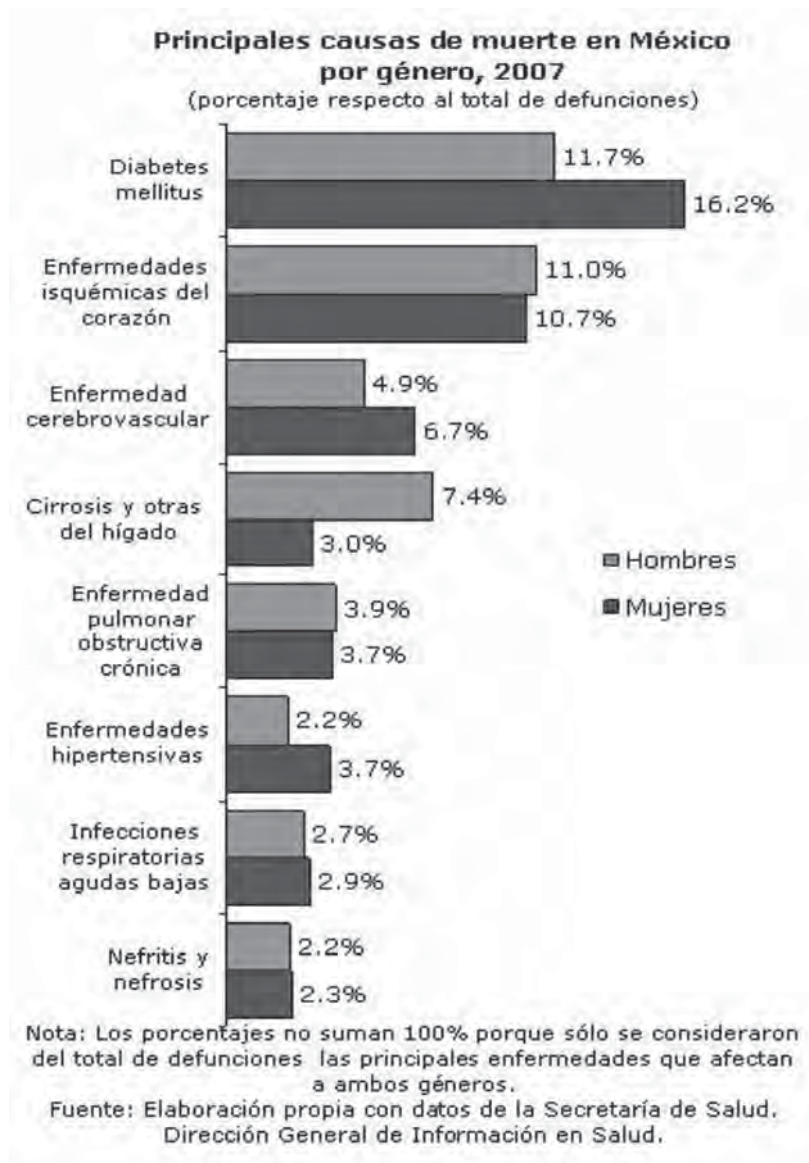
### **Situación actual de diabetes en México y en el mundo**

La diabetes ha tenido un impacto en la sociedad de México y en el mundo, cada vez la población se ha ido sumando y formando parte de las estadísticas con este padecimiento. De acuerdo con la Federación Mexicana de Diabetes A.C., la población mexicana con diabetes, oscila entre los 6.5 y 10 millones de personas, mientras a nivel mundial, se estima que en el 2025 existirán 333 millones de personas con esta enfermedad, por lo que es preocupante, pero a la vez es un reto para buscar nuevos tratamientos que mejoren la calidad de vida de la humanidad.

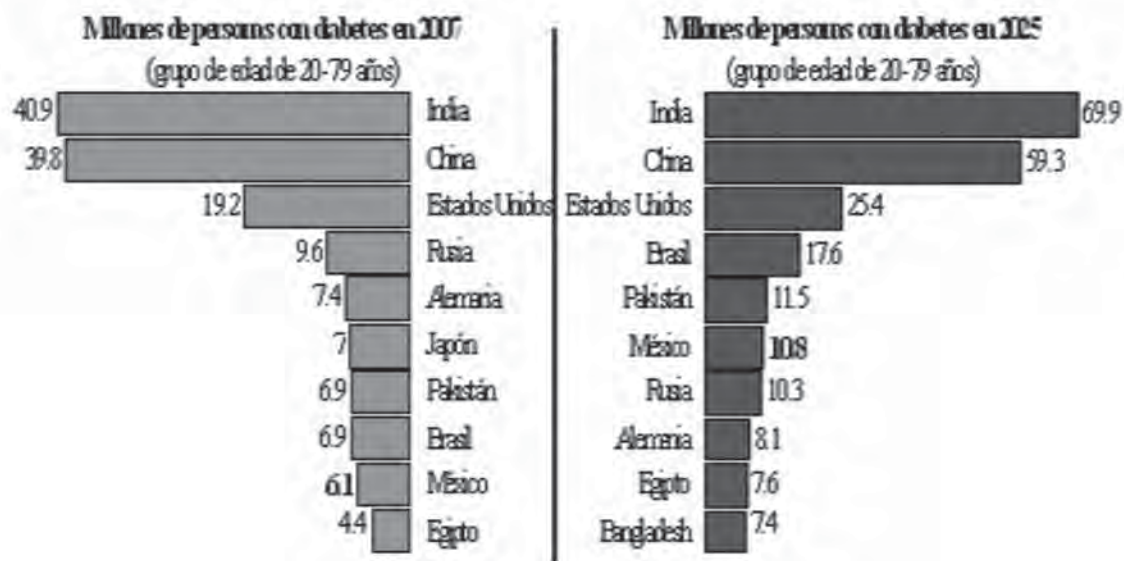
La diabetes es una de las principales causas de muerte (*Figura 22-1*) y se ha convertido en una amenaza epidémica, por lo que para México representa un principal problema en la salud pública, pues se registró en el 2007, que las defunciones de la población general debido a la diabetes, ha representado el 11.7% en hombres y 16.2% en mujeres, siendo los más afectados las personas adultas, sin embargo, la población infantil y juvenil empieza a destacar en este tipo de padecimiento en México.

En México, según datos de la organización del día mundial de la diabetes, la diabetes tipo 1 se incrementa 3% por año, en niños y adolescentes y 5% en niños en edad preescolar.

La Secretaría de Salud, muestra datos de que la diabetes afecta a más de 10 millones de mexicanos, ocasiona 67 mil defunciones anuales y una tasa de mortalidad mayor a 3%; si se continúa con éste ritmo, en 2012 morirán casi 100 mil mexicanos por esta causa.



**Figura 22-1.** Estadística actual de las principales enfermedades causantes de muerte en México. (www.profeco, 2007)



**Figura 22-2. Datos estadísticos de personas diabéticas en el mundo de acuerdo a la OMS en el año 2007 y para el año 2025.** Fuente: Dirección General de Estudios sobre Consumo de la Profeco, con datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF). ([www.profeco.com](http://www.profeco.com), 2007)

A nivel mundial México actualmente el noveno lugar con 6.1 millones de diabéticos de acuerdo con la federación internacional de diabetes (IDF) y de acuerdo con los cálculos, se espera que en el 2025 contará con 10.8 millones de personas (*Figura 22-2*), por lo que México podría ocupar el sexto lugar mundial, como se observa en los siguientes gráficos.

En México y en todo el mundo, la diabetes afecta el estado de vida de las personas y las medidas de atención médica no son suficientes para tratarla, es por ello que se han realizado diversas investigaciones para mejorar la calidad del ser humano y muchas otras siguen buscando la mejor manera para que este padecimiento reduzca la tasa de mortalidad y no sea más una enfermedad epidemiológica que se siga expandiendo tanto a las personas adultas, como a la población infantil y juvenil.

### Tipos de diabetes

De acuerdo con los estudios realizados y a la multiplicidad de factores que se relacionan con el aumento de glucosa en la sangre, la

diabetes se ha clasificado de acuerdo con los padecimientos o sintomatologías presentes en los pacientes (*Tabla 22-1*), sin embargo, la más común y con mejor amplitud de la información, son los tipos de diabetes generales.

La diabetes mellitus insulino dependiente (DIABETESIS o diabetes mellitus tipo 1), tiene como característica la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas, esto se debe a que existe una sobrerrespuesta autoinmune en el páncreas dañando la secreción de células  $\beta$  de forma irreversible, éste síndrome diabético evita que se segregue poca insulina, se inhibe la cetogénesis y da lugar a episodios de cetoacidosis diabética. Esto sucede en una edad menor de 30 años, de ahí el nombre de diabetes mellitus de inicio juvenil.

La diabetes mellitus no insulino dependiente (DIABETESNID o diabetes mellitus tipo 2), se caracteriza porque existe secreción de insulina, pero no se puede normalizar los niveles de glucosa en circulación sanguínea debido a que la concentración de insulina circulante no es adecuada para inhibir la

cetogénesis, pero los pacientes no sufren de crisis repetidas de cetoacidosis diabética. Los pacientes de DIABETESNID no dependen del tratamiento de insulina para prevención de la cetoacidosis y que una de las características de éste tipo de diabetes, es que los aumentos de insulina en el plasma no bajan los niveles de glucosa, esto es, la utilización de la glucosa no se ve aumentada; a éste fenómeno se le conoce como resistencia de insulina.

La diabetes gestacional es reconocida por primera vez durante el embarazo y existe un cierto grado de intolerancia a la glucosa y éste riesgo es alto en pacientes con obesidad, las de mayor edad, las mujeres que presentan antecedentes de intolerancia a la glucosa o un historial familiar positivo, las que tienen una historia de fetos grandes para la edad gestacional, las que tienen niveles de glucosa en sangre, por lo que es conveniente realizar una evaluación desde el primer trimestre del embarazo o un examen sistemático formal, realizado entre las 24 y 28 semanas de gestación. La prevalencia varía entre 1 y 14% de los embarazos.

### Costo de vivir con diabetes en México

La Procuraduría Federal del Consumidor publicó un estudio en relación al costo de vivir con diabetes en México, debido a que hasta hace unos años, esta enfermedad se consideraba un padecimiento de los adultos mayores en países desarrollados, sin embargo, las previsiones de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) para el 2025, calculan 227.9 millones de diabéticos en el mundo, con especial incidencia en países en vías de desarrollo, además que su impacto afecta no sólo la salud física sino también la financiera de quienes la padecen, por los elevados costos para su tratamiento. La Figura 22-3 está basada en datos de la Federación Mexicana de Diabetes sobre el gasto mensual aproximado para el tratamiento de pacientes diabéticos.

Cuando el paciente sólo requiere algunos medicamentos, gasta \$1,217.00 mensuales, y su gasto es mayor, si la persona necesita de varios cuidados y medicamentos, ya que desembolsa \$3,954.00 al mes.

**Tabla 22-1. Clasificación clínica de la diabetes (Davis, 2007).**

<b>Generales</b>
Diabetes insulino dependiente (IDDM, también llamada tipo I)
Diabetes no insulino dependiente (NIDDM, también llamada tipo II)
Diabetes gestacional
<b>Específicas</b>
Diabetes de jóvenes, de inicio en la madurez (MODY, mutaciones del gen que codifica para la glucocinasa)
Mutaciones del receptor de insulina (incluso lepracaunismo)
Mutaciones del gen que codifica para la insulina
Diabetes tropical (pancreatitis crónica relacionada con factores nutricionales o tóxicos)
Diabetes consecutiva a enfermedad del páncreas o intervención quirúrgica del mismo
Diabetes relacionada con síndromes genéticos, p. ej., síndrome de Prader-Willi
Diabetes consecutiva a endocrinopatías

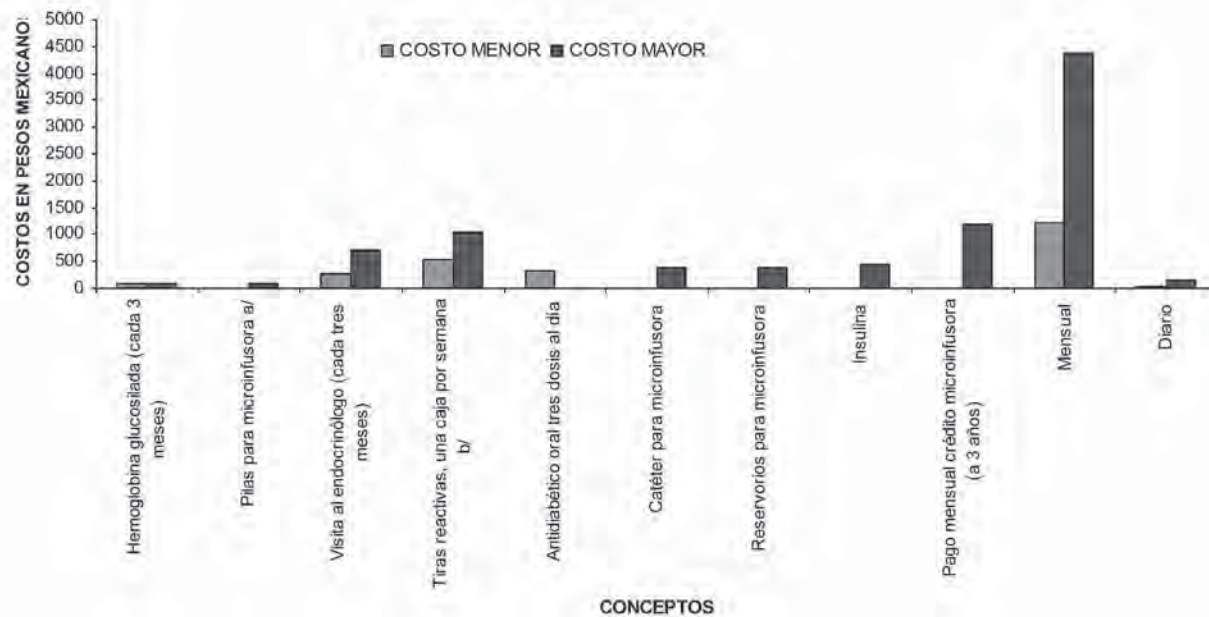


Figura 22-3. Gasto mensual para el tratamiento de la diabetes.

Debido a la predisposición genética a la diabetes por parte de ciertas poblaciones como son los latinoamericanos, los asiáticos, los africanos y varias comunidades aborígenes o etnias y, considerando el hecho que a su vez estas poblaciones son las de menores recursos económicos, sociales y educativos, se incrementa drásticamente el potencial de riesgo para ellos cuando desarrollan este padecimiento. Las dificultades de acceder a buenos servicios de salud y de alcanzar el poder de adquisición necesario para obtener medicamentos efectivos, es otro de los factores que motiva al uso de los hipoglucemiantes de origen natural, permitiendo que prevalezca este tipo de medicina y que la búsqueda de moléculas con esta actividad se haya detonado en los últimos 15 años. Es incuestionable que la India ocupa el escalafón más alto en cuanto al uso de drogas y fármacos de origen natural, siendo que desde épocas ancestrales ya se conocían y se recetaban más de 6,000 especies

de plantas. Y estos tratamientos desarrollados a lo largo del tiempo aún se encuentran bien documentados en los sistemas medicinales del Ayurveda y el Unani, siendo los materiales medicinales drogas extraídas de hierbas y planta en distintas preparaciones. El papel que desempeña la medicina tradicional en el cuidado de la salud a nivel global, considera actualmente que un 80% de las personas que viven en países en vías de desarrollo, basan sus necesidades de cuidado de la salud en la medicina tradicional.

China es el segundo país con mayor desarrollo en cuanto a medicina tradicional y en donde está la mayor población que hace uso de este tipo de sistema de cuidado de la salud. La medicina herbolaria china se encuentra documentada desde hace más de 1,500 años y sus catálogos de preparaciones con plantas que presentan propiedades medicinales abarcan más de 3,500 plantas y hierbas. En el continente americano es



Brasil, el actual gigante sudamericano, el país que más ha basado su sistema de salud en medicina tradicional y se calcula que más de un 60% de la población recurre a los medicamentos de origen natural. México como uno de los países con mayor abundancia en ecosistemas no tiene más allá de un 30% de sus especies nativas estudiadas en cuanto a sus posibles efectos como drogas para tratamiento de enfermedades. La gran mayoría de la información sobre las preparaciones de plantas y hierbas ha quedado en el olvido o bajo el cuidado de pequeños grupos étnicos. Sin embargo pese a este estancamiento en el terreno del conocimiento, los índices de pobreza entre la población mexicana ha sido un factor determinante para que sea una de las más recurrentes, a ser tratados con plantas y hierbas con efectos medicinales.

### **El regreso a la medicina herbolaria**

Se ha observado una tendencia mundial en el incremento de pacientes que hacen uso de la medicina natural y específicamente la herbolaria. Hay múltiples razones de este cambio, primero está el hecho que esta medicina presenta un bajo costo, las cuotas a pagar al especialista herbolario son accesibles, con respecto a la tarifa de un médico de un centro de salud convencional. Los pacientes que acuden al especialista herbolario sienten que la medicina convencional ha fallado y se sienten defraudados, estos casos están muy relacionados a personas que padecen enfermedades crónicas o incurables. Otro motivo importante para decidir cambiar a la medicina herbolaria es cuando las poblaciones tienen dificultad para una asistencia médica profesional inmediata. En las áreas rurales la gente tiene la filosofía de compenetrarse con su entorno, de “entenderse” con su ambiente; de tal forma que si la enfermedad apareció

en un determinado lugar, el mismo medio dará en forma natural la cura. Por último, la gente percibe que la medicina natural es más saludable que la medicina sintetizada, a pesar de existir evidencias reportadas sobre eventos de intoxicación por consumo de alguna planta o hierba utilizada en preparaciones.

### **Inicio de la búsqueda de plantas o hierbas con efectos medicinales: investigación etnobotánica**

La etnobotánica es la disciplina científica que se encarga de estudiar la relación entre los grupos humanos y las plantas. Los efectos de una planta en general, son detectados por eventos de cultura popular, cuando los lugareños de una determinada región tienen cierto conocimiento empírico de las propiedades curativas de la especie y que es recomendada su preparación y consumo bajo determinadas condiciones. Se recomienda entonces realizar un protocolo de seguimiento del conocimiento popular que se tiene sobre la planta en cuestión, su administración y la preparación. El protocolo implica aplicar un cuestionario y analizarlo estadísticamente. Para esta etapa se diseña un cuestionario enfocado a la gente de la región, que permita definir si la planta está siendo empleada estadísticamente por diferentes poblaciones o grupos o bien sus efectos sólo son de conocimiento local o puntual, es decir por un grupo reducido de personas o una sola población.

### **Colecta en campo de individuos y órganos**

La colecta de campo tiene como fin obtener la planta o hierba que es de interés en diferentes estadios de su ciclo de vida. Además es recomendable que de cada individuo se coleccionen por separado raíz, tallo, corteza, parte aérea (ramas), hojas, flores, frutos y semillas.



Durante la colecta se debe ubicar con sistema de posición geográfica (GPS por sus siglas en inglés) la zona o zonas de colecta, para identificar las áreas de crecimiento y los cambios debidos a factores: biogeográficos, climáticos y de composición química del suelo. Asimismo, es necesario hacer un estudio sectorizando las áreas de colecta en cuadrantes de 5 m x 5 m o de 10 m x 10 m con el fin de realizar un conteo de la densidad de la especie: número de individuos totales/m<sup>2</sup>, de individuos maduros o jóvenes/m<sup>2</sup>.

### **Procesos de extracción herbolarios**

Las plantas o hierbas son utilizadas en las preparaciones herbolarias de tres maneras:

- 1) Completas, cuando la preparación se realiza con toda la hierba o planta con sus órganos.
- 2) Específica, cuando la preparación se obtiene de un solo órgano de la planta o de una hierba (por ejemplo cuando es una hierba con florescencia).
- 3) Mezclas, cuando la preparación lleva dos o más plantas o hierbas y pueden ser mezcladas en su totalidad o bien, sólo ciertos órganos específicos.

La medicina ayurvédica de la india, la herbolaria china, la maya y la kanpon japonesa por cientos de años se han caracterizado por la obtención de un té o extracto acuoso, donde vienen los compuestos naturales con actividad medicinal, en algunos casos específicos los extractos pueden ser alcohólicos o mezclas de agua: alcohol. Sin embargo el vehículo por excelencia en la medicina herbolaria es el agua.

Se conoce como vehículo al medio donde se han extraído y disuelto los compuestos

con actividad medicinal y que sirve para que éstos sean transportados dentro del organismo enfermo. No sin razón se conoce una vieja regla química la cual establece que “lo mismo disuelve lo mismo” y el cuerpo humano por ser agua en un 70% de su composición, por lo que para los principios filosóficos de los sistemas de medicina natural, las preparaciones o extractos se prefiere que sean manejados en un medio acuoso.

Los extractos pueden ser preparados mediante tres procesos:

- 1) En infusión, el agua o vehículo seleccionado se deja llegar a ebullición, entonces se retira de la fuente de calor y se vierte en el líquido las partes de la planta o hierba. Se espera a que la preparación llegue a temperatura ambiente para filtrarla. En algunos procedimientos se deja la planta o hierba menos de un minuto con el agua hirviendo directamente en la fuente de calor, al concluir este breve periodo de semi-cocción se retira de la fuente de calor la olla o pocillo y de dejar enfriar para luego filtrar.
- 2) Por cocción o decocción. Esta preparación consiste en hacer hervir el agua o vehículo junto con las partes de la planta o hierba desde el principio, cuando el medio líquido aún está a temperatura ambiente. Vehículo y planta se dejan hervir juntos y durante un tiempo determinado (de un minuto a media hora).
- 3) En macerado, consiste en dejar por periodos prolongados de tiempo las partes de la planta o hierba, en contacto con el medio líquido o vehículo (agua, alcohol o su mezcla). En este caso no se aplica energía al sistema por medio de una fuente de calor.

Existe un cuarto proceso pero es para una preparación sin vehículo y se conoce como concentrado. Este concentrado en la actualidad es fácilmente obtenido mediante rota evaporación, que consiste en evaporar el vehículo en un sistema con rotación a presión reducida. Este procedimiento se aplica principalmente a mezclas con alcohol o disolventes orgánicos. O bien por medio de liofilización que se aplica cuando el vehículo es agua. En este proceso se congela el preparado y una vez solidificado, las moléculas de agua se transfieren de su estado de congelación (semi-sólido) a la fase gas, bajo condiciones de presión reducida (alto vacío).

### **Generalidades de plantas con actividad hipoglucemiante**

Según investigadores del Centro Médico de la Universidad de Maryland en los Estados Unidos de Norteamérica, y el Centro Ayurvédico de la India, día con día se incrementa el número de productos terapéuticos derivados de plantas con diferentes efectos medicinales. Sin embargo, son los productos que se prescriben para disminución y control de la glucosa sanguínea los que predominan este mercado en auge. De estos nuevos productos fitoterapéuticos no más del 10% de los mismos han sido estudiados en toda su extensión, bajo métodos de investigación protocolizados y autorizados por especialistas dentro de las áreas de la farmacología y la toxicología. A nivel mundial, cada año se publican alrededor de 2,500 artículos y trabajos literarios relacionados al tema de diabetes y el uso de plantas que presentan compuestos con efectos hipoglucémicos. Esto ha permitido establecer sin lugar a dudas que no hay plantas, hierbas, frutos, leguminosas, granos, cereales y semillas oleaginosas e incluso microplantas que no presenten metabolitos secundarios

que tengan actividad biológica con la posibilidad de contrarrestar en forma directa o indirecta, los trastornos ocasionados por el exceso de la glucosa sanguínea en pacientes que sufren de algún tipo de diabetes. El campo de estudio de productos naturales con efecto hipoglucemiante sigue siendo fértil, científicamente hablando, y aun logrando separar todos los compuestos con esta actividad y confirmando su grado de eficacia, quedará aún pendiente en los años por venir el estudio de los efectos de las matemáticamente miles de posibles combinaciones (o mezclas) de estos compuestos con el fin de potenciar un efecto en específico o lograr una sinergia entre varios. Una de las moléculas naturales estudiadas actualmente con mayor interés, es la alicina. Esta es un constituyente natural del ajo y sus efectos sirven para reducir la hipertensión, la hiperlipidemia y la hiperinsulinemia. En Brasil se realiza un enorme trabajo de investigación relacionado con 127 especies de la familia Fabaceae que presentan efecto hipoglucemiante a través de un mecanismo que incrementa la actividad de la enzima fosfofructocinasa, la principal enzima involucrada en la etapa glicolítica. Los gobiernos de los Estados Unidos de Norteamérica y de Canadá están invirtiendo fuertes sumas para la realización de investigación científica de todas las plantas y hierbas que por siglos los indígenas norteamericanos y canadienses (específicamente la nación "Cree" al noreste de Québec) han empleado para el tratamiento de diabetes, enfermedad a la que estas minorías étnicas están genéticamente predispuestos, según datos obtenidos por el National Health Interview Survey y el Canadian Institute for Health Research. *Physalis peruviana* (aguaymanto) es una planta originaria de los Andes Peruanos a la cual se le han atribuido

muchas propiedades medicinales, entre las que figura su potencial efecto antidiabético específicamente en la glicemia postprandial en adultos jóvenes. El género *Baccharis* es una importante fuente de productos naturales con actividad medicinal, ampliamente distribuida entre México, Centroamérica y Sudamérica. Este género abarca un gran número de especies con fuertes expectativas etnofarmacológicas. Grupos de investigación principalmente en Brasil, Argentina, Colombia, Chile y México se encuentran estudiando las propiedades hipoglucemiantes reportadas para diferentes especies de *Baccharis*. Entre los constituyentes químicos principales hallados en esta plantas se mencionan los flavonoides y otros derivados fenólicos, diterpenos, triterpenos y aceites volátiles (esenciales). Los nombres comunes de algunas de las plantas de este género que se utilizan en la medicina herbolaria contra la diabetes son: alegría de campo en Brasil, niquitao en Venezuela, chilca melosa en Paraguay y charara en Argentina.

El extracto de raíz de la *Salacia reticulata* (familia Celastraceae) es usado en Sri Lanka por los curanderos como terapia herbolaria para el control glicémico durante el embarazo. Fitoquímicamente esta planta presenta diferentes constituyentes químicos, algunos de ellos son: 1 - 3 dicetonas, dulcitol, leucopelargonidina (una isometidina lineal) mangiferina y epicatequina (compuestos fenólicos) flobataninos y taninos glicosilados, triterpenos, 30 - hidroxí - 20(30) dihidroisogüesterina, salacínol y kotalanol (un tioazúcar) hasta el momento el órgano de la planta donde más abundan todos estos compuestos es en su raíz. El enebro o junípero chino (*Juniperus chinensis* L.) es un árbol ornamental rico en flavonoides y lignanos, sesquiterpenoides, y diterpenoides. Varios compuestos con actividad antioxidante se han aislado de la madera

central del árbol algunos de los cuales son: quercitina, naringenina, taxifolina, aromadendrina e isoquercitina; sin embargo, existen pocos estudios que evalúen todas las actividades biológicas de la gran gama de constituyentes químicos de este árbol. Uno de las propiedades más interesantes es la que poseen sus moras, que son usadas como medicamento tradicional por los herbolarios chinos y coreanos para el tratamiento de la hiperglicemia, preparado en un extracto en medio alcohólico. Los estudios realizados por universidades en China y Corea han hallado que las moras de una gran variedad de especies del enebro chino (*Juniperus communis*) presentan la misma actividad de disminución de los niveles de glucosa en sangre. Asimismo, se ha observado que el jugo de las moras también posee efecto hipolipídico. Es de particular interés que el extracto alcohólico es más efectivo que el extracto acuoso, en el tratamiento tanto de hipergüemia como de hiperlipidemia. El *Cephalotaxus sinensis* (*C. sinensis*) es otro árbol de hoja perenne y gran tamaño que ha sido muy utilizado por la herbolaria china y debido a sus numerosos efectos farmacológicos se ha despertado un fuerte interés mundial, por conocer cuáles son los constituyentes químicos de esta especie y sus mecanismos de acción. Entre las distintas propiedades medicinales reportadas para este árbol se encuentra, la disminución de concentraciones elevadas de glucosa sanguínea. Los estudios realizados han hallado entre los principales constituyentes, lactonas, flavonoides, biflavonoides y alcaloides. Los efectos presentan mayor tiempo de duración y capacidad de disminución de concentraciones elevadas de glucosa sanguínea, en extractos en etanol que en medio acuoso. Se encuentra bien documentado que en la diabetes, un mal funcionamiento de la homeostasis está

asociado a la elevada generación de especies de oxígeno altamente reactivas (especies radicalarias de oxígeno) y a una caída del sistema de defensa antioxidante. La semilla de la uva presenta proantocianidinas que son potentes secuestradores de radicales libres y pueden brindar protección contra el estrés oxidativo a diferentes órganos, entre estos al páncreas principalmente y al hígado. Los avances en bioquímica molecular han permitido conocer con más profundidad la patogénesis de la diabetes y sus complicaciones. Así se ha demostrado que el estrés oxidativo tiene un papel principal, en la etiología y la patogénesis de la diabetes. El estrés oxidativo está involucrado tanto en los procesos de la diabetes tipo 1 como en la 2. La diabetes insulino dependiente (tipo 1) está relacionada a la destrucción de células  $\beta$  pancreáticas productoras de insulina. El mecanismo celular de destrucción aún no es totalmente comprendido, pero está establecido que la producción local de especies reactivas del oxígeno y del óxido nítrico, generadas después de una estimulación celular están involucradas en esta destrucción. Los mecanismos de daño de las especies reactivas del oxígeno implican apoptosis y supresión de la biosíntesis de insulina. De la misma forma el desarrollo de diabetes tipo 2 está asociada, a un mal funcionamiento o desorden en las células  $\beta$  pancreáticas y una vez que aparece el cuadro de hiperglicemia, la función de las células  $\beta$  se deteriora progresivamente. También en este tipo de enfermedad se ha confirmado un aumento en las especies reactivas de oxígeno. El que las células pancreáticas sean tan susceptibles al efecto de las especies radicalarias del oxígeno es debido a la ausencia celular de genes que codifiquen para la biosíntesis de enzimas antioxidantes propias de las células  $\beta$  pancreáticas. Por lo mismo, la

capacidad antioxidante celular es un factor determinante de la susceptibilidad de las células al daño oxidativo. En caso de no contar con capacidad antioxidante propia, las células pueden ser protegidas mediante agentes externos. Un grupo con esta propiedad son los complejos de proantocianidinas de la uva, que son una combinación de flavonoides polifenólicos y proantocianidinas oligoméricas. Estos complejos han demostrado un amplio espectro de protección a nivel biológico, farmacológico, terapéutico y de quimio protección contra los radicales libres de oxígeno y el estrés oxidativo. La *posidonia oceánica* (L) conocida como dalila y perteneciente a la familia posidoniaceae, es una planta fanerógama ampliamente alojada en el mediterráneo y en las costas del mar egeo. Hasta la fecha no se han publicado datos relevantes acerca del uso medicinal de esta planta en la medicina tradicional. Sin embargo, la cocción de sus hojas ha sido usada en forma popular, como remedio contra la diabetes por los habitantes de la costa oeste de Anatolia. La administración del extracto durante 15 días da como resultado una marcada disminución en la glucosa sanguínea. Los primeros estudios realizados por investigadores turcos ha confirmado el efecto como medicamento hipoglucemiante y el mecanismo propuesto de su acción, está relacionado a un fuerte efecto como antioxidante que también le ha sido hallado a los extractos de esta planta. En Francia, recientemente se ha dado mucha importancia al árbol de pino de las costas, debido a que fue hallado en los extractos de su corteza un compuesto llamado picnogenol que presenta un muy elevado efecto antioxidante, que se está aplicando en las úlceras de pies y piernas que sufren los diabéticos. La dosificación oral y local del extracto reduce las úlceras en un 75% en un periodo de 6

semanas. Sólo algunas plantas medicinales son empleadas de manera constante en las culturas de la Polinesia, para uso en su medicina tradicional o herbolaria. Dos de las especies más comúnmente utilizadas se han vuelto populares y son utilizadas en los Estados Unidos de Norteamérica y en Europa. Estas son la kava (*piper methysticum* Forster f, piperaceae) y el noni (*morinda citrifolia* L, rubiaceae) las cuales han creado un mercado con mucha demanda al ser introducidas únicamente desde las islas del Pacífico. Al realizar una revisión de las plantas medicinales del Pacífico, se concluye que estas dos especies por sí solas, son las que han soportado la demanda de cuidado a la salud de los pueblos de las islas Polinesias. Desde el dolor de cabeza, las enfermedades del corazón hasta la diabetes, han sido tratadas con el jugo diluido en agua de noni y bebido antes de ingerir alimentos o de tener periodos de descanso. Hasta donde se ha estudiado, el noni, contiene una enzima llamada bromelaina que está conformada o combinada con otra molécula (aún no caracterizada) que al parecer es la responsable de la actividad medicinal. Se ha identificado este compuesto, como un alcaloide con elevada actividad fisiológica a niveles de picogramos y que se le conoce como xeronina. Este alcaloide al parecer se deriva de una molécula coloidal llamada proxeronina con un peso molecular aproximadamente de 16,000. La proxeronina no se relaciona con azúcares, ni aminoácidos, ni ácidos nucleicos. Curiosamente el jugo de noni es farmacológicamente inactivo hasta no ser ingerido en ayunas porque se requiere de la presencia de una proenzima sensible a la presencia de pepsina y de ácidos estomacales, la cual es necesaria para transformar la proxeronina en xeronina. *viscum album* (mistletoe) ha sido documentado como un tratamiento tradicional

de la diabetes, es miembro de la familia loranthaceae. Se le atribuyen un gran número de propiedades medicinales, lo cual le ha dado un importante papel en la medicina popular europea. La infusión de hojas de mistletoe ha sido usada por europeos y pobladores de las indias orientales para tratar la diabetes. Es una planta perennifolia, semiparásita que se encuentra en las ramas de los árboles de hoja caduca o caducifolia de Europa y noreste de Asia. Se conoce que otra especie de mistletoe conocido como africano (*loranthus bengwensis*) debe su propiedad hipoglucemiente al tipo de planta en que se hospeda. Es factible pero no está confirmado que la actividad de la especie europea esté relacionada a los constituyentes químicos de la planta hospedera. La confirmación de esta hipótesis, así como el descubrir, cuál constituyente químico propio o externo es el responsable de la estimulación para la secreción de insulina que esta planta provoca, es lo que le ha dado tanta importancia en Europa. La propiedad de las lectinas aisladas de hongos (*agaricus campestris*, *agaricus bisporus*) para incrementar la liberación de insulina en estudios *in vitro* en islotes de Langerhans de ratas, dio una gran importancia en los últimos años al estudio de los efectos hipoglucemiantes de hongos. En el Sureste de Asia, existe una tradición milenaria por consumir el shiitake (*lentinula edodes*) debida a sus virtudes medicinales. Evidencia científica reciente ya ha confirmado propiedades específicas durante las últimas décadas. Actualmente, el shiitake es famoso en los mercados internacionales por ser un excelente alimento funcional, ya que proporciona beneficios a la salud y ayuda a prevenir, tratar o aliviar enfermedades, si se consume regularmente dentro de la dieta. Se trata de un alimento natural con notables propiedades nutricionales. Asimismo, sus propiedades



medicinales se han popularizado ampliamente a través de diversos extractos o concentrados (nutracéuticos, nutricéuticos) utilizados como suplementos alimenticios a nivel mundial, para fortalecer el sistema inmunológico, para reducir la hipertensión, y para prevenir y tratar el cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y parasitarias. Investigaciones recientes demostraron los efectos hipoglucémicos de un exo - polímero aislado del shiitake. Al administrarse en una dosis de 200 mg/kg peso corporal en ratas, se registró una reducción de hasta el 21.5% en el nivel de glucosa plasmática, así como un incremento de 22.1% en el nivel de insulina plasmática. *Cissus sicyoides* L. (vitaceae) es una planta tropical ampliamente utilizada en la medicina popular brasileña, como tratamiento contra la diabetes. En los últimos años esta planta se ha introducido a México y sus extractos acuosos están siendo utilizados en terapéuticas herbolarias como remedio para dolores, inflamaciones y una serie de padecimientos entre estos la diabetes. La planta presenta efecto antioxidante, vasoconstrictor e hipolipidémico. Sus hojas contienen quiniolizidina, alcaloides, flavonoides, terpenos y cetonas alénicas. La madera de su tallo presenta estilbeno, triterpenoides y esteroides. De sus ramas se obtiene una serie de lípidos con efectos antiinflamatorios (Beltrame *et al.*, 2002). Los Estados Unidos de Norteamérica y México comparten frontera y por lo mismo también se comparten algunas especies de las plantas. Hay un buen número de especies que son muy populares en las prácticas curativas tradicionales, a lo largo de la frontera entre Estados Unidos y México, por ejemplo, como echinacea (*echinacea spp.*), hierba de San Juan (*hypericum perforatum* L.) o uña de gato (*uncaria tomentosa*), que incluso son de uso

relativamente reciente por parte de la población mexicana. Con el paso del tiempo, varias plantas medicinales han tomado gran importancia en terapias alternativas o complementarias en ambos países.

### **Estado actual de la información científica sobre plantas medicinales**

Encontrándonos en el inicio de un nuevo siglo y milenio, es posible asegurar que actualmente existe más información sobre principios activos de plantas, que en ningún otro momento de la historia. La razón es que las técnicas de detención e investigación modernas, han expandido enormemente nuestro conocimiento sobre algunas de las posibles propiedades medicinales y toxicológicas de miles de plantas. Esto no quiere decir, sin embargo, que conozcamos todo acerca de las propiedades curativas potenciales de muchas especies pertenecientes al reino vegetal. Estamos actualmente lejos de conocer y catalogar todos los datos relacionados a los usos medicinales de quizá miles de plantas, especialmente aquellas empleadas en áreas remotas del mundo. Considerando la flora de las regiones tropicales, que por cierto son las áreas biológicamente más diversas del mundo, todavía nos queda mucho por conocer sobre las prácticas curativas indígenas y las especies de plantas medicinales empleadas en ellas. Esto es particularmente crítico, ya que muchas prácticas antropogénicas (creadas o realizadas por el hombre), incluyendo los asentamientos humanos desordenados, la tala roza y quema de los bosques, el apacentamiento sin control del ganado y las prácticas agrícolas inadecuadas que promueven la desertización, han condenado a varias especies de plantas y animales a la extinción.



## El caso de las plantas medicinales en México

México posee una rica tradición de empleo de plantas medicinales, entre sus variadas prácticas curativas tradicionales o populares. Aproximadamente 62 diferentes grupos étnicos viven en México actualmente, cada uno con su propia cultura, dialecto y repertorio de hierbas medicinales. Se calcula que la flora medicinal mexicana contiene entre 3,000 y 5,000 plantas que tienen un potencial terapéutico benéfico. Un total de 3,000 especies han sido compiladas en un atlas de plantas medicinales empleados por diversos grupos étnicos. Increíblemente, aproximadamente sólo el 1% de las plantas medicinales ha sido estudiado a fondo, considerando sus propiedades medicinales potenciales. Por tanto, es claro que debe llevarse a cabo mayor investigación clínica y etnobotánica (estudio de las diversas culturas indígenas y el uso de que éstas hacen de las plantas que los rodean), en virtud de elucidar el posible beneficio medicinal de varias plantas mexicanas.

## Plantas mexicanas con actividad hipoglucemiante

Existen varias revisiones de enorme interés enfocadas en el uso etnobotánico de las plantas de México. Información más específica sobre regiones del país debe ser buscada en monografías de la región de interés o tesis de investigación. Para México el grupo de Andrade - Cetto tienen documentados al menos 306 especies de 235 géneros y 93 familias usadas como agentes hipoglucemiantes. Las familias más comúnmente mencionadas son las siguientes: asteraceae (47 sp.), fabaceae, (27 sp.), cactaceae (16 sp), olanaceae and euphorbiaceae (10 sp) and laminaceae (9 sp). Sin embargo, hay especies que aunque conocidas popularmente por su efecto hipoglucemiante, aún no ha sido reportado por

la comunidad científica y su uso queda restringido a la herbolaria de ciertos grupos o etnias y por lo cual se estima que existen cerca de 500 especies entre plantas y hierbas usadas en forma tradicional por sectores de la población mexicana solamente para tratar diabetes de tipo 2. En México son 12 las plantas más empleadas por la medicina herbolaria o tradicional para tratamiento de diabetes según lo describen Hernández Galicia *et al.*, (2002) y estas se describen en la Tabla 22-2.

Sin embargo, son siete las especies de plantas usadas en México que más se reportan en la literatura internacional y para las cuales se han realizado estudios farmacológicos y fitoquímicos en virtud del enorme potencial que presentan, para desarrollar nuevos fitofármacos cuya actividad ha sido exhaustivamente comprobada y que al mismo tiempo han demostrado un alto grado de inocuidad o efectos secundarios mínimos durante los estudios desarrollados. Estas especies se presentan en la Tabla 22-3.

En los Estado Unidos de Norteamérica algunas compuestos derivados de plantas ya son parte de formulaciones que van combinadas con medicamentos sintéticos. En Alemania se comercializan dos medicamentos para tratamiento contra la diabetes, basados en plantas medicinales mexicanas: hando, de nopal (*opuntia sp.*), elaborado por hando austria y sucontral de coplachi (*Hintonia sp.*) producido por HARRAS Pharma, en Munich.

## Familias de productos naturales con actividad hipoglucemiante

Las familias de compuestos químicos que se encuentran como consituyentes principales de las plantas que de forma tradicional, han sido empleadas en terapias de tipo herbolario, las podemos agrupar en ocho grandes grupos, que se presentan en la Tabla 22-4.

## Modelos experimentales para el estudio de la diabetes

El avance en el desarrollo de modelos de diabetes para el estudio de nuevos fármacos sintéticos con efecto hipoglucémico, impulsó los trabajos de investigación científica con las preparaciones de tipo herbolario y con los productos naturales que se obtenían de los extractos. Actualmente se puede trabajar en modelos de diabetes tipo 1 y Tipo 2 y se han desarrollado ya modelos de diabetes gestacional. Los estudios de metabolización de glucosa pueden realizarse *in vitro* o *in vivo*. Los modelos animales más empleados son ratones, ratas y conejos. Existen tres formas de producir diabetes en los modelos animales:

- 1) Quirúrgicamente, extirpando totalmente o dañando parcialmente el páncreas.
- 2) Químicamente, utilizando los fármacos estreptozotocina (STZ) o aloxana. Dependiendo del nivel de daño que provoquen en las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans se puede obtener un modelo tipo 1 o tipo 2 de diabetes. También se puede inducir un modelo tipo 2 mediante bombardeo de especies reactivas del oxígeno (radicales libres).
- 3) Dietas altas en carbohidratos y grasas. Alimentando a los animales con dietas ricas en fructosa o glucosa y grasas es posible inducir un estado diabético tipo 2.

## Fármacos usados para inducir un modelo químico de diabetes

El uso de agentes químicos para producir diabetes, permite realizar estudios detallados de los eventos bioquímicos y morfológicos que ocurren durante y después de la inducción de un estado diabético. Existen varias clases de agentes químicos. Los primeros son sustancias con citotoxicidad específica, que destruyen a

las células  $\beta$  del páncreas y causan un estado de deficiencia primaria de insulina. El segundo grupo lo constituyen agentes que actúan sobre células  $\beta$  pero no las destruyen. Una tercera clase incrementa los requerimientos endógenos de insulina, debilitan al páncreas y como consecuencia se produce la diabetes. Éste último grupo incluye a las hormonas antagonistas de la insulina, anticuerpos anti-insulina y algunos agentes quelantes como el zinc.

Para poder evaluar diferentes tratamientos, principalmente el padecimiento de diabetes tipo 1, se han utilizado diferentes modelos; de acuerdo con los estudios publicados en revistas como "ethnopharmacology" entre 1996 y 2006; los modelos más usados son la estreptozotocina (STZ, 69%) y la aloxana (31%). Estos modelos han sido de gran utilidad para los diferentes aspectos en estudios relacionados con ésta enfermedad. Ambos fármacos ejercen su acción diabetogénica cuando se administran por vía parenteral: vía intravenosa, intraperitoneal o subcutánea.

La dosis necesaria de éstos fármacos para inducción de la diabetes depende de la especie, vía de administración y el estado nutricional. De acuerdo con la dosis administrada, se puede inducir diabetes tipo 1 o tipo 2, donde los parámetros a cuidar son el pH y el tipo de buffer a emplear, así como la preparación de la solución de aloxana o estreptozotocina en el día de los experimentos.

La aloxana y la estreptozotocina (STZ) son los agentes diabetogénicos más usados debido a su acción selectiva sobre las células  $\beta$  del páncreas. La inducción del síndrome diabético varía entre las diferentes especies. La acción citotóxica de éstos agentes diabetogénicos, está mediada por especies reactivas del oxígeno, sin embargo, tanto la aloxana, como la STZ poseen un mecanismo de acción diferente.

**Tabla 22-2. Las 12 plantas más usadas en México para tratar la diabetes. De la gran variedad de plantas que se encuentran clasificadas por la botánica mexicana, doce son las más importantes desde el punto de vista del uso tradicional que han tenido a través de los siglos. La lista la encabeza el nopal que es hoy por hoy la estrella de la botánica mexicana.**

Especie	Familia	Nombre común	Parte usada y preparación	Fitoquímicos responsables de la actividad hipoglucemiante
<i>Opuntia sp</i>	cactaceae	Nopal	Tallo y hoja cruda o al vapor	Alcaloides y flavonoides
<i>Tecoma starts</i> (L.) Juss. ex Kunth	Bignoniaceae	Tronadora	Infusión de hojas y de planta entera	Alcaloides y terpenos
<i>Aloe barbadensis</i> Mill	Liliaceae	Sábila	Tallo asado y jugo de las hojas	Polisacaridos y Flavonoides.
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. F	Liliaceae	Sábila	Mezclado con nopal y se consume antes de las comidas	Polisacaridos A B, flavanoides y terpenos
<i>Cecropia obtusifolia</i> <i>Berthold</i>	Cecropiaceae	Guarumbo Chancarro Hormiguillo Chiflon y Koochlé	Infusión de Hojas	B-sitosterol, estigmasterol, 4-etil-5-( <i>n</i> -3-valeroil)-6-hexahidrocumarina y 1-(2-metil-1-nonen-8-il)-aziridina.

<i>Parmentiera aculeata</i> (Kunth) Seem.	(Bignoniaceae)	Edulis, seem (Centroamerica)	Cocción de frutos y corteza	El guaianolido de lactucina-8- <i>O</i> -metilacrylato fue aislado del extracto de cloroformo de la fruta. La actividad hipoglicémica fue reportada como asociada a este compuesto. También se encontró en la corteza $\beta$ -sitosterol y taninos.
<i>Opuntia streptacantha</i> Lemaire	cactaceae	Nopal	Tallo y hoja cruda o al vapor.	Alcaloides y flavonoides
<i>Psacalium sinuatum</i> (Cerv.)	Asteraceae	Matarique	Infusión de raíz.	
<i>Bidens Pilosa</i> L.	Asteraceae	Aceitilla	Infusión de ramas de la planta	Flavonoides, triterpenos
<i>Marrubium vulgare</i> L	Lamiaceae	Marrubio	Infusión de las hojas e infusión de la raíz.	Terpenos, flavonoides
<i>Artemisia ludoviciana</i> Nutt.	Asteraceae	Estafiate	Infusión de ramas de la planta	
<i>Hintonia latiflora</i>	Rubiaceae	Copalquin, Coplachi, Cáscara sagrada.	Infusión de corteza.	Neoflavonoides, coutareagenina.

**Tabla 22-3. Planta mexicanas con mayor número de estudios internacionales, debido a la actividad biológica que presentan. Hasta el momento son estas siete las plantas de origen mexicano o con cientos de años de arraigo en nuestro país, las que más han despertado interés en la comunidad científica internacional y en las industrias europeas de producción de fitofármacos.**

Especie	Familia	Nombre comunes	Parte usada y forma de uso	Zonas de consumo
<i>Cecropia obtusifolia</i> Bertol.	Cecropiaceae	Guarumbo Chancarro Hormiguillo Chiflon y Koochlé	Tradicionalmente hojas secas (15 g) son hervidas en agua (500 mL), la infusión es enfriada en la olla, filtrada y se bebe como “agua de uso”. Es decir, la infusión fría o al tiempo se consume a lo largo del día o cuando la gente tiene sed.	Hidalgo, Guerrero, Veracruz, Yucatán, Campeche, Tabasco, Edo. de México, Oaxaca y Chiapas.
<i>Equisetum myriochaetum</i>	Equisetaceae	Limpia plata, cola de caballo	Tradicionalmente una cocción de la parte aérea (ramas) de la planta es preparada y consumida como “Agua de uso”	Nayarit, Michoacán, Guerrero, Nuevo León, San Luis Potosí, Tamaulipas, Hidalgo, Puebla, México, Veracruz, Oaxaca y Chiapas.
<i>Acosmium panamense</i> (Benth.)	Fabaceae	Guayacán, bálsamo amarillo	La preparación medicinal se obtiene de una infusión de la corteza y se bebe de una a dos veces por día.	A lo largo de la costa del Golfo, desde Veracruz hasta Yucatán. También a lo largo del Pacífico desde Oaxaca a Chiapas. Es utilizadas para tratar la diabetes en el poblado de Soteapan, -Veracruz y en Oaxaca.

<i>Cucurbita ficifolia</i> Bouché	Cucurbitaceae	Chilacayote.	La fruta cruda es muy usada externamente (untando su jugo) para eliminar un gusano de la piel ( <i>larva migrans</i> ) en el estado de Hidalgo y también esta frutilla se emplea como tratamiento para la diabetes. Los curanderos y herbolarios recomiendan que la ingestión de la fruta sea macerada en agua.	Zona centro y sureste de México
<i>Agarista mexicana</i> (Hemsl.) Judd.	Ericaceae	Palo Santo	El extracto acuoso de las hojas se usa para tratar la diabetes.	Áreas montañosas de México desde Veracruz hasta el sur de Jalisco y Quintana Roo.
<i>Brickellia veronicaefolia</i> (Kunth)	Asteraceae	Orégano de monte	Las ramas son cocidas en agua para obtener una infusión muy amarga, que se usa contra la diabetes.	Ampliamente distribuida en el país pero con menor presencia hacia los litorales.
<i>Parmentiera aculeata</i> (Kunth) Seem.	Bignoniaceae	Edulis, Seem (Centroamerica)	El fruto y la corteza del árbol son cocidos en agua para tratamientos de riñón relacionados con el padecimiento de diabetes.	La especie es empelada por el ser humano para dar sombra y esta ampliamente distribuida a lo largo de las costas del Golfo y del Pacífico. Encontrándose desde Tamaulipas hasta Yucatán y desde Sinaloa hasta Chiapas.



**Tabla 22-4.- Grupos de constituyentes químicos principales en las plantas medicinales mexicanas. Estos ocho grupos son los que con mayor frecuencia son identificados en las plantas y hierbas utilizadas popularmente en terapias herbolarias.**

Las ocho grandes familias de compuestos naturales con actividad hipoglucemiante.
1.-Terpenoides
2.-Polisacaridos
3.-Flavonoides
4.-Símiles de insulina: aminoácidos, polipéptidos, proteínas
5.-Alcaloides
6.-Esteroles
7.-Ácidos grasos insaturados
8.-Misceláneos: moléculas con enlaces sulfuro, sales orgánicas, ácidos orgánicos y complejos organometálicos.

En la Tabla 22-5, se observan las manifestaciones clínicas observadas en ratas y ratones con diabetes inducida experimentalmente.

La aloxana provoca la formación de radicales libres como el superóxido y el peróxido de hidrógeno, al promover la reducción del ácido dialúrico y de su producto de su estable, ácido dialúrico, lo que ocasiona un incremento masivo de la concentración de calcio citosólico, que provoca la rápida destrucción de las células  $\beta$  del páncreas.

La estreptozotocina es una sustancia selectiva para las células  $\beta$ , que en ciertas especies causa diabetes permanente; la fijación a la membrana es semejante a la aloxana en el primer evento del proceso patológico, posteriormente entra a las células  $\beta$  pancreáticas a través de un transportador de glucosa (GLUT2), provocando una alquilación del ácido desoxirribonucleico

(ADN). Además, la STZ induce la activación de la adenosina polidifosfato y la reacción del óxido nítrico. El resultado de la acción de STZ, es la destrucción de las células  $\beta$  por necrosis.

Para administrar la STZ, la dosis probada en ratas adultos, es de 60 mg/kg para inducir la diabetes insulino dependiente, pero también se pueden usar dosis más altas. La STZ también es eficaz si se administra por vía intraperitoneal, con una dosis similar o mayor, pero en caso de usar dosis únicas por debajo de 40 mg/kg, el resultado puede ser ineficaz.

Gracias a estos modelos de inducción de diabetes, se ha probado la efectividad de una gran diversidad de compuestos activos o plantas naturales en animales diabéticos inducidos con STZ o aloxana. Es necesario recalcar que los productos naturales muestran varios efectos además de reducir glucosa en la sangre en estos modelos experimentales.

**Tabla 22-5. Manifestaciones clínicas observadas en ratas y ratones con diabetes inducida experimentalmente**

Espece	Agente Inductor	Dosis	Vía de administración	Tiempo de respuesta	Obervaciones
<b>RATAS (A)</b>					
<b>Wistar</b>	Estreptozotocina	70 mg/kg	IP		Hiperglucemia 530-670mg/dl
<b>Sprague-Dawley</b>	Estreptozotocina	130 mg/kg	IP		Hiperglucemia 432mg/dl
<b>Albinas y Sherman</b>	Estreptozotocina	137.7-140 mg/kg	IV		Dosis letal 50%
<b>Sherman</b>	Estreptozotocina	200 mg/kg	IP		diabetes
<b>RATONES (B)</b>					
<b>C57BI</b>	Estreptozotocina	100 mg/kg	IV	3 – 4h	Ayuno de 12-24h Diabetes permanente
<b>Mutantes obesos</b>	Estreptozotocina	100 mg/kg	IV		No efectiva
<b>Hiperglucémicos</b>		150 mg/kg	IV		Alta mortalidad
		150 mg/kg (dos inyecciones una cada hora)	IV		Disminuye mortalidad y produce necrosis en células beta
<b>Hiperglucemia</b>	Estreptozotocina	150 mg/kg	IP	2h	Hiperglucemia aguda inicial transitoria
				8h	Normalidad
				48 – 72h	Glucemia 278+31.8mg/dl
		200 mg/kg	IP	72h	Glucemia 408+56.6mg/dl Mortalidad 50%
<b>Balb/c y CD-1</b>	Estreptozotocina	200 mg/kg	IV		Hiperglucemia>200mg/dl
<b>Albinos</b>	Estreptozotocina	175-200 mg/kg	IV	7 – 9h	Incremento en insulina plasmática (7-9 veces de 10 normal)
<b>CBA/HT6J</b>	Estreptozotocina	250 mg/kg	IV	6 sem	42.2 + 3 sobrevida en machos 58.4 + 3.1 sobrevida en hembras

### **Revisión del caso de estudio de las hojas del árbol de Neem (*Azadirachta indica*):**

El árbol de Neem o Margosa (*Azadirachta Indica*) pertenece a la familia meliaceae y es nativo de la India. Se encuentra ampliamente distribuido en la mayor parte de las zonas tropicales y subtropicales del mundo. Es conocido por sus propiedades curativas en humanos y por su uso en control de plagas. En México, se tiene reportada su presencia en los estados de Sinaloa, Baja California Sur, Colima (Manzanillo), Oaxaca, Chiapas, Nayarit, Veracruz (baja presencia), Mérida (baja presencia) y Michoacán (*Figura 22-4*).

### **Reseña histórica del árbol del neem (*azadirachta indica*)**

En el siglo XIX, los médicos alopáticos, tanto europeos como indios, que oficiaban en la India descubrieron que la corteza de neem era efectiva contra la malaria y empezaron a recetarla con entusiasmo, la planta vegetal fue incluido en la *Pharmacopeia of India* (1896) y en la *Practical Materia Medica* (1900), hasta que, poco a poco, este popular remedio fue desplazado por las sales de quinina importadas de Inglaterra.

Todavía hoy, sin embargo, en muchas zonas de la India en las que la población no tiene acceso a fármacos más eficaces, continúan utilizándose con profusión las decocciones de corteza de neem para aliviar las fiebres palúdicas. Denominada *Margosa* en alusión al nombre que le dieron al árbol en el siglo XVI los colonizadores portugueses de la India, la corteza de neem fue incluida en el *Pocket Manual of Homeopathic Materia Medica* (1927), en la *Indian Homeopathic Pharmacopeia* (1970) y en otros tratados homeopáticos que fueron publicándose durante el siglo XX.

### **Información etnobotánica del árbol de neem (*azadirachta indica*)**

El árbol de neem, cuyo nombre científico es *azadirachta indica*, también conocido como Margosa y Paraíso de la India, pertenece a la familia de las meliaceae; crece en suelos pobres y áridos y también en zonas subhúmedas y secas en América Central; es de tamaño grande ya que éste árbol alcanza de 10 - 15 m de altura y 30 - 80 cm de diámetro, es de corteza gris, con escamas redondeadas y sistema radicular profundo, desarrolla numerosas ramas que forman una copa densa; sus hojas son pinnadas y flores blancas, numerosas y en panículas; procedente de India y Burma (*Figura 22-5*).

El neem en los últimos tiempos se ha convertido en un árbol de elección para proyectos de forestación y para atender las necesidades de combustible y de madera en los países desarrollados.

El árbol de neem ha sido explotado extensamente, por lo que en muchas partes del mundo sus zonas de cultivo están deforestadas. Se ha visto que su crecimiento adecuado es en regiones áridas, obteniéndose las siguientes características de su cultivo:

- a) Su uso de la madera para combustible y las semillas de aceite como pesticidas.
- b) Alta concentración de sales en el suelo.
- c) El árbol de neem actúa como barrera contra el viento y estabiliza la plantación en zonas de lado del canal.
- d) La hojarasca enriquece el suelo al proporcionar materia orgánica sin ningún daño a insectos, lombrices, etc.
- e) Se adapta muy bien al suelo degradado y puede utilizarse como un árbol para delimitación de baldíos.



Figura 22-4. Presencia de Neem en México.



Figura 22-5. Cultivo de Neem ubicado en el INIFAP, Apatzingán, Mich.

La semilla del neem, en general, pierde la capacidad de germinar después de un par de semanas de madurez. Se han hecho esfuerzos para encontrar las razones en que aumenta su periodo de viabilidad mediante la modificación de las condiciones de almacenamiento. La semilla produce un aceite graso, lo que puede ser materia prima en una gran diversidad de aplicaciones.

La madera del neem posee características aromáticas, de consistencia dura, cerrado y según Gamble (1902), los anillos anuales son dudosos, pues se muestran varias bandas alternadas con pocos poros y líneas concéntricas pálida; pero Pearsons y Brown (1932) mencionaron que los anillos de crecimiento son distintos, bruscamente delimitados por líneas concéntricas color marrón.

### **Aspectos fitoquímicos del árbol de neem**

Debido a la gran diversidad de propiedades del árbol de neem, se han aislado muchos principios activos que actualmente están en estudio, la mayor parte de estos trabajos provienen de la India.

### **Propiedades del árbol de neem (*azadirachta indica*)**

Los antiguos hindúes propusieron muchos usos terapéuticos de este árbol, entre sus utilidades destaca su aplicación contra la lepra, las enfermedades de piel, las fiebres, las lombrices intestinales y los insectos parásitos. Incluso a los pacientes incurables se les aconsejaba que pasaran la mayor parte del día a la sombra del árbol, que comieran sus hojas tiernas en ensalada o sus hojas cocidas como verduras, que aliviaran su sed con infusiones hechas con distintas partes del árbol, incluso con la maloliente resina que exudan los árboles centenarios.

En la medicina tradicional, se han usado diferentes partes este árbol para tratar diversos trastornos; la corteza de neem se utiliza para aliviar inflamaciones e irritaciones cutáneas y curar heridas, hemorroides y encías sangrantes.

La savia, por su parte, se emplea para curar diversas dermatosis incluídas hasta hace poco las úlceras de la lepra. La goma, similar a la arábica, se utiliza como emulgente para el dolor de garganta y las flores como vermífugos, para aliviar la tos y varias dolencias oculares, entre ellas las cataratas.

Los frutos, también poseen actividad vermífuga, sirven para tratar los trastornos urinarios, “purificar” la sangre y curar los granos sangrantes. Las semillas son usadas como pesticidas, por lo que es un buen candidato para controlar las plagas de insectos dañinos para la agricultura.

El aceite, que hasta hace unas décadas se empleaba como un fortificante infantil en el sur de la India, se considera todavía como un remedio óptimo para los edemas, abscesos, lesiones lepróticas, para la psoriasis y la caspa, para matar piojos y para aliviar comezones. Utilizado en masajes, se considera asimismo ideal para combatir el reumatismo y los dolores articulares.

Las hojas, por su parte, se emplean en la inducción del parto y el tratamiento de los trastornos posteriores, para la higiene íntima por sus propiedades antiinflamatorias y antisépticas, para inducir la lactación (propiedad que también se utiliza a veces en la industria láctica), para combatir distintas afecciones cutáneas y para tratar la diabetes. Utilizadas antaño en la elaboración de *chutneys* o simplemente consumidas como si fueran espinacas, las hojas del neem se empleaban para aliviar los síntomas de la viruela y del sarampión y para tratar las úlceras.



## Justificación del empleo de neem en un estudio de diabetes

México es un país genéticamente predispuesto a enfermedades crónico degenerativas como la diabetes. Aunado a esto, los hábitos de alimentación se han ido modificando a lo largo de su historia y sobre todo en las últimas 3 décadas, lo que ha provocado que en tiempos recientes estos cambios traigan consigo, una mayor incidencia de diabetes y otras enfermedades como la obesidad que se han ido incrementando. Aunque existen muchos fármacos para tratar la diabetes, las personas prefieren buscar remedios naturales para el tratamiento de esta enfermedad; ya que a veces la forma sintética ocasiona muchos efectos adversos; además de que, al ser una enfermedad incurable, el costo de tantos fármacos para su control a mediano y largo plazo, en muchas ocasiones resulta inalcanzable para la mayoría de la población. Por esta razón en este trabajo se eligió una especie vegetal, que es el árbol de neem (*azadirachta indica*), para comprobar su efecto hipoglucemiante y de esa forma, aportar un tratamiento alternativo (etnomédico) que se pueda administrar solo o como un adyuvante junto con otros fármacos con el fin de lograr ventajas tales como: bajo costo del tratamiento, disminución de las dosis de medicación, con la consecuente disminución de sus efectos colaterales y lograr que la diabetes no se agudice en los pacientes lo que les permita tener opciones más tolerables en su calidad de vida, a partir del diagnóstico de la enfermedad. Finalmente, también se pretende la caracterización de moléculas del extracto de hojas del árbol de neem y su posterior separación e identificación con el propósito de comparar las estructuras obtenidas de la bibliografía procedente de la India, con las estructuras identificadas a partir del árbol de neem provenientes del estado de Morelos.

Los estudios realizados en nuestro país, con el aceite de la semilla de neem, han sido en relación al efecto insecticida, propiedad debida a su alto contenido del compuesto azadiractina A. Sin embargo, el uso terapéutico de la especie arraigada en México, se ha limitado a herbolaria y fitoterapias locales de conocimiento popular. Interesados por la propiedad hipoglucémica, que se atribuye a la acumulación en hojas de los compuestos terpenoides nimbim y nimbidina y dada la falta en México, de estudios científicos rigurosos con respecto al efecto de esta planta, se inició un proyecto, cuyo fin era confirmar que las moléculas aisladas de extractos de la hoja, realmente presentara un efecto hipoglucémico que en caso de ser confirmado, pueda brindar ayuda en el control y mejoría de la calidad de vida de pacientes con diabetes.

**Ecología:** Los estudios iniciaron estableciendo las zonas de crecimiento del árbol NEEM en México, su ruta de introducción al país y sus vectores de distribución. Se seleccionó un área de crecimiento controlado, en Valle de Apatzingan, Michoacán, en donde se colectaron ejemplares de todas las edades (*Figura 22-6*). De estos individuos se obtienen regularmente órganos de NEEM (hoja, corteza, raíz, flor y fruto) para cuantificar en cada una, su efecto hipoglucémico en un modelo de diabetes provocada a ratones.

**Estudios químicos y fitoquímicos:** Consistieron en la extracción de los constituyentes principales mediante maceración en un medio alcohólico (metanol) (*Figura 22-7*) y la caracterización por cromatografía de líquidos acoplada a masas (HPLC-MS), infrarrojo (FT-IR), cromatografía de gases acoplada a masas (CG-MS) y resonancia magnética nuclear de hidrógenos y carbono (RMN-H,-C) (*Figura 22-8*).







Las moléculas aisladas e identificadas como las posibles responsables del efecto hipoglucemiante fueron modeladas molecularmente mediante el programa Hyperchem -6 y calculada su geometría para el confórmero de mínima energía, haciendo uso de sistemas de cálculo *ab initio*. Posteriormente se confirmaron los cálculos *ab initio* trabajando con el programa Gausiann a un nivel de cálculo B3LYP-6.31G\*\* (Figura 22-9).

Actualmente, se intenta cuantificar la concentración existente de moléculas tóxicas, como es la azadiractina A que provoca el efecto insecticida, y también de las moléculas que se propone, presentan el efecto hipoglucemiante. Los estudios se han realizado en hoja, corteza, raíz, flores y fruto del neem. Otros puntos importantes del estudio químico es que la obtención del compuesto con acción insecticida es relativamente sencillo a partir de la semilla y cuando se obtiene el aceite, éste puede ser transformado a fórmulas comerciales, con relativa facilidad, lo cual aumenta el valor económico del neem al considerarlo materia prima para la obtención de un bioinsecticida.

En nuestro laboratorio, desde 2006 surgió la idea de trabajar con modelos animales sobre algunas enfermedades crónico degenerativas tales como la diabetes, desde el punto de vista de tratamientos alternativos como es el caso de la medicina tradicional; usando especies vegetales tal y como la gente tradicionalmente lo ha venido haciendo desde épocas prehistóricas. En tal enfoque, decidimos aplicar el método científico en la evaluación de las propiedades hipoglucemiantes que tienen algunas plantas, mediante la obtención de extractos de algunas de sus partes (hojas, tallo, semillas, etc.) y su posterior administración en animales de laboratorio.

Para tal efecto, elegimos como especie de estudio al árbol de neem (*azadirachta indica*) que, aunque es una especie originaria de la India, actualmente se encuentra distribuida en varios estados de la República Mexicana y, más importante aún, la gente le atribuye una gran variedad de efectos terapéuticos. Por tanto, colectamos hojas del árbol de neem en las instalaciones del Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas, Forestales y Pecuarias (INIFAP) ubicadas en Apatzingán, Mich. El material colectado fue llevado al Laboratorio de Hormonas y Conducta del departamento de Fisiología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, campus Zacatenco, del Instituto Politécnico Nacional. Una vez ahí, las hojas fueron secadas a temperatura ambiente durante dos semanas, se maceraron y se colocaron en envases conteniendo metanol, con la finalidad de que este disolvente arrastrara aquellos metabolitos secundarios, que suponemos son los responsables del efecto hipoglucemiante de esta especie. Pasadas dos semanas, se decantó la parte líquida para llevarla a un procedimiento de concentración a presión reducida con la ayuda de un rotaevaporador. Con este procedimiento se obtuvo una pasta verdosa que se dejó secar en una campana de extracción para posteriormente resuspenderla en una solución de buffer de citratos a 30<sup>o</sup> C con unas gotas de lecitina para facilitar la transferencia de fase y se dejó en agitación durante 24 h., el extracto se llevó a una concentración de 10% y 15%. El extracto así estabilizado, se almacenó en refrigeración hasta el momento de su uso.

Se adquirieron 40 ratones macho de la cepa NIH (25 – 30g de peso corporal), los cuales fueron asignados a 4 grupos experimentales de 10 animales cada uno:

**I) Grupo control:** Consistió en ratones a los cuales se les administró durante el experimento una solución de buffer de citratos (0.1M, pH = 4.5).

**II) Grupo diabético:** Consistió en ratones a los cuales se les administró el fármaco estreptozotocina (115 mg/kg, i.p.) con la finalidad de destruir las células  $\beta$  del páncreas y así no secretar la hormona insulina; con lo cual, los niveles sanguíneos de glucosa en estos animales se elevaron considerablemente. Se consideró que un ratón estaba diabetizado cuando sus niveles de glucosa sanguínea alcanzaron los 150 mg/dL o más. Los ratones que no cubrieron este criterio fueron descartados del experimento.

**III) Grupo diabético + extracto de neem al 10%:** Aquellos ratones que se volvieron diabéticos, fueron tratados con el extracto estabilizado de neem al 10% por vía intragástrica.

**IV) Grupo diabético + extracto de neem al 15%:** Este grupo fue similar al anterior pero en este caso se les administró extracto de neem al 15%.

Todos los grupos de ratones fueron administrados con el tratamiento correspondiente cada dos días; asimismo, se les midió semanalmente el peso corporal y la glucosa sanguínea (previo ayuno de no más de 18 h.). Para la medición de la glucosa sanguínea se tomó una muestra de sangre periférica de cada ratón, por punción en la punta de la cola para obtener un agota de sangre que fue colocada sobre una tira reactiva de un dispositivo digital comercial (Optium Medisense, Abbott). En todos los casos este procedimiento experimental se siguió por un periodo de 36 días. Durante todo el experimento y al término del mismo, se siguieron los lineamientos de Bioética

internacionales y de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas para tratamiento de animales y su posterior sacrificio con el mínimo de sufrimiento posible.

Los datos generados en este experimento, fueron con la ayuda del software de computadora Sigma Stat 3.5, aplicando la prueba estadística de ANOVA bifactorial de medidas repetidas para buscar diferencias significativas entre los tratamientos y, cuando fue necesario, se utilizó la prueba posthoc de Student-Newman-Keuls para realizar comparaciones individuales entre los diferentes tratamientos y días de medición. En todos los casos, se utilizó un nivel  $\alpha = 0.05$  como criterio de decisión para establecer diferencias significativas entre las comparaciones efectuadas.

En la Figura 22-10 se muestra la tasa de cambio de peso, que tuvieron los sujetos de experimentación durante los 36 días de tratamiento. El ANOVA bifactorial de medidas repetidas encontró diferencias significativas en los valores promedio de peso corporal en los grupos de ratones debidas al factor tratamiento ( $F_{3,173} = 7.94$ ;  $p < 0.001$ ) y al factor días de tratamiento ( $F_{6,173} = 2.69$ ;  $p = 0.016$ ). Así mismo, encontró una interacción significativa en el peso corporal de los ratones debida a estos factores (tratamiento x día,  $F_{18,173} = 3.91$ ;  $p < 0.001$ ). Los ratones diabéticos presentaron una disminución significativa en el peso corporal con respecto al grupo control (Prueba Student-Newman-Keuls,  $p < 0.05$ ). Además, los sujetos diabéticos tratados con neem (10 y 15%) también cambiaron su peso corporal significativamente con respecto al grupo control (Prueba Student-Newman-Keuls,  $p < 0.05$ ). Sin embargo, aunque no se presentaron diferencias significativas en el cambio de peso corporal entre los ratones diabéticos tratados con las dos concentraciones del extracto metanólico de hojas de neem (Prueba Student-



Newman-Keuls,  $p > 0.05$ ), resaltó el hecho de que los ratones diabéticos tratados con neem al 10% presentaron menor pérdida (menor cambio) de peso corporal que los animales diabéticos administrados con neem al 15%.

Con respecto a los días de tratamiento, los ratones control presentaron cambios de peso significativamente mayores durante los 36 días de tratamiento con respecto al día cero, antes de iniciar el tratamiento (Prueba Student-Newman-Keuls,  $p < 0.05$ ); es decir, presentaron ganancia en el peso corporal. En contraste, los sujetos diabéticos presentaron una tendencia a perder peso, siendo esto significativo a partir del día 12 (Prueba Student-Newman-Keuls,  $p < 0.05$ ), siendo muy evidente esto, a partir del día 30. Por otro lado, los ratones diabéticos tratados con extracto metabólico de hoja de neem al 10%, no presentaron cambios significativos en el peso corporal durante los 36 días del experimento (Prueba Student-Newman-Keuls,  $p > 0.05$ ); es decir mantuvieron un peso corporal constante durante los 36 días de tratamiento. En contraste, los ratones diabéticos tratados con el extracto metabólico de hoja de neem al 15% mostraron una tendencia a la pérdida de peso corporal conforme transcurrieron los días, siendo esto significativo en el día 24 (Prueba Student-Newman-Keuls,  $p < 0.05$ ) y, aunque mostraron una leve recuperación en el peso corporal en el día 30, el peso corporal mostró nuevamente la tendencia a disminuir en el día 36. En el día 36 de tratamiento, los ratones diabéticos tratados con extracto metabólico de hoja de neem al 10% presentaron una “tasa de cambio” de peso corporal significativamente menor, que los ratones diabéticos que no recibieron el extracto correspondiente (Prueba Student-Newman-Keuls,  $p < 0.05$ ).

De esto se puede concluir que el extracto de neem, aunque no evitó la pérdida de peso que

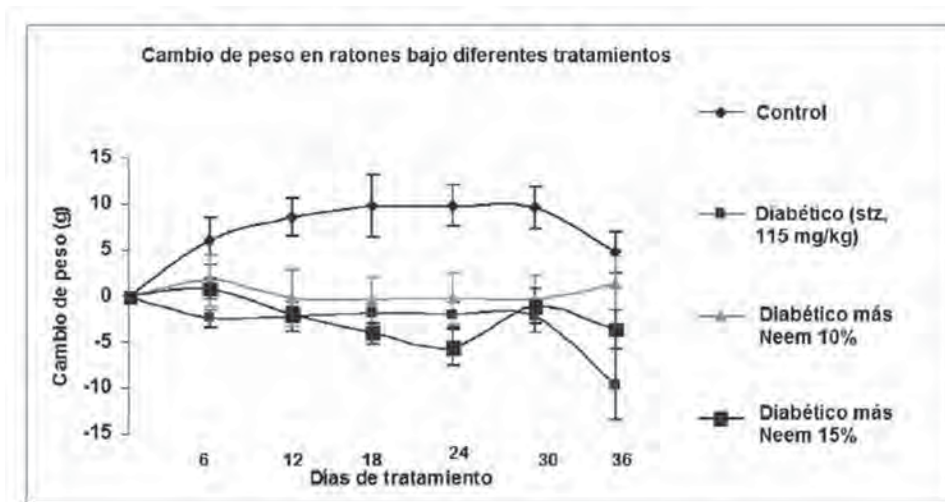
tienen los sujetos diabéticos, tuvo un efecto protector contra una pérdida severa de peso, si se compara con los valores obtenidos en el grupo de animales diabetizados. Siendo este efecto más constante con el extracto de neem al 10%.

En la Figura 22-11 se muestran los efectos del extracto de hojas de neem sobre los niveles de glucosa sanguínea en ratones bajo diferentes tratamientos. El ANOVA bifactorial de medidas repetidas encontró diferencias significativas en los valores promedio de glucosa sanguínea, en los grupos de ratones debidas al factor tratamiento ( $F_{3,173} = 8.24$ ;  $p < 0.001$ ) y al factor días de tratamiento ( $F_{6,173} = 14.90$ ;  $p < 0.001$ ). Así mismo, encontró una interacción significativa en la concentración de glucosa sanguínea de los ratones debida a estos factores (tratamiento x día,  $F_{18,173} = 3.65$ ;  $p < 0.001$ ). Los ratones del grupo diabético que no fueron administrados con el extracto metabólico de hojas de neem presentaron valores promedio de glucosa sanguínea significativamente mayores que los del grupo control (Prueba Student-Newman-Keuls,  $p < 0.05$ ) y, aunque no existieron diferencias significativas entre los grupos de ratones diabéticos tratados con extracto metabólico de hojas de neem (Prueba Student-Newman-Keuls,  $p > 0.05$ ), los valores promedio de glucosa sanguínea de los grupos administrados con extracto de neem al 10% y al 15% tendieron a ser menores que los del grupo diabético, pero significativamente mayores que los del grupo control (Prueba Student-Newman-Keuls,  $p < 0.05$ ).

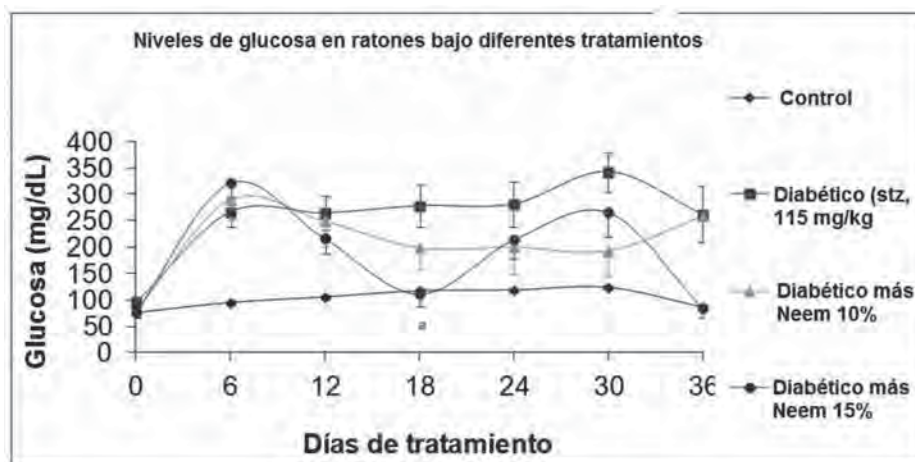
Con respecto a los días de tratamiento, los grupos de ratones tratados con extracto metabólico de hojas de neem al 10% solo mostraron una elevación significativa de la glucosa sanguínea en la primera semana de tratamiento (día 6, Prueba Student-Newman-Keuls,  $p < 0.05$ ) y a partir de este momento

los niveles de glucosa no se elevaron significativamente, presentando niveles constantes a lo largo del experimento (siempre por debajo de los valores de glucosa sanguínea del grupo de animales diabéticos), con la excepción del día 36, donde estos niveles se elevaron significativamente (Prueba Student-Newman-Keuls,  $p < 0.05$ ). En contraste, los valores de glucosa sanguínea de los ratones del grupo tratado con extracto metabólico de hojas de neem al 15% mostraron una respuesta

bifásica; es decir, los niveles promedio de glucosa sanguínea bajaron significativamente hasta el día 18 (donde se obtuvieron valores iguales a los del grupo de ratones control; Prueba Student-Newman-Keuls,  $p < 0.05$ ), pero elevándose significativamente hasta el día 30 (Prueba Student-Newman-Keuls,  $p < 0.05$ ); para posteriormente, volver a disminuir significativamente en el día 36 del tratamiento (Prueba Student-Newman-Keuls,  $p < 0.05$ ).



**Figura 22-10. Tasa de cambio de peso en ratones bajo diferentes tratamientos.** Cada punto representa la media  $\pm$  EEM de cada grupo ( $n = 10$ ). ANOVA bifactorial de medidas repetidas. \*  $P < 0.05$ , comparación diabético + Neem 10% vs control. <sup>a</sup> $P < 0.05$ , comparación diabético + Neem 10% vs Diabético en el día 36.



**Figura 22-11. Niveles de glucosa sanguínea en ratones bajo diferentes tratamientos.** Cada punto representa la media  $\pm$  EEM de cada grupo ( $n = 10$ ). ANOVA bifactorial de medidas repetidas. \*  $P < 0.05$ , comparación diabético+Neem 10% vs diabético. <sup>a</sup> $P < 0.05$ , comparación diabético + Neem 10% y 15% vs Diabético en el día 18.



Con respecto a los niveles de glucosa, el extracto de hojas de neem presentó un efecto hipoglucemiante constante a la concentración de 10%, pero variable al 15%. Sin embargo, en ambos casos es claro que el neem tuvo un efecto protector, al impedir que la glucosa sanguínea se elevara hacia los valores de los animales diabéticos sin tratamiento.

## Conclusión

En el presente estudio, se encontró un efecto hipoglucemiante bifásico; es decir, en ambas concentraciones probadas del extracto metanólico de hojas de neem en ratones diabetizados con STZ, los valores de glucosa sanguínea presentaron oscilaciones durante los 36 días de tratamiento; indicando que, por razones que aún se deben aclarar, el efecto del extracto se presenta solo durante ciertos intervalos de tiempo. Esto es importante considerarlo, pues tal vez refleje el empleo etnomédico de esta especie por parte de la gente en los medios rurales, pues en la mayoría de los casos (entrevistas personales), toman la infusión de las hojas de neem durante 3 o 4 días seguidos; pasando a un periodo de no consumo y, después de otros 3 o 4 días, lo vuelven a tomar en ayunas por otro periodo sucesivo. Es claro por tanto, que este estudio deja abierta la posibilidad de usar el árbol de neem como coadyuvante a la terapia farmacológica para el tratamiento de la diabetes (y aún de la obesidad). Al respecto, actualmente estamos llevando a cabo experimentos donde hemos comparado la actividad hipoglucemiante de estos extractos coadministrados con fármacos como la acarbosa (un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa) o la metformina y los resultados preliminares han mostrado una potenciación del efecto hipoglucemiante por parte del neem.

Asimismo, resulta evidente que se debe realizar una caracterización más rigurosa del extracto de neem para comprobar la propuesta de autores hindúes, en el sentido de los metabolitos secundarios presentes en estos extractos, tales como la nimbina. Al respecto, algunos trabajos indican que posiblemente, parte de la explicación del efecto hipoglucemiante de las hojas de neem, reside en la presencia de flavonoides, fenoles y de saponinas esteroideas (específicamente el ácido clorogénico), metabolitos que en otras especies vegetales, han demostrado tener efecto hipoglucemiante. Al respecto, nuestro laboratorio está en la fase de caracterización fitoquímica y espectroscópica que confirme esto.

## Bibliográficas

- Abad M.J.; Bermejo P. *Baccharis* (Compositae): a review update *ARKIVOC*. **2007**, vii, p. 76-96.
- Abir T.E.; Amany A.E.; Ahmed, Fatani, A.J. Protective effect of red grape seeds proanthocyanidins against induction of diabetes by alloxan in rats. *Pharmacological Research*. **2005**, 52, 264-270.
- Adame, J.; Adame, H. *Plantas Curativas del Noreste Mexicano y Monterrey*. Ediciones Castillo: Mexico, México, 2000.
- Aguilar, A. *Plantas Medicinales del Sur de México*. Guías prácticas México Desconocido: Mexico, 1999.
- Aguilar, A.; Camacho, J.R.; Chino, S.; Jáquez, P.; López, M.E. *Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social*. Instituto Mexicano del Seguro Social. Información Etnobotánica: IMSS, México, 1994, p. 253.

- Aguilar A., Xolalapa, S. La herbolaria Mexicana en el tratamiento de la diabetes. *Ciencia* **2002**, Jul-Sep, 24–35.
- Ahmad, N.; Bansa, A.K.; Kidwai, J.R. Effect of PHA-B fraction of *Agaricus bisporus* lectin on insulin release and  $45\text{Ca}^{2+}$  uptake by islets of Langerhans *in vitro*. *Acta Diabetologica Latina*. **1984a**, 21, 63–70.
- Ahmad, N.; Khan, M.M.; Rastogi, A.K.; Kidwai, J.R. Effect of age on *Agaricus bisporus* PHA-B stimulated insulin release and  $45\text{Ca}^{2+}$  uptake *in vitro* by islets of Langerhans. *Acta Diabetologica Latina*. **1984b**, 21, 349–355.
- Ahmad, S.; Malik, A.; Yasmin, R.; Ullah, N.; Gul, W.; Muhammad, K.P.; Rub, N.H.; Azfa, N. Withanolides from *Physalis peruviana*. *Phytochemistry* **1999**, 50, 647-651.
- American Diabetes Association, 2007 en: [http://www.diabetes.org/\(accsso:13 de noviembre de 2012\)](http://www.diabetes.org/(accsso:13 de noviembre de 2012)).
- Andrade, C.A.; Cárdenas, V.R. Gluconeogenesis inhibition and phytochemical composition of two *Cecropia* species. *J Ethnopharmacol* **2010**, 130, 93–97.
- Andrade-Cetto, A.; Heinrich, M. Review Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes. *J Ethnopharmacol* **2005**, 99, 325–348.
- Argueta, A.; Gallardo, V.M. *Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana*. 1ª ed.; 3 Vols. Instituto Nacional Indigenista, Publicación Gubernamental Nacional: Mexico, México, 1994.
- Argueta, A.; Loaiza, L. La herbolaria y la medicina purépecha en Michoacán. en: *González W.A.H. ed Antropología y práctica médica*. Facultad de Medicina: UNAM, México, 1987, p.78-79.
- Astudillo, V.A.; Ramírez, S.J.E.; Ramírez, T.L. Estudio experimental de plantas medicinales. en: *Memorias del primer coloquio de “medicina tradicional” ¿Un saber en extinción?* Escuela Nacional de Estudios Profesionales Zaragoza: UNAM, México, 1987, p.106-107.
- Belcaro G. Pine tree bark reduces diabetic leg ulcers. *Journal of Clinical and Applied Thrombosis/Homeostasis* 2006, 5, 10-14.
- Beltrame, F.L.; Pessini, G.L.; Doro, D.L.; Prado, D.F.B.; Barbosa, B.R., Garcia C.D.A. Evaluation of the Antidiabetic and Antibacterial Activity of *Cissampelos sicyoides*. *Brazilian archives of biology and technology* **2002**, 45, 21–25.
- Bong, Y.J.; Ji, S.K.; Chang, W.Ch.; Hae, K.L.; Tae-Kyun, O.; Chang, S.K. Comparison between ethanolic and aqueous extracts from chinese juniper berries for hypoglycaemic and hipolipidemic effects in alloxan-induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol* **2008**, 115, 110–115.
- Castleman M. *The New Healing Herbs. The classic guide to nature's best*. Emmaus, PA, Rodale Press: USA, 2001.
- Chattopadhyay, R.R.; Chattopadhyay, R.N. Maitra, S.K. Possible mechanism of antiinflammatory activity of *Azadirachta indica* leaf extract. *Indian J. Pharmacol.* **2002**, 25, 99–100.
- Consejo Nacional de Biodiversidad, 2002 en <http://www.conabio.gob.mx/> (acceso: 13 de noviembre de 2012).
- Department of health and human services: Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Fact Sheet*. United States Government, 2003. disponible en: [www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\\_2003.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2003.pdf) (acceso: 13 de noviembre de 2012).

- Díaz J.L. Índice y Sinonimia de las Plantas Medicinales Mexicanas (IMEPLAM). IMSS, México, 1976; p. 358.
- Dorababu, M.; Joshi, M.C.; Bhawani, G.; Kumar, M.M.; Chaturvedi, A.; Goel, R.K. Effect of aqueous extract of Neem (*Azadirachta indica*) leaves on offensive and defensive gastric mucosal factors in rats. *Indian J. Physiol. Pharmacol* **2006**, 50, 241–249.
- Eisenberg, D.M.; Davis, R.B.; Ettner, S.L. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*, **1998**, 280, 1569-1575.
- Elkayam, A.; Mirelman, D.; Peleg, E., Wilchek, M.; Miran, T.; Rabinkov, A., Sadetzki, S.; Rosenthal, T. Efectos de alicina y enalapril en ratas con hipertensión, hiperlipidemia e hiperinsulinemia inducidas por fructosa. *AJH (Ed. Esp.)* **2001**, 3, 410-414.
- Ene, A.C.; Nwankwo, E.A.; Samdi, L.M. Alloxan-Induced Diabetes in Rats and the Effects of Black Caraway (*Carum carvi L.*) Oil on Their Body Weight. *Res. J. Medicine and Medical Sci* **2007**, 2, 48-52.
- Estrada, L.E. La importancia de las ciencias químico-biológicas en la medicina tradicional. en: *Memorias del primer coloquio de “medicina tradicional” ¿Un saber en extinción?*. Escuela Nacional de Estudios Profesionales Zaragoza: UNAM, México, 1987; p.112-115.
- Ewart, R.B.L.; Kornfeld, S.; Kipnis, D.M. Effect of lectins on hormone release from isolated rat islets of Langerhans. *Diabetes* **1975**, 24, 705–714.
- Foster S, Tyler V. *Tyler’s Honest Herbal*. Haworth Herbal Press: New York, USA, 1999.
- Frôde, T.S.; Medeiros, Y.S. Animal models to test drugs with potential antidiabetic activity. *J. Ethnopharmacol* **2008**, 115, 173-183.
- Gesler, W.M. Therapeutic landscape: medicinal issue in light of the new cultural geography. *Soc Sci Med* **1992**, 34, 735-746.
- Gokcea, G.; Haznedaroglu, Z.M. Evaluation of antidiabetic, antioxidant and vasoprotective effects of *Posidonia oceanica* extracts. *J.Ethnopharmacol* **2008**, 115, 122–130.
- Gray, A.M.; Flatt, P.R. Insulin-secreting activity of the traditional antidiabetic plant *Viscum album* (mistletoe). *J.Endocrinol* **1999**, 160, 409–414.
- Gray, A.M.; Yasser, H.A.; Abdel-Wahab, F.P.R. Biochemical and Molecular Action of Nutrients. The Traditional Plant Treatment, *Sambucus nigra* (elder), Exhibits Insulin- Like and Insulin-Releasing Actions In Vitro. *J. Nutr* **2000**, 130, 15–20.
- Griffith, W. *Vitamins, Herbs, Minerals and Supplements: The Complete Guide*. MJF Books: New York, USA, 1998.
- Guyton A.C. y Hall J.E. Tratado de Fisiología médica, Elsevier Saunders, 11ª ed. 2006, Madrid España, p.345-356.
- Halim, E.M. Lowering of blood sugar by water extract of *Azadirachta indica* and *Abroma augusta* in diabetic rats. *Indian J. Exp. Biol.* **2003**, 41, 636–640.
- Harbone, J.B. Arsenal for survival: secondary plant products. en: *González E.M.; López, E.L.I.; González, E, Tena AJ. Plantas medicinales del estado de Durango y zonas aledañas*. Instituto Politécnico Nacional: México, 2004, p.37-51.

- Hernandez-Galicia, E.; Aguilar-Contreras, A.; Aguilar-Santamaria, L.; Roman-Ramos, R.; Chavez-Miranda, A.A.; Garcia-Vega, L.M.; Flores-Saenz, J.L.; Alarcon-Aguilar, F.J. Studies on Hypoglycemic Activity of Mexican Medicinal Plants. *Proc West Pharmacol Soc* **2002**, 45, 118-124.
- Hunt, L.; Arar, N.; Akana, L.; Herbs, Prayer, and Insulin Use of Medical and Alternative Treatments by a Group of Mexican American Diabetes Patients. *J Fam Pract* **2000**, 49, 123-129.
- INEGI. *Estadísticas de diabetes en la población mexicana*. Reporte anual. 2006. disponible en: [www.inegi.gob.mx/](http://www.inegi.gob.mx/) (acceso: 13 de noviembre de 2012).
- Instituto Nacional de Cardiología, 2010 en: [http://www.revespcardiol.org/cardio/ctl\\_servlet?\\_f=40&ident=13082533](http://www.revespcardiol.org/cardio/ctl_servlet?_f=40&ident=13082533) (acceso 13 de noviembre de 2012).
- Jung, B.J.; Ji, S.K., Chang, W.Ch.; Hae, K.L.; Tae-Kyun, O.; Sei, Ch.K. Comparison between ethanolic and aqueous extracts from Chinese juniper berries for hypoglycaemic and hypolipidemic effects in alloxan-induced diabetic rats. *J Ethnopharm* **2008**, 115, 110-115.
- Karch, S. *Consumer's Guide to Herbal Medicine*. New Cork: Advanced Research Press, USA. 1999.
- Kaleem, M.; Asif, M.; Ahmed, Q.U.; Bano, B. Antidiabetic and antioxidant activity of *Annona squamosa* extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Singapore Med J* **2006**, 47, 670-675.
- Kumar P.S., Shukla Y. Herbal Medicine: Current Status and the Future. *Asian Pacific J. Cancer Prevention*. **2003**, 4, 281-228.
- La Jornada, 2009 disponible en: <http://www.jornada.unam.mx/2009/11/10/index.php?section=capital&article=031n1cap> (acceso: Octubre2010).
- Lilley, L.L.; Aucher, R. *Farmacología en enfermería Harcourt*. 2ª ed.; Madrid, España, 2000, p .185-187.
- Lampe, J. Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanisms of action in human experimental studies. *Am. J. Clin. Nutr* **1999**, 70, 475S-490S.
- Lenzen, S. The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes. *Diabetologia* **2008**, 51, 216-226.
- Linares, E.; Flores, B.; Bye, R. *Selección de Plantas Medicinales de México*. 1ª ed.; Editorial Limusa: Mexico, México, 1994.
- López, A.A. *Textos de medicina náhuatl*. 1ª ed.; Instituto de Investigaciones Históricas: UNAM, México, 1975, p.38-41.
- Lozoya, X. Two decades of Mexican ethnobotany and research on plant derived drugs en: *Ethnobotany and the Search for New Drugs*. Ciba Foundation Symposium 185. Wiley, New York, 1994.
- Martínez-Carrera, D.; Sobal, M.; Morales, P.; Martínez, W.; Martínez, M.; Mayett, Y. *Los hongos comestibles: propiedades nutricionales, medicinales, y su contribución a la alimentación mexicana: El shiitake*. 1ª ed.; Campus Puebla, Colegio de Postgraduados (COLPOS) 2004.
- Martínez, M. *Las Plantas Medicinales de México*. Editorial Botas: Mexico, 1989. p. 400.
- Miller, L, Murray W. *Herbal Medicines: A Clinician's Guide*. Pharmaceutical Products Press: New York, USA, 1998.
- McClatchey, W. From Polynesian Healers to Health Food Stores: Changing

- Perspectives of *Morinda citrifolia* (Rubiaceae) *Integrative cancer therapies*. **2002**, 1, 110-120.
- Mendoza, P.N.; *Farmacología médica*. Editorial Médica Panamericana S.A. de C.V.: UNAM, México, 2008. p. 354-360.
- Mudur G. Panel defends India's traditional doctors. *BMJ* **1997**; 314(7094), 1573.
- Muhammad, K.S.; Yulin, D.; Rongji, D. Attenuation of biochemical Parameters in Streptozotocin-induced Diabetic Rats by Oral Administration of Extracts and Fractions of *Cephalotaxus sinensis*. *J. Clin. Biochem. Nutr* **2008**, 42, 21–28.
- Nadkarni, M. *Indian Materia Médica*. Popular Book Depot: Mumbai, India, 1954. p. 210-250.
- Nathan, D.; Buse, J.; Davidson, M.; Heine, R. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus. *Rev. Med. Vallejiana* **2006**, 4, 52.
- National Health Interview survey /National Center for Health Statistics, 2005; from <http://www.cdc.gov/nchs/nhis.htm> (acceso: 13 de noviembre de 2012).
- Navarro-Beltrán, E.; coord. *Diccionario terminológico de ciencias médicas*. 12<sup>a</sup> ed.; Salvat, Barcelona, España, 1992.
- Negri, G. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes *Brazilian J.Pharmaceutical Sciences*. **2005**; 41: 18-25.
- Nolte, M.S.; Karam, J.H. Hormonas pancreáticas y medicamentos usados en el tratamiento de la diabetes. en *Katzung, B.G. (eds.). Farmacología básica y clínica*, 10<sup>a</sup> Ed. Manual Moderno, México, 2007, p. 707–729.
- Olaiz-Fernández, G.; Rojas, R.; Aguilar-Salinas, C.A.; Rauda, J.; Villalpando, S. Diabetes mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud. *Salud pública de México*. **2007**, 49, 21-27.
- Pérez-Guerrero, C.M.; Herrera, R.; Ortiz, M.; Álvarez-de-Sotomayor, F.M.A. A pharmacological study of *Cecropia obtusifolia* Bertol aqueous extract. *J Ethnopharm* **2001**, 76, 279–284.
- Pérez-Guerrero, C.M.; Ocegueda, A.; Munoz, J.L.; Avila, J.G.; Morrow, W.W. A study of the hypoglycaemic effect of some Mexican plants. *J. Ethnopharm* **1984**, 12, 253–262.
- Pierce, A. *The American Pharmaceutical Association Practical Guide to Natural Medicines*. 1a ed.; Wm Morrow: New York, USA, 1999, 728p.
- Pijoan, M. Ámbito farmacéutico. Etnofarmacología. *OFFARM*. **2004**, 23, 128–133.
- Piqueras, J. *Intoxicaciones por Plantas y Hongos*. 1<sup>a</sup> ed.; Masson: Barcelona, España, 1996. 153p.
- Procuraduría Federal del Consumidor, 2007 en: [http://www.profeco.gob.mx/encuesta/brujula/bruj\\_2007/bol47\\_diabetes.asp](http://www.profeco.gob.mx/encuesta/brujula/bruj_2007/bol47_diabetes.asp) (acceso 13 de noviembre de 2012).
- Puri, H.S. NEEM. *The Divine Tree Azadirachta indica, Medicinal and Aromatic Plants-Industrial Profiles*. Harwood Academic Publishers: OPA (Overseas Publishers Association; British Library, UK, 1999. <http://books.google.com.mx/books?id=T94o70RSFGgC&pg=PA80&dq=neem+leaves#v=onepage&q=neem%20leaves&f=false>
- Ramadan. M.; Morsel, J. Oil goldenberry (*Physalis peruviana* L). *J. Agric. Food Chem* **2003**, 51, 969-974.
- Ratnasooriya, W.D., Jayakody, J.R.A.C.; Premakumara G.A.S. Adverse pregnancy



- outcome in rats following exposure to a *Salacia reticulata* (Celastraceae) root extract *Brazilian journal of medical and biological Research* **2003**, 36, 931-935.
- Robbers S, Tyler V. *Tyler's Herbs of Choice: The rherapeutuc use of phytomedicinals*. Haworth Herbal Press, New York, 1999. 287p.
- Rodríguez, S.; Rodríguez, E. Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*. **2006**, 29, 1963-1972.
- Rodríguez, U.S.L.; Rodríguez, U.E.M. Efecto de la ingesta de *Physalis peruviana* (aguaymanto) sobre la glicemia postprandial en adultos jóvenes. *Rev. Med. Vallejana*. **2006**, 4, 43-53.
- Roith, D.L. , Taylor, S.I. Olefsky J.M. *DIABETES MELLITUS. Texto básico y clínico*. 2ª ed.; Mcgraw-Hill, España, 2003
- Ryan, E.; Pick, M.; Marceau, C. Use of alternative medicines in diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* **2001**, 18, 242-250.
- Savory, A.; Butterfield, J. *Holistic Management. A new Framework for Decision making*. 2nd ed.; Island Press: Washington, DC, USA, 1999. 623p.
- Schultes, R.; Raffauf, R. *The Healing Forest: Medicinal and toxic plants of the Norwest Amazonia*. Dioscorides Press; Portland Oregon, USA. 1990. p.35
- Shane-McWhorter, L. Biological Complementary Therapies: A Focus on Botanical Products in Diabetes. *Diabetes Spectrum* **2001**, 14, 199-208.
- Sievenpiper, J.; Arnason, J.; Leiter, L.; Decreasing, Null and Increasing Effects of Eight Popular Types of Ginseng on Acute Postprandial Glycemic Indices in Healthy Humans: The Role of Ginsenosides. *J.American College of Nutrition* **2004**, 23, 248-258.
- Skidmore–Roth, L. *Mosby's Handbook of Herbs and Natural Supplements*. 4<sup>th</sup> ed.; Esevier Mosby: St. Louis, USA, 2003.
- Spoor, D.C.; Martineau, L.C.; Leduc, Ch.; Benhaddou-Andalussi, A.; Meddah, B.; Harris, C.; Burt, A.; Fraser, M.H.; Joly, E.; Johns, T.; Arnason, J.T.; Haddad, P.S. Selected plant species from the Cree pharmacopoeia of northern Quebec possess anti-diabetical potential. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2006**, 84, 847-858.
- Szkudelski, T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in  $\beta$  cells of the rat pancreas. *Physiol. Res.* 2001, 50, 536 – 546.
- The Ayurvedic Center Historical use of ayurvedic herbs 2006. disponible en: from <http://www.holheal.com/ayurved4.html> (13 de noviembre de 2012).
- \*University of Maryland Medical Center. 2006. Siberian ginseng. disponible en: <http://www.umm.edu/altmed/ConsHerbs/GinsengSiberianch.html> (acceso martes, 13 de noviembre de 2012).
- Valdés, J, Flores, H. Historia de las plantas de Nueva España. En: Comisión editora de las obras de Francisco Hernández. Comentarios a la obra de Francisco Hernández. (1570-76). México: *Universidad Nacional de México*, 1984; p.9-222.
- Veitch, G.E.; Pinto, A.; Boyer, A., Beckmann, E.; Anderson, J.C., Ley, S.V. Síntesis of natural products from the Indian Neem tree *Azadirachta indica*. *Organic Letters*. **2007**, 10, 569–572.
- Vuksan, V.; Sievenpiper, J.L.; -wong, J.; Xu, Z.; Beljan-Zdravkovic, U.; Arnason J.T.; Assinewe, V.; Stavro, M.P.; Jenkins, A.L.; Leiter, L.A.; Francis, T. American ginseng (*Panax quinquefolius* L.)



attenuates postprandial glycemia in a time-dependent but not dose-dependent manner in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* **2001**; 73, 753-758.

Vuksan, V.; Stavro, M.; Sievenpiper, J.L.; Koo, V.YY.; Wong, E.; Beljan-Zdravkovic, U.; Francis T.; American Ginseng Improves Glycemia in Individuals with Normal Glucose Tolerance: Effect of Dose and Time Escalation. *J.American College of Nutrition*. **2000**, 19, 738-744.

Winslow, L.C., Kroll, D.J. Herbs as medicine. *Arch. Intern. Med.* **1998**, 158, 2192-2199.

Wu, S-J.; NG, L-T.; Huang, Y-M.; Lin, D-L.; Wang, S-S.; Huang, S-N.; Lin, Ch-Ch.; Antioxidant activities of *Physalis peruviana*. *Biol. Pharm. Bull* **2005**, 28, 963- 966.

Yeh, G. Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes. *Diabetes Care*. **2003**, 26, 1277-1294.

Yeh, G.Y.; Eisenberg D.M.; Davis R.B.; Phillips R.S. Use of Complementary and Alternative Medicine Among Persons With Diabetes Mellitus: Results of a National Survey. *Am. J. Public Health*. **2002**, 92, 1648 - 1652.

---

## Terapia génica y diabetes

---

Mirandeli BAUTISTA ÁVILA

**E**N 1923, Banting y Macloed, de la Universidad de Toronto de Canadá, fueron reconocidos con el premio Nobel por el descubrimiento de la insulina, ya en aquel entonces, Banting, sin duda alguna, declaraba lo siguiente acerca de su descubrimiento: “La insulina no es la cura de la diabetes, es sólo un tratamiento”. Desde 1923, la insulina ha sido el paliativo usado para los pacientes con diabetes, esta terapia tradicional que consiste en el control de la glicemia, es poco precisa, por lo que nacen dificultades y trastornos en la salud a largo plazo, como por ejemplo: las retinopatías, neuropatías y enfermedades cardiovasculares, entre otras complicaciones.

Frente a esta historia natural, muchos clínicos preguntan si no sería más eficiente la prevención de la enfermedad que el tratamiento. No hay duda de que llevan razón. Sin embargo, ninguno de los tratamientos aplicados hasta ahora en la prevención de la enfermedad diabética, ha resultado efectivo. De hecho, muchos de estos tratamientos, han sido altamente efectivos en animales de experimentación, pero no así en humanos.

Se ha ensayado modificar hábitos nutricionales (excluyendo proteína bovina en la alimentación de los recién nacidos), inducir inmunotolerancia mediante la administración precoz de insulina u otros péptidos en personas asintomáticas con marcadores de autoinmunidad, proteger la pérdida de masa celular mediante inhibidores de poli - ADP - ribosa como la nicotinamida y/o barrenderos de radicales libres, pero nada ha resultado exitoso. Incluso aquellos tratamientos que podían dar buenos resultados como algunos inmunodepresores (ciclosporina, azatioprina, algunos monoclonales) tienen un perfil de seguridad que no permite darlos en prevención de la enfermedad.

Todas estas limitaciones, pudieran evitarse potencialmente con la aplicación de la terapia génica, en la cual, los avances están dirigidos no sólo a la mejoría de la enfermedad, sino a la curación total del paciente. En el presente capítulo se expone, de manera general, en qué consiste este tipo de terapia, y cuáles son las perspectivas de futuro de los diferentes caminos que se están siguiendo relacionados con la terapia génica.

### ¿En qué consiste la terapia génica?

A grandes rasgos la terapia génica se puede definir, como la introducción de un gen normal en una célula diana para reemplazar a un gen defectuoso en su función. En otras palabras la terapia génica consiste en un conjunto de técnicas, que permitan vehiculizar secuencias de ARN o ADN al interior de una célula diana, con objeto de modular la expresión de determinadas proteínas causantes de una alteración biológica.

La terapia génica puede ser aplicada tanto en **células germinales**, dirigida a modificar la dotación genética implicada en la formación de óvulos y espermatozoides y, por tanto, transmisible a la descendencia, como en **células somáticas**, dirigida a modificar células constituyentes del organismo, por tanto, la modificación genética no se podrá transmitir a los descendientes.

Por otro lado, la terapia génica también se ha clasificado de acuerdo con la estrategia utilizada en: terapia génica *in vivo* y terapia génica *ex vivo*.

#### Terapia génica *in vivo* (Figura 23-1)

Este tipo de terapia génica consiste en la introducción del material genético directamente a las células del organismo, sin que exista ningún tipo de manipulación *in vitro*. Cabe mencionar que el grado de control sobre todo el proceso de transferencia es menor, así como la eficiencia global. Otro de los inconvenientes de esta técnica es que existe dificultad en cuanto a conseguir un alto grado de especificidad tisular.

#### Terapia génica *ex vivo* (Figura 23-2)

Este tipo de terapia comprende todas las técnicas que las células a tratar son extraídas al paciente, aisladas, crecidas en cultivo y sometidas al proceso de transferencia *in vitro*.

Una vez seleccionadas las células que se han transducido correctamente, se expanden en cultivo y se introducen de nuevo al paciente. Las ventajas más importantes son: el permitir el tipo de célula a tratar, mantener un control más estrecho durante todo el proceso y una mayor eficacia en la transducción genética. Como mayores inconvenientes podemos mencionar la complejidad y el alto coste de los protocolos, así como la imposibilidad de transducción de aquellos tejidos que no son susceptibles a crecer en cultivo.

### ¿Cómo llega el gen deseado al núcleo de las células y se expresa en el momento y lugar precisos?

Existen diversos factores que influirán en el éxito de la terapia génica los cuales resumimos a continuación:

- 1) Una transferencia génica eficiente y precisa.
- 2) Garantizar una expresión génica persistente y bien regulada.
- 3) Procurar una adecuada localización subcelular y un procesamiento adecuado del producto génico - génico (proteína).

Los genes normales utilizados para reemplazar a los genes defectuosos pueden ser llevados a la célula por medio de los llamados vehículos o “vectores”, denominados así por su similitud con los agentes biológicos que transmiten enfermedades. El término vector, anteriormente se utilizaba sólo para designar a los plásmidos o a los virus modificados que se utilizaban como vehículos que transportaban el gen deseado a una célula. El mismo ha pasado a ser un término genérico, que involucra los diversos medios, ya sean biológicos, químicos o físicos, por medio de los cuales se puede hacer llegar el gen a la célula, y así se emplea

en diversas publicaciones, aunque algunos prefieren reservar el término vector para los vehículos biológicos propiamente dichos. Es por eso que hablamos de métodos de transferencia o vectores virales y no virales, los

cuales pueden cumplir su cometido tanto en células extraídas del paciente que se va a tratar, modificadas *in vitro* y luego reimplantadas (técnicas *ex vivo*), o directamente en el paciente (técnicas *in vivo*).

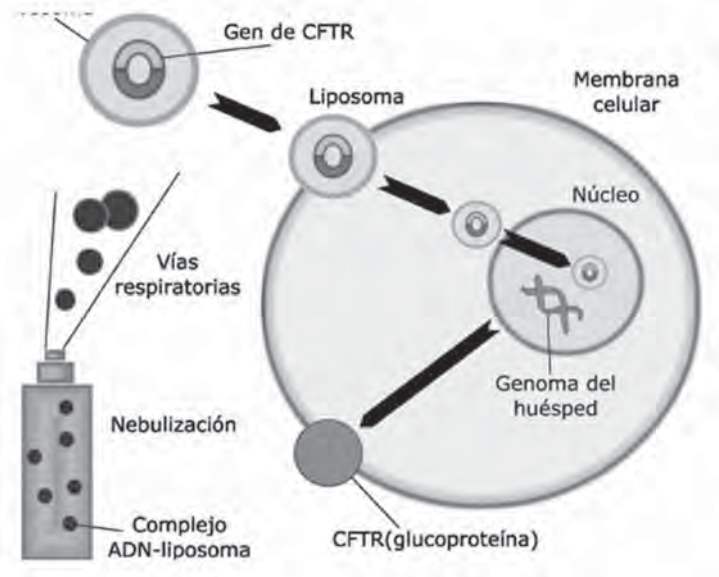


Figura 23-1. Modelo de transferencia génica in vivo mediado por liposomas catiónicos: introducción del gen que codifica el regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

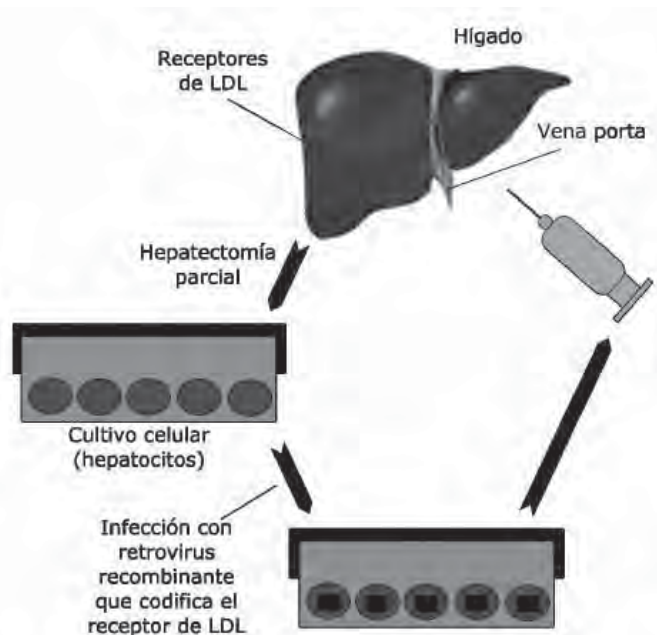


Figura 23-2. Modelo de transferencia génica ex vivo: introducción del gen que codifica el receptor de LDL en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar monogénica.

Los vectores virales se basan en el principio de que los virus son fragmentos de ADN o ARN encapsulados que ingresan a las células y dirigen la maquinaria celular para sus propósitos de reproducción. Estos virus están formados por varios genes y pueden ser modificados por ingeniería genética, extrayéndoseles aquellos que les confieren sus características dañinas e intercambiándose por el o los genes deseados, sin que pierdan la capacidad de encapsularse, pero sí la de auto reproducirse en el individuo. Se cultivan y se purifican en medios celulares especiales, hasta que se verifica su inocuidad. En el fondo, los vectores virales son virus modificados, con los cuales literalmente se infecta al individuo. Estos virus, irán a una gran cantidad de células del organismo, depositando su material genético en el núcleo, el cual posteriormente se expresará como proteínas. Los principales vectores virales son los retrovirus y los adenovirus. Fueron los primeros en ser utilizados porque se conocía bastante bien su constitución y su comportamiento. Sin embargo, cada tipo de virus podría constituirse, con las modificaciones pertinentes, en un vector viral, y hay muchos otros que están siendo utilizados en los protocolos de experimentación.

Los métodos de transferencia no virales, fueron desarrollados como alternativa debido a ciertos inconvenientes que presentan los vectores virales. Entre los principales encontramos los liposomas y el ADN desnudo, entre otros. Los liposomas son microesferas compuestas por una membrana lipídica que rodea un medio acuoso interno. Hay dos tipos: los liposomas catiónicos, que están cargados positivamente y que interactúan con el ADN (de carga negativa) para formar un complejo estable. Este complejo puede entrar a las células luego de su administración endovenosa. Entre los más usados está la lipofectina. Por

otro lado, los liposomas con carga negativa no forman complejos con el ADN, sino que lo atrapan, formando una cápsula alrededor. Entre sus ventajas está que pueden llevar grandes fragmentos de ADN, potencialmente tan largos como el tamaño de un cromosoma, a diferencia de los vectores virales, que solo pueden llevar un ADN de longitud más bien pequeña. El ADN desnudo consiste en inyectar directamente plásmidos de ADN, es decir, constructos de ADN confeccionados por ingeniería genética, los cuales se ha visto presentan cierto grado de expresión en los diversos tejidos luego de su administración.

### **Requerimientos mínimos para tratar una enfermedad mediante terapia génica**

El objetivo de la terapia génica es mejorar la salud del paciente, corrigiendo el fenotipo mutante, en este sentido cabe mencionar que existen requerimientos mínimos para tratar una enfermedad mediante este tipo de terapia:

- a) Identificación del locus afectado o, al menos, de la base bioquímica del trastorno.
- b) Un clon de ADN complementario (ADNc) del gen, el propio gen (especialmente si no es muy grande), o una versión funcional del gen de la que se han eliminado componentes no críticos para reducir su tamaño.
- c) Una sustancial carga de enfermedad y una relación de beneficio - riesgo favorable comparado con terapias alternativas.
- d) Suficiente conocimiento de la base molecular de la enfermedad, como para estar seguros que la transferencia del gen probablemente mejorará o corregirá la patología bioquímica y evitará o revertirá las anomalías fenotípicas críticas. Mientras que las mutaciones o pérdida de función

requerirán la reposición con un gen normal, algunos alelos dominantes, como los dominantes negativos, requerirán la inactivación del gen mutante o de su producto.

e) Componentes reguladores apropiados para el gen transferido. Una estrecha regulación del grado de expresión génica, es relativamente poco importante en algunas enfermedades y crítica en otras.

f) Una célula diana apropiada, idealmente con una larga vida media o un buen potencial de replicación *in vivo*.

g) Datos adecuados de células cultivadas y estudios en animales que indiquen que el vector, el constructo génico son eficaces y seguros.

h) Una revisión del protocolo, su aprobación por un organismo institucional, y en la mayoría de los países una agencia gubernamental de seguimiento.

## Aplicaciones de la terapia génica

En un principio y dado que la terapia génica consiste en la manipulación genética del organismo humano, podría aplicarse en cualquier enfermedad que haya surgido por la modificación de un factor genético, esto es, tanto en las enfermedades monogénicas con patrón de herencia mendeliana (fibrosis quística, hemofilia, hipercolesterolemia), como en las enfermedades con herencia multifactorial (diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria), en las que aparte de existir una influencia genética, existe un factor de tipo ambiental. También podría utilizarse en el mejoramiento de los procesos de curación y regeneración tisular, y en el tratamiento de enfermedades neurológicas degenerativas, como la enfermedad de Parkinson y de Alzheimer.

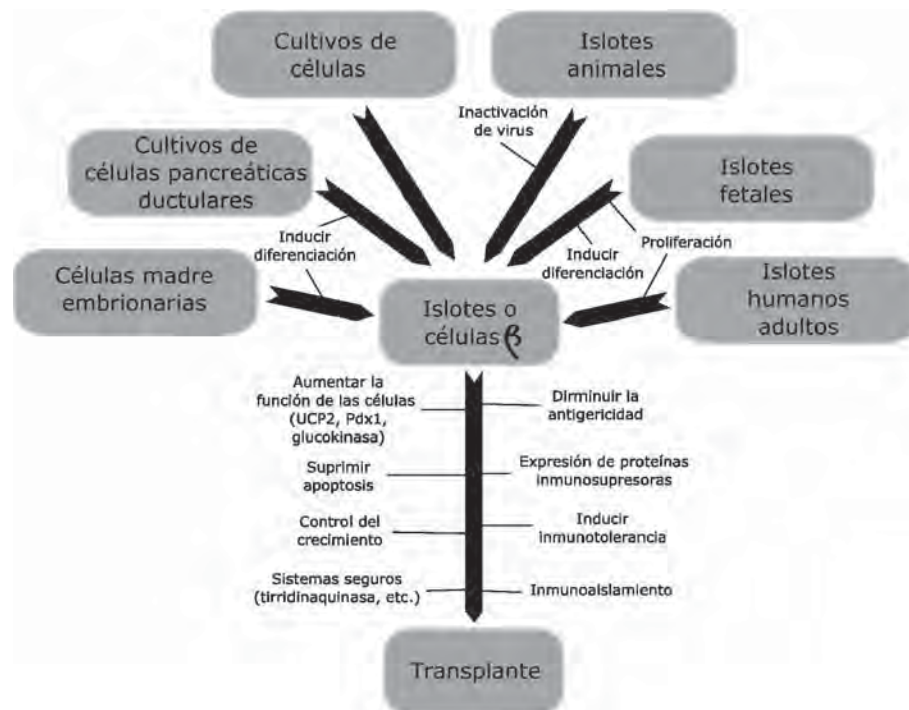


Figura 23-3. En la figura se muestran los diferentes pasos a seguir, según sea el caso, para una transferencia génica efectiva.



## Alternativas para la diabetes dentro del campo de la terapia génica

En la actualidad, la terapia de regeneración génica es un acercamiento potencial a lo que pudiera ser la cura de la diabetes. Los avances respecto a este tipo de terapia y en torno a esta enfermedad se están atacando por distintas vías (*Figura 23-3*):

- a) Transplantes de islotes pancreáticos humanos y porcinos.
- b) Regeneración *in vitro*, mediante transplante de cultivos celulares, incluyendo células madre embrionarias, células madre adultas (pancreáticas) y líneas de células  $\beta$  [ 11].
- c) Regeneración *ex vivo*, mediante la obtención de células que no sean  $\beta$  (células de médula ósea, células progenitoras hepáticas, sangre de cordón umbilical, etc.) del paciente a tratar, las cuales se llevan a cultivo para su diferenciación hacia células  $\beta$  y posteriormente, por medio de vectores, son llevadas de nuevo al organismo.
- d) Regeneración *in vivo*, o lo que es lo mismo, regeneración *in vivo* del daño inducido al tejido pancreático.

## Transplantes

### Páncreas humano

La terapia curativa para la diabetes sería aquella que restituye al paciente su capacidad endógena de producir insulina de manera regulada, y de ese modo normalizar su control metabólico. Mediante el transplante completo de páncreas, los resultados obtenidos se aproximan al concepto de curación: normalmente se alcanza la independencia insulínica, es decir, el paciente no necesita suministro externo. Sin embargo, sin importar la técnica quirúrgica utilizada, el

transplante completo de páncreas tiene altas tasas de complicaciones o incluso mortalidad, además de que este procedimiento, necesita un tratamiento de por vida con medicación inmunosupresora (fármacos que impiden que el organismo luche contra sustancias extrañas) para evitar el rechazo del transplante. Cabe mencionar, que diversos estudios, han encontrado que para los pacientes cuyos riñones funcionan correctamente, los índices de supervivencia de los pacientes que reciben un transplante de páncreas, son inferiores a los índices de supervivencia de los pacientes que controlan su diabetes con terapia convencional (insulina, dieta, etc.).

Contando también con que el suministro de órganos es escaso, el transplante de páncreas, por tanto, se ha restringido principalmente a aquellos que también necesitan un transplante de riñón.

### Células de islotes pancreáticos humanos

Dado los inconvenientes que se han encontrado relacionados con el transplante de páncreas, se pensó en el transplante de islotes pancreáticos como una alternativa menos invasiva, con menores complicaciones y que requiere de una cirugía menor, la cual radica, ya sea en una inyección transabdominal en la circulación porta, directamente en la vena porta o a través de la vena umbilical.

Los islotes pancreáticos son estructuras celulares bien definidas respecto al resto del páncreas. Están constituidos básicamente por cuatro tipos celulares: células  $\alpha$ , productoras del glucagón; células  $\beta$  (*Figura 23-4*), productoras de insulina, células delta, productoras de somatostatina, y células PP, productoras de una pequeña molécula conocida como péptido pancreático. De los distintos tipos celulares que forman el islote pancreático, las células  $\beta$ ,

que representan solo el 2% del total de la masa pancreática, son las que están específicamente dañadas por el ataque inmunológico que ocasiona la diabetes tipo 1. Por tanto en las personas que sufren este tipo de diabetes, las células  $\beta$  del páncreas no alcanzan a liberar la insulina necesaria para la supervivencia y están condicionadas a obtenerla diariamente de manera exógena. Por otro lado la diabetes tipo 2 comúnmente comienza con una etapa denominada: resistencia a la insulina, en la cual el organismo tiene dificultad para usar la insulina de manera efectiva. Con el tiempo, la producción de insulina declina y la mayoría de los afectados con diabetes tipo 2, necesitarán de un tratamiento de insulina exógeno.

A partir de la década de los setenta se llevaron a cabo este tipo de trasplantes sin obtener éxitos considerables, y no ha sido sino hasta hace algunos años, que investigadores canadienses han llevado a cabo un protocolo denominado “Ediabetesonton”, con el cual se han obtenido resultados muy

prometedores ya que optimiza el protocolo de aislamiento de islotes, con una nueva gama de inmunosupresores libres de esteroides. Para llevar a cabo el trasplante, los islotes de cadáveres donantes son obtenidos mediante técnicas de purificación, con las que se aíslan del resto del páncreas. Los islotes purificados pueden ser fácilmente manejados en medios de cultivo para proceder después a su implantación en el paciente receptor. Al tratarse de islotes aislados, pueden ser introducidos en el receptor de manera sencilla, mediante una inyección en la vena porta previamente canalizada por control radiológico. Una vez inyectados los islotes al paciente receptor, éste debe recibir un tratamiento que evite la respuesta de su sistema inmune frente a los islotes recibidos, que son considerados como ajenos. De no ser así los islotes trasplantados serían destruidos por el propio organismo. En consecuencia, el tratamiento inmunosupresor debe ser recibido por el paciente, mientras los islotes mantengan su viabilidad y funcionalidad.

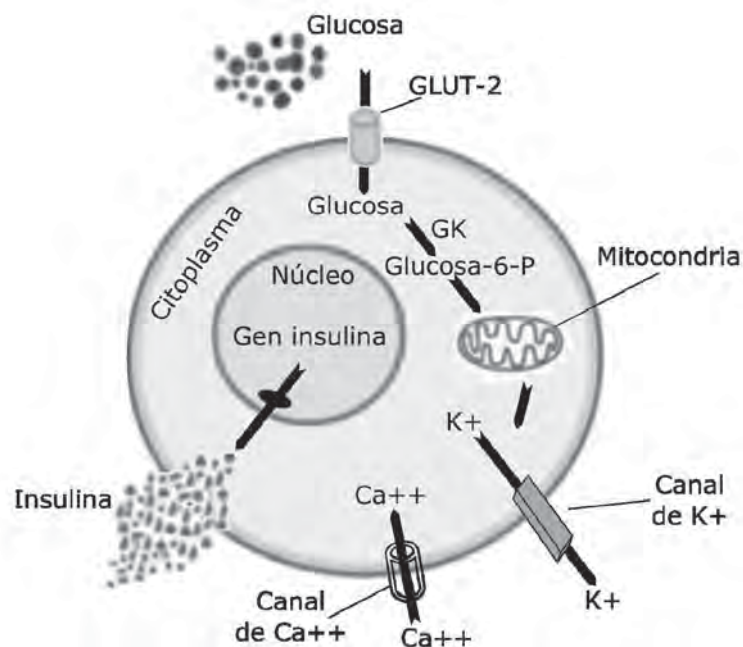


Figura 23-4. Ruta que integra la señal de glucosa en el exterior de la célula con la secreción de insulina en la célula  $\beta$ .

A pesar de estar obteniendo resultados muy prometedores, pacientes que han permanecido hasta dos años sin necesidad de insulina exógena, se necesitan páncreas de al menos dos donantes, para cada uno de los pacientes para llevar a cabo el protocolo Ediabetesonton. La generalización de la aplicación tanto del trasplante de páncreas como de islotes aislados, por tanto, se verá gravemente afectado por la falta de donantes.

### **Células de islotes pancreáticos porcinos**

Las circunstancias antes mencionadas llevan a la persistente búsqueda de fuentes alternativas para la obtención de células pancreáticas productoras de insulina. En este sentido, el cerdo ha sido identificado como el donador más conveniente.

En un principio la disponibilidad de los islotes de origen porcino, sería virtualmente ilimitada para poder suministrar a pacientes con diabetes, y la restricción que actualmente impone la disponibilidad de islotes de cadáver sería solventada. Sin embargo, la barrera inmunológica que es necesario vencer entre tejidos de distintas especies, es muy superior a la incompatibilidad propia entre humanos. Por este motivo, se ha puesto en marcha una tecnología que permitiría el desarrollo de cerdos transgénicos, con la expresión de determinados genes humanos. Estos cerdos no expresarían proteínas que fueran reconocidas por los sistemas inmunes de los pacientes receptores como pertenecientes a otra especie. La tecnología podría permitir el desarrollo de cerdos con sistema de histocompatibilidad idéntico para cada paciente, lo que impediría su potencial rechazo.

El gran problema que plantea esta fuente de células, es la posible infección cruzada entre especies que se puede producir por

retrovirus porcinos endógenos, es decir, material genético de partículas virales que está integrado en el ADN del cerdo. Los retrovirus provocan una infección permanente, ya que integran su ADN en el de la célula infectada, transmitiéndose a las células hijas. Todos los cerdos contienen varias copias de este tipo de secuencias, como por ejemplo, el retrovirus endógeno de cerdo (PERV). Aparte de que ya existen estudios que han puesto de manifiesto que estos retrovirus porcinos endógenos, obtenidos a partir de líneas celulares porcinas infectadas, son capaces de infectar células humanas. Por este motivo, se ha puesto en marcha una tecnología que permitiría el desarrollo de cerdos transgénicos, con la expresión de determinados genes humanos. Estos cerdos no expresarían proteínas que fueran reconocidas por los sistemas inmunes de los pacientes receptores como pertenecientes a otra especie. La ingeniería genética podría permitir el desarrollo de cerdos con sistema de histocompatibilidad idéntico para cada paciente, lo que impediría su potencial rechazo.

Otro recurso potencial, adicional al trasplante de material pancreático, es el tejido fetal pancreático. El páncreas fetal tiene una mayor proporción de tejido endocrino/exocrino y se puede disponer de él más fácilmente que el tejido cadavérico adulto. A pesar de que el páncreas endocrino fetal está poco desarrollado, se ha demostrado que las células endocrinas inmaduras pueden madurar en células  $\beta$  funcionales *in vivo*. Sin embargo el uso de tejido fetal todavía representa una gran controversia ética. Y más aún, que en modelos animales se ha encontrado que se requiere de múltiples páncreas fetales para revertir los efectos de la diabetes en un solo animal.

### **Regeneración génica *in vitro***

El desarrollo de las técnicas de cultivo *in vitro*, para la obtención de grandes poblaciones de células  $\beta$  a partir de células madre embrionarias, células madre adultas (pancreáticas), líneas celulares  $\beta$  e islotes de cadáver humanos, es un acercamiento potencial para incrementar el número de células  $\beta$  disponibles para un trasplante.

En el caso de las células madre, que por naturaleza son pluripotentes y en teoría podrían reconstruir un islote completo convirtiéndolo en el reemplazo ideal y en la cura de la diabetes tipo 1, existe el inconveniente de que precisamente, al ser pluripotentes, potencialmente podrían diferenciarse y desdiferenciarse en otro tipo de líneas celulares, bajo distintas condiciones *in vivo*. Es por esto que las investigaciones en este campo, están centradas en los métodos para convertirlas en líneas celulares específicas, y en los mecanismos que conllevan a su posible diferenciación y desdiferenciación.

Por otro parte la ventaja de los sistemas de cultivo *in vitro* de islotes de cadáver humano, en el estudio de la proliferación de las células  $\beta$ , radica en que los efectos específicos de factores tan particulares como el crecimiento y la función, se pueden probar y seguir de manera controlada. Por otra lado es lógico pensar, que es más sencillo la propagación de células ya diseñadas, para llevar a cabo las complejas funciones requeridas para la correcta regulación del azúcar en la sangre, que diseñar mediante ingeniería genética, todos los componentes necesarios de este tipo de sistema para otro tipo de célula.

En resumen podríamos decir que los progresos substanciales en las técnicas de regeneración *in vitro*, se han dirigido hacia la mejora de las técnicas de purificación y cultivo primario de células de islotes. Y que

entre los factores más estudiados, debido a su potencial para promover la regeneración pancreática, se encuentran el EGF, HGF, IGF-1 y el KGF. Aunque en este apartado queda mucho por investigar, si podemos afirmar que el aislamiento y la diferenciación de estas células y su habilidad de reproducirse *in vitro*, podrían considerarse como el mayor reto para la terapia génica de la diabetes.

### **Regeneración génica *ex vivo***

El rechazo de los trasplantes tiene lugar cuando los leucocitos, que luchan contra las infecciones detectan una proteína extraña en la superficie de las células. Es por esto que todos los enfoques que requieran el trasplante de tejidos extraños resulta complicado, esto sin mencionar, la terapia de inmunosupresión que los acompaña. El objetivo de la regeneración génica *ex vivo*, es evitar este trasplante mediante la diferenciación hacia células  $\beta$  desde diferentes tipos de células extraídas del propio paciente.

En algunos estudios recientes se está demostrando el potencial que tiene la conversión *ex vivo* de células no- $\beta$  en células  $\beta$  productoras de insulina. La generación *in vitro* de células productoras de insulina a partir células pancreáticas ductulares, tanto de humanos como de roedores, ya se ha conseguido en varios grupos de investigación. Lechner y colaboradores, por otro lado, han aislado células progenitoras de islotes de humano y las han podido diferenciar hacia células productoras de insulina. También en otros grupos de investigación, se ha demostrado la conversión de células progenitoras hepáticas en células productoras de insulina, con marcadores de islotes mediante cultivo de estas en un medio alto en glucosa. Estas células “transdiferenciadas” sintetizan y segregan insulina.

A pesar de los múltiples avances en este tipo de terapia, queda mucho camino por recorrer para que se convierta en una cura efectiva para la diabetes.

### Regeneración génica *in vivo*

Como ya se mencionó, la recuperación total del paciente diabético de tipo 1 requeriría la regeneración de las células  $\beta$ . Una aproximación para conseguir este objetivo es la manipulación genética del páncreas endocrino *in vivo*, con la finalidad de expresar factores que induzcan replicación o neogénesis de las células  $\beta$ , además de contrarrestar la respuesta inmune. Los resultados más prometedores hasta la fecha los han conseguido investigadores de la Universidad Autónoma de Barcelona, los cuales están probando la eficiencia de distintos vectores virales y distintas vías de administración para la transducción de genes al páncreas *in vivo*, tanto en ratones como en perros.

Respecto a los vectores utilizados se ha observado que las células  $\beta$  pancreáticas fueron transducidas eficientemente por adenovirus inyectados vía sistémica en ratones, a los cuales se les había cerrado la circulación hepática. Estos resultados obtenidos con vectores adenovirales de primera generación también se obtuvieron cuando se usaron vectores adenovirales de última generación. Por medio de estos vectores se ha conseguido inyectar el IGF-1, un factor de crecimiento parecido a la insulina. El IGF-1 es candidato a utilizarse terapéuticamente, ya que al probarlo en sus modelos de ratones transgénicos diabéticos, se ha observado una regeneración de las células  $\beta$ .

En el presente capítulo se ha hecho un breve repaso de los distintos caminos que se están siguiendo, para la curación total de la diabetes mediante terapia génica. Y de lo que podemos

estar seguros es, de que la combinación de las distintas técnicas de regeneración de células pancreáticas (transplante de islotes, diferenciación de células no -  $\beta$ , terapia de inmunosupresión, proliferación de células  $\beta$ , neogénesis, etc.) nos llevarán, en un futuro, hacia la cura total de la diabetes.

### Bibliografía

- Altman-Hamamdzcic, S.; Groseclose, C.; Ma Jx, Hamamdzcic, D.; Vrindavanam N.S.; Middaugh, L.D.; Parratto, N.P.; Sallee, F.R. Expression of beta-galactosidase in mouse brain: utilization of a novel nonreplicative sindbis virus vector as a neuronal gene delivery system. *Gen Ther* **1997**, 4, 815-22.
- Ayuso, E.; Chillón, M.; Agudo, J.; Haurigot, V.; Bosch, A.; Carretero, A.; Otaegui, P.J.; Bosch, F. In vivo gene transfer to pancreatic beta cells by systemic delivery of adenoviral vectors. *Hum Gene Ther* **2004**, 15, 805-812.
- Bank, A. Human somatic cell gene therapy. *Bioessays* **1996**, 18, 999-1007.
- Brenner, M.K. Human somatic gene therapy: progress and problems. *J Intern Med* **1995**, 137, 229-239.
- During, M.J. Long term behavioral recovery in Parkinsonian rats by an HSV vector expressing tyrosine hydroxylase. *Science* **1992**, 256, 808-13
- Grant B.F.; *Diabetes and Insulin; Nobel Lecture delivered at Stockholm on September 15, 1925*. 1a ed.; Stockh, P.A. Norsstedt & fils: Suecia, 1925. 20p.
- Halvorsen, T.; Levine, F. Diabetes mellitus-cell transplantation and gene therapy approaches; *Curr Mol med* **2001**, 1, 273-286.



- Lechner A.; Leech, C.A.; Abraham E.J.; Nolan A.L.; Habener J.F. Nestin-positive progenitor cells derived from adult human pancreatic islets of Langerhans contain side population (SP) cells defined by expression of the ABCG2(BCRP1) ATP-binding cassette transporter. *Biochem Biophys Res Commun* **2002**, 293, 670-674.
- Lee, R.J., Huang, L. Lipidic vector systems for gene transfer. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* **1997**, 14, 173-206.
- Leite, A.R.; Corrêa-Giannella, M.L.; Dagli, M.L.; Fortes, M.A.; Vegas, V.M.; Giannella-Neto, D. Fibronectin and laminin induce expression of islet cell markers in hepatic oval cells in culture. *Cell Tissue Res* **2007**, 327, 529-537.
- Levine, F.; Friedmann, T. Gene therapy. *AJDC* **1993**, 147, 1167-1174.
- Mahato, R.I.; Takakura, Y.; Hoshida, M. Nonviral vectors for in vivo gene delivery: physicochemical and pharmacokinetic considerations. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* **1997**, 14, 133-72.
- Miettinen. P.J.; Ustinov, J.; Ormio, P.; Gao, R.; Palgi, J.; Hakonen, E.; Juntti-Berggren, L.; Berggren, P.O.; Otonkoski, T. Downregulation of EGF receptor signaling in pancreatic islets causes diabetes due to impaired postnatal beta-cell growth. *Diabetes*. **2006**, 55, 3299-308.
- Nussbaum R.; McInnes R.R.; Willard, H.F. *Thompson & Thompson, Genetics in medicine*. 7a ed.; Eslevier's Health Sciences Rights Department: Philadelphia, USA, 2007.
- Onaca, N.; Naziruddin, B.; Matsumoto, S.; Noguchi, H.; Klintmalm, G.B.; Levy, M.F. Pancreatic islet cell transplantation: update and new developments. *Nutr Clin Pract* **2007**, 22, 485-93.
- Pepine, C.J.; Handberg, E.M.; Cooper-Dehoff, R.M.; Marks, R.G.; Kowey, P. Messerli, F.H.; Mancina, G.; Cangiano, J.L.; Garcia-Barreto, D.; Keltai, M.; Erdine, S.; Bristol, H.A.; Kolb, H.R.; Bakris, G.L.; Cohen, J.D.; Parmley, W. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA* **2003**, 290, 2805-2816.
- Ronchera, C.; González, J. *Farmacía Hospitalaria*. 1a ed.; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: España, 2002, p. 920-922.
- Vantyghem, M.C.; Marcelli-Tourvielle, S.; Pattou, F.; Noël, C. Effects of non-steroid immunosuppressive drugs on insulin secretion in transplantation. *Ann Endocrinol* **2007**, 68, 21-27.
- Yamaoka, T. Gene Therapy for diabetes mellitus. *Curr Mol Med* **2001**, 3, 325-337.
- Yamaoka, T. Gene Therapy for diabetes mellitus. *Curr Mol Med* **2001**, 3, 325-337.
- Yang L, Li S, Hatch H, Ahrens K, Cornelius JG, Petersen BE, Peck AB. In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2002**, 99, 8078-8083.
- Yechoor, V.; Chan, L. Gene therapy progress and prospects: gene therapy for diabetes mellitus. *Gene Ther* **2005**, 12, 101-107.





# Sección IV

---

---

Complicaciones crónicas de la diabetes

---



---

## Síndrome metabólico

---

María Elena TELLEZ VILLAGÓMEZ

**E**N LOS ÚLTIMOS años, se han generado diversos estudios sobre factores de riesgo asociados a la presencia de lo que ahora se conoce como síndrome metabólico, el cual se define como un conjunto de anormalidades clínicas y bioquímicas que se asocian entre sí; en cuanto a los componentes del síndrome metabólico y los criterios clínicos para definirlo, se han reunido diversos grupos de expertos entre los que se encuentran la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Grupo Europeo de Estudio de Resistencia a la Insulina (EGIR) y el Programa Nacional de Educación en Colesterol -Tercer Panel de Tratamiento del Adulto (NCEP ATP III).

En el presente capítulo, se encuentra la diferencia entre lo que se conoce como resistencia a la insulina y síndrome metabólico, conceptos que en algunas ocasiones se han manejado de manera indistinta. Más adelante se conocerá porque la diabetes tiene importancia en la aparición de este síndrome, así como la prevalencia de éste tanto en México como en el mundo.

Posteriormente se encuentra un apartado que nos indica como la obesidad es uno de

los factores que tienen relación directa con el síndrome metabólico y como en México se realizó un estudio con adolescentes obesos mexicanos con características clínicas que se asociaron con este síndrome.

Finalmente en el apartado del manejo de síndrome metabólico se manifiesta que un cambio en el estilo de vida de las personas puede ayudar al manejo de dicha alteración, así como un control a nivel farmacológico sobre todo en los pacientes que presentan diabetes o hiperinsulinemia, así como que objetivos se pretenden lograr en el tratamiento nutricional; por lo que se expresan algunas recomendaciones a las personas que están expuestas al desarrollo de este síndrome o que ya lo presentan y que alimentos son permitidos que consuman.

### **Definición**

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de anormalidades clínicas y bioquímicas que se asocian entre sí, incluyen además de anormalidades metabólicas también hemodinámicas, de la función endotelial, de la respuesta inflamatoria y de las funciones hepáticas y reproductivas.

Un gran número de expertos han tratado de unificar la definición de síndrome metabólico, la definición más aceptada es la hecha por la OMS, el EGIR y el NCEP ATP III. Todos los grupos están de acuerdo en que los componentes del síndrome metabólico son: obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión, a pesar de lo anterior, manejan diferentes criterios clínicos para identificar este padecimiento. (Tabla 24-1).

El Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico recomienda, que cualquier paciente con alguno de los componentes enlistados en la Tabla 24-2, se considere como portador del síndrome metabólico y por tanto sujeto de vigilancia, estudio y tratamiento.

## Generalidades

Este síndrome se identificó debido a procesos anormales que afectan el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, el control de la presión arterial y los procesos aterogénicos entre otros. Si llegan a coexistir varios componentes del síndrome metabólico en el individuo, se tiene un efecto sinérgico lo cual indica que los componentes individuales del síndrome no se suman, sino que potencian el efecto aterogénico.

Se ha estudiado a pacientes que presentan hipertensión con diagnóstico de SM, encontrando que tienen un gran riesgo de presentar alguna enfermedad cardiovascular. Uno de los estudios realizados fue hecho en Italia por el doctor Leoncini *et al.*, donde estudiaron sujetos no diabéticos con hipertensión primaria, haciendo una modificación a la definición de la ATP III para SM, ellos usaron índice de masa corporal en lugar de circunferencia de cintura. Los resultados obtenidos mostraron que el 25% de los pacientes estudiados que presentaron SM, eran fumadores y tenían niveles altos de ácido úrico y una alta excreción urinaria

de albúmina, encontrándose también una mayor delgadez en la intima de las arterias y una hipertrofia ventricular izquierda. Con lo anterior concluyeron que el SM está asociado, con un daño subclínico en los órganos de los pacientes no diabéticos, sobre todo si presentan hipertensión, este hallazgo permite explicar en parte, la alta prevalencia de morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares en estos pacientes.

La Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología menciona que aun considerando los componentes del síndrome metabólico en conjunto, existe una relación causal entre ellos, en otras palabras, mientras algunos de los componentes pueden ser la causa del síndrome otros son la consecuencia de los primeros. En algunas ocasiones se puede presentar una secuencia en la aparición de los distintos componentes, como por ejemplo el caso de la obesidad que trae como consecuencia una resistencia a la insulina, posteriormente diabetes, dislipidemia y aterosclerosis. (Figura 24-1).

Por otro lado, se ha visto que no siempre es así ya que el doctor Linn *et al.*, realizaron un estudio retrospectivo en 284 pacientes que presentaban hipertensión arterial, no diabéticos y que presentaban enfermedad coronaria, sólo 100 de ellos con criterios de SM establecidos; después de 4 años de estudio se vio que los pacientes con hipertensión y que desarrollaron síndrome metabólico, tuvieron un incremento en el riesgo de enfermedad coronaria y un riesgo para desarrollar diabetes tipo 2, aún antes de tener todos los criterios para SM y este hecho es comparable con los pacientes a los que ya se les había diagnosticado SM. Estos datos sugieren que se presenta una fase de alto riesgo, no identificada adecuadamente en el umbral de un diagnóstico recurrente para el síndrome metabólico.

**Tabla 24-1 Definiciones de síndrome metabólico.  
Posiciones de diversos organismos para definir el síndrome metabólico.**

	OMS (1999)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (2001)
	Diabetes, anormalidad de la glucosa en ayunas, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa dos de los siguientes criterios:	Insulinemia en ayunas arriba del percentil 75. Más dos de los siguientes:	Tres o más de los siguientes factores de riesgo:
Glucosa plasmática		> 110 mg/ dL excluyendo pacientes diabéticos	≥100 mg/dL
Presión arterial	≥140/90 mmHg	>140/90 mmHg o con tratamiento de presión arterial	≥130/ 85 mmHg
Triacilglicéridos	≥150 mg/ dL	> 2.0 mmol/l (178 mg/ dL)	≥150 mg/dL
Colesterol HDL	Hombres: < 35 mg/ dL Mujeres: < 39 mg/ dL	< 1.0 mmol/l (39 mg/ dL)	Hombres: < 40 mg/ dL Mujeres: < 50 mg/ dL
Obesidad	Hombres: circunferencia de cintura > 90cm Mujeres: circunferencia de cintura > 85 cm y/o índice de masa corporal > 30 kg/m <sup>2</sup>	Hombres: circunferencia de cintura >94 cm Mujeres: circunferencia de cintura >80 cm	Hombres: circunferencia de cintura > 102 cm Mujeres: circunferencia de cintura > 88 cm
Microalbuminuria	Tasa de excreción de albúmina en orina >20 g/min		

OMS: Organización Mundial de la Salud

EGIR: Grupo Europeo para el estudio de resistencia a la insulina

NECP ATPIII: Tercer panel para el tratamiento de adultos del Programa Nacional de Educación del Colesterol.



**Figura 24-1. Secuencia en la aparición de componentes del síndrome metabólico.**



**Tabla 24-2. Componentes del síndrome metabólico. Factores característicos que se presentan en el síndrome metabólico.**

1. Diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa.
2. Hipertensión arterial primaria (TA > 140/90 mm Hg).
3. Obesidad central (índice cintura cadera >0.90 en hombres, en mujeres > 0.85 y/o IMC > 27 kg/ m <sup>2</sup> )
4. Dislipidemias: hipertrigliceridemia (> 200 mg/dL) y disminución de C-HDL (< 35 en hombres y < 45 mg/dL en mujeres)
5. Hiperinsulinemia.
6. Hiperuricemia.
7. Microalbuminuria (de 30 mg a 300 mg en orina/24 horas) o (20 µg/minuto) o (albúmina/creatinina > 20mg/g).
8. Hiperfibrinogenemia.
9. Aterosclerosis.

IMC = Índice de masa corporal.

C-HDL = Colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

### **Diferencia entre síndrome metabólico y resistencia a la insulina**

La resistencia a la insulina es considerada el punto de inicio de algunas enfermedades como la diabetes, la hipertensión arterial y la obesidad, además de estar presente en individuos intolerantes a la glucosa. También es una condición en la cual, por diferentes factores la insulina produce una respuesta tisular menor a la esperada y por consiguiente, condiciona aumento de la insulina sérica “hiperinsulinemia” para compensar la ineficiencia de la hormona. La hiperinsulinemia produce efectos metabólicos sobre el equilibrio hidroelectrolítico, activa procesos de crecimiento y expresión génica que producen daño orgánico, o bien afecta procesos de coagulación y reparación.

El binomio resistencia a la insulina/hiperinsulinemia se asocian a un aumento significativo de la morbimortalidad cardiovascular expresada como aterosclerosis, síndromes is-

quémicos agudos cerebrales, cardíacos o periféricos, así como a otras patologías, que por su coexistencia y corresponsabilidad fisiopatológica se le ha denominado síndrome metabólico.

Los miembros del Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico hacen la diferencia entre estos dos conceptos de la siguiente manera:

El síndrome metabólico es un concepto clínico, en tanto que el de resistencia a la insulina es un concepto bioquímico – molecular, que traduce una menor eficiencia biológica de la insulina al actuar sobre sus diversos órganos blancos. El diagnóstico de resistencia a la insulina, requiere entonces de estudios especializados como la pinza euglucémica, índice glucosa/insulina en ayuno, modelo mínimo o tolerancia a la insulina.

El síndrome metabólico como se mencionó anteriormente debe concebirse como

una entidad clínica caracterizada por la asociación de varias enfermedades vinculadas fisiopatológicamente, a través de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, se considera la acción de diversos factores ambientales como ingestión de grasas en la dieta, consumo de alcohol, estrés, tabaquismo, sedentarismo, multiparidad y desnutrición intrauterina para que se desarrolle resistencia a la insulina hiperinsulinemia, generándose una respuesta inflamatoria endotelial, que a su vez propicia que este trastorno se exprese como enfermedades diversas: hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemias y obesidad, entre otras; las cuales condicionan más afectación endotelial que finalmente, acelera y agrava la aterosclerosis, favoreciendo la presencia temprana de complicaciones cardiovasculares (Figura 25-2).

### Resistencia a la insulina (RI) y diabetes

Uno de los primeros estudios en donde se evaluó a pacientes con diabetes tipo 1 y SM fue el realizado por Thorn LM y colaboradores, donde se identificó una prevalencia del 38% en hombres y del 40% en mujeres y se observó que la frecuencia de SM fue mayor si los pacientes no tenían un buen control de la glucemia.



Figura 25-2. Fisiopatología del pie diabético.

Rodrigues Ticiano junto con sus colaboradores (2008) realizaron una revisión sobre el impacto del SM y la RI en pacientes con diabetes tipo 1 y encontraron que algunos estudios indican que pacientes con tasa de filtración glomerular disminuida y con microalbuminuria tienen mayor resistencia a la insulina, al compararlos con pacientes con microalbuminuria pero sin reducción de la tasa de filtración glomerular. Aunado a lo anterior también se menciona, que pacientes con nefropatía presentan elevada la presión arterial, dislipidemia y RI secundaria a la insuficiencia renal, lo cual ocasiona confusión entre nefropatía y SM.

Un estudio realizado por el Metascreen Writing Committee informa que al evaluar pacientes con diabetes tipo 1 y 2 se encontró que los primeros, al presentar SM se puede asociar con desarrollo de nefropatía y neuropatía.

Así mismo esta misma revisión hecha por Rodrigues y colaboradores encuentra que la presencia de SM, es capaz de predecir riesgo de enfermedad arterial coronaria y enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 1.

Las conclusiones a las que se llegan son las siguientes:

- Los marcadores de resistencia a la insulina se encuentran asociados a complicaciones micro y macro vasculares en los pacientes con diabetes tipo 1
- En pacientes con diabetes tipo 1 existe una fuerte asociación entre SM y RI con nefropatía, aunque el SM por sí solo no predice enfermedad cardiovascular.
- El SM tiene mayor impacto en la aterosclerosis en mujeres con diabetes tipo 1.

En la diabetes tipo 2 se han identificado alteraciones en dos factores del metabolismo de la glucosa:

- La capacidad de secretar insulina tanto en forma aguda como de manera sostenida.
- La capacidad de la insulina, para inhibir la producción de glucosa hepática y promover el aprovechamiento periférico de la glucosa (sensibilidad a la insulina).

Lo anterior se conoce como agotamiento de la reserva pancreática y resistencia a la insulina, respectivamente. La aparición de estas alteraciones depende de factores genéticos y ambientales que conducen a la progresión de la disfunción metabólica.

En la diabetes tipo 2 hay una combinación de resistencia y deficiencia a la insulina. Al inicio, la secreción es suficiente para compensar los efectos de la resistencia, después de un tiempo las células  $\beta$  pancreáticas disminuyen su capacidad para mantener un nivel elevado de síntesis y secreción de insulina, apareciendo elevación de la glucosa posprandial, alteraciones de la tolerancia a la glucosa en ayuno y posteriormente el desarrollo de diabetes con la presencia de hiperglucemia crónica, la cual reduce la sensibilidad y la secreción de la insulina.

Cuando existe este incremento de resistencia a la insulina, los efectos que se presentan son los siguientes:

- Se incrementa la síntesis hepática de las lipoproteínas de baja densidad.
- Existe mayor degradación de las proteínas de alta densidad.
- Aumenta la producción de colesterol.
- Se incrementa la formación de placa arterioesclerótica.

## **Epidemiología del síndrome metabólico**

El síndrome metabólico se presenta dependiendo de la definición empleada para deter-

minarla, así como de la edad, el sexo, el origen étnico y el estilo de vida. De acuerdo con la OMS, el SM está presente en el 15% de los hombres y el 10% de las mujeres que tienen metabolismo de la glucosa normal; en los que presentan alteración de la glucosa en ayuno o intolerancia a la glucosa en un 64% en hombres y 42% en mujeres; y en un 90% de las personas que tienen diabetes tipo 2.

En algunas ocasiones se responsabiliza a la resistencia a la insulina del 6% de los casos de enfermedad arterial coronaria, no asociada a diabetes y hasta en un 45% en los casos de diabetes. Al momento del diagnóstico de diabetes tipo 2 ya existen anomalías vasculares en 50% de los pacientes.

El estimado de prevalencia de SM en E.U.A., es del 22%, varía del 6.7% en las edades de 20 a 43.5 años, al 43.5% en los mayores de 60 años, no se han reportado diferencias significativas por sexo (23.4% en mujeres y 24% en hombres).

En poblaciones de alto riesgo, como la de familiares de personas con diabetes, la prevalencia aumenta considerablemente hasta casi el 50%, llega a más del 80% en personas diabéticas y al 40% en personas con intolerancia a la glucosa.

Si consideramos en Cuba enfermedades como la HTA (30%) y la diabetes (17%) se espera un alto índice de prevalencia de síndrome metabólico.

En la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de 1993, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), estableció que la prevalencia de síndrome metabólico en México, según la definición de la OMS era de 13.61% (6.7 millones de adultos) y de acuerdo con los criterios de la NCEP de 26.6% (14.3 millones de adultos).

Por otro lado en esta encuesta se reportó que

el síndrome metabólico, se presenta en el 82% de los casos con diabetes tipo 2, en 64.7% de los pacientes con hipertensión, en el 54.5% de los pacientes con hipertrigliceridemia y en el 61.5% de los pacientes con microalbuminuria.

Del mismo modo en el año 2003, la ENSA analizó de manera conjunta la presencia de los 4 factores de riesgo para síndrome metabólico, y se encontró que el 71% de los individuos presentó al menos alguno de los factores, el 34.4% un factor, el 23.1% dos factores, el 10.6% tres factores y sólo el 2.2% cuatro factores; siendo la obesidad, hipertensión y dislipidemia las más comunes, sobre todo en las mujeres que están en la etapa de la menopausia.

A partir de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006) en donde se entrevistaron a 45,446 adultos de más de 20 años a los cuales se les tomaron medidas antropométricas y de éstos en 6,021 (30%) se obtuvieron determinaciones de glucosa, insulina, triacilglicéridos, colesterol total y colesterol HDL; se vio que la prevalencia nacional de SM de acuerdo con el ATP III, AHA/NHLBI e IDF fue de 36.8, 41.6 y 49.8% respectivamente. Al análisis de los datos también se encontró que las mujeres tuvieron mayor obesidad con respecto a los hombres y por tanto el porcentaje de SM en mujeres fue mayor. Con respecto a la zona geográfica, el SM fue mayor en la población de áreas metropolitanas y en la centro occidente, también se encontró que las personas con menor nivel escolar, presentan mayor índice de prevalencia de SM.

Por otro lado en relación a la prevalencia de SM en adolescentes, se realizó un estudio en la ciudad de México, en el cual se tomaron en cuenta los criterios modificados del ATP III aceptados para SM en adolescentes y se vio que el 12.6% de los adolescentes de la ciudad de México tienen criterios para diagnosticarlos con SM. Los criterios que se encontraron para

dar el diagnóstico fueron: valores elevados de triacilglicéridos en un 25.5%, hipertensión arterial con un 19.2% y obesidad abdominal en un 11.8 por ciento.

### **Obesidad, genética y síndrome metabólico**

La obesidad es un componente importante en el síndrome metabólico y predispone el desarrollo de diabetes tipo 2. La incidencia de obesidad - diabetes tipo 2 y síndrome metabólico está incrementándose, a pesar de que el aspecto genético juega un papel importante en la prevalencia de estas enfermedades, no está muy claro como estos factores interactúan en el desarrollo y los factores dietéticos para incrementar la incidencia. En el estudio de Undurti *et al.* (2007) se encontró que los genes que involucran a los hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos son sobre regulados en la obesidad comparados con los de individuos sanos.

Existen evidencias fisiopatológicas que indican que el exceso de grasa visceral, induce el desarrollo de diabetes tipo 2 como lo explican Salvador y Escalada en su artículo donde mencionan, que los adipocitos viscerales tienen características que los hacen resistentes a la insulina y producen en exceso adipocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 6 (IL-6). Los ácidos grasos libres que llegan al hígado y al tejido muscular van a generar inflamación, resistencia a la insulina, dislipidemia y estrés oxidativo, lo cual deteriora la capacidad secretora de la célula  $\beta$  pancreática.

En 2007, Villalpando *et al.*, realizaron una investigación en adolescentes mexicanos cuyo objetivo fue describir la epidemiología de la obesidad y de su asociación con alteraciones de algunos componentes del síndrome metabólico, tales como las concentraciones séricas de glucosa, insulina y algunos lípidos. El es-

tudio contempló una submuestra del 20% de la ENSA realizada en México en el año 2000, en jóvenes con edades entre 10 - 19 años. Se midieron en el suero las concentraciones de glucosa, insulina, colesterol total (CT), triacilglicéridos (TG) y colesterol - HDL (cHDL). De acuerdo con los resultados obtenidos se observó una fuerte asociación entre la obesidad y el riesgo de tener altas concentraciones de glucosa, insulina, TG y CT y bajas de cHDL en jóvenes. Tales hallazgos confirman el riesgo que tiene la obesidad, de asociarse con anomalías de algunos componentes del síndrome metabólico en jóvenes.

En el 2010 Cardoso y colaboradores indican en un estudio que se hizo en ocho escuelas secundarias de la ciudad de México donde se estudiaron a 772 varones y 1,078 mujeres entre 12 y 16 años de edad, que se encontraron resultados que demuestran que las concentraciones de Apo - B y la relación ApoB/Apo - A1, se vinculan con el SM y sus componentes, con lo cual se establece que los adolescentes de la ciudad de México, tienen un alto riesgo para desarrollar aterosclerosis prematura. Además en este mismo estudio se vieron concentraciones de insulina y HOMA - IR significativamente mayores, con lo cual sugieren que además de tener riesgo a una EAC los adolescentes pueden desarrollar diabetes en forma prematura.

Se debe de considerar que las personas que tienen aterosclerosis presentan una disfunción endotelial, lo cual se asocia a factores de riesgo cardiovascular ya estudiados así como otros más recientes como la hiperhomocisteína, estrés oxidativo e infecciones crónicas. Cuando se presenta una disfunción endotelial, disminuye la producción de óxido nítrico por lo que hay pérdida de función vasomotora. Igualmente se ha demostrado que familiares en primer grado de pacientes con diabetes, o

con resistencia a la insulina presentan el mismo problema con una vasodilatación, dependiente del endotelio alterado.

### **Manejo del síndrome metabólico**

Se sabe que en las décadas recientes han acontecido cambios sociodemográficos en los países latinoamericanos que han aumentado la prevalencia de enfermedades crónicas degenerativas.

El síndrome metabólico es un padecimiento de elevada prevalencia que identifica a los pacientes, con el objetivo de prevenir el riesgo cardiovascular y la diabetes. Uno de los principales objetivos para el manejo de los pacientes con síndrome metabólico, es reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y prevenir que los pacientes “*prediabéticos*” (ADA), pasen a ser pacientes diabéticos.

Lo anterior se logra al mejorar la resistencia a la insulina y controlar las patologías relacionadas a un mayor riesgo cardiovascular; el doctor Ochoa *et al.*, mencionan dos estudios que se hicieron, el Finnish Diabetes Prevention Trial y el Diabetes Prevention Program 2-DPP2 los cuales demostraron que al tratar a los pacientes con intolerancia a la glucosa con una dieta adecuada y actividad física, se reduce la progresión hacia diabetes en un 60%.

Los pacientes que presentan SM deben cambiar su estilo de vida, lo cual será muy favorable para disminuir los componentes del SM. (Tabla 25-3).

La transición de un estilo de vida rural al urbano, en los países en desarrollo se relaciona con la presencia en mayor porcentaje de enfermedades cardiovasculares y obesidad, inadecuados hábitos dietéticos y sedentarismo. Lo anterior se puede corroborar con un estudio que se realizó para determinar las asociaciones entre el síndrome metabólico con el área residencial y el estilo de vida en hombres



**Tabla 25-3.**

1. Que sea flexible
2. Que presente una definición clara ante cada lesión
3. Que sea simple
4. Que permita identificar infección, isquemia y neuropatía
5. Que oriente en la toma de decisiones
6. Que oriente en la educación del paciente y su familia
7. Que establezca normas para la prevención primaria, secundaria y terciaria

Adaptado de Jeffcoate WI, et al. The descripción and clasificación of diabetic foot lesions. *Diabetic MED* L993;10:676.

de Oaxaca, México. El doctor Ramírez-Vargas en 1998 llevó a cabo un estudio transversal en 325 adultos en cuatro áreas residenciales: rural y urbano (pobre, medio y rico), documentando la actividad física y dieta; con base en dos recordatorios de 24 horas, construyó un Índice de Calidad Nutricional (ICN) utilizando ocho recomendaciones de la OMS, para la prevención de enfermedades crónicas. De acuerdo con los resultados que se obtuvieron se vio una prevalencia del SM en el 41.2% de los casos, siendo doblemente mayor en sujetos urbanos ricos (45.4%) que en sujetos rurales (27.6%). Un riesgo significativamente más elevado de SM se asoció con un ICN bajo, en urbanos pobres y en sujetos ricos. Con lo cual concluyó que el síndrome metabólico tiene una prevalencia mayor en hombres aparentemente sanos en áreas urbanas; ya que los sujetos que viven en área rural pueden estar protegidos por un estilo de vida más activo y posiblemente también por tener menos acceso a alimentos industrializados. Estos resultados reflejan un panorama desalentador en cuestión epidemiológica del SM para México y otros países con una transición nutricional similar, a menos que se implementen medidas preventivas.

Actualmente se establece que el tratamiento de la obesidad mejora en gran medida el control metabólico de la diabetes tipo 2, se contempla que reducciones del 5% del peso corporal, son de gran beneficio para el control de este padecimiento.

Se recomienda implementar programas que contribuyan a la prevención y el control del SM, los puntos importantes a modificar para adquirir un estilo de vida saludable son: la actividad física, alimentación adecuada y mantener un peso saludable. En cuestión de la actividad física, se ha visto que al realizarla de una forma constante y programada disminuye la tensión arterial, las concentraciones séricas de triacilglicéridos, además de mejorar la sensibilidad a la insulina e incrementar las concentraciones de cHDL.

Otro punto importante a considerar es que los pacientes dejen completamente el tabaquismo, por los altos problemas que se tienen a nivel cardiovascular.

En la Tabla 24-4 se propone en general y resumido el tratamiento, tanto del síndrome metabólico como de la obesidad y la diabetes, teniendo como principal objetivo prevenir y retrasar la aparición tanto de ECV como de diabetes tipo 2.



## Tratamiento farmacológico

Es importante que el tratamiento ayude a mejorar o corregir la hiperglucemia del paciente por lo que las bases del tratamiento, se hacen de acuerdo con los niveles que presente de glucosa en la sangre. Se deben de poner metas a corto plazo, para la reducción de glucosa pre y posprandial, así como de hemoglobina glucosilada, de no ser así se debe iniciar el control con antidiabéticos orales o insulina.

Los hipoglucemiantes orales (*Tabla 24-5*) como se vio en capítulos anteriores, actúan en diversos mecanismos fisiopatológicos, como la resistencia a la insulina, la producción hepática de la glucosa, la absorción intestinal de la glucosa, la actividad del glucagón, etc.; al disminuir la hiperglucemia se mejora la glucotoxicidad, aumentando la sensibilidad a la insulina.

En la *Tabla 24-5*, se mencionan los fármacos más utilizados en el control de la diabetes tipo 2 y su principal mecanismo de acción para la corrección de la hiperglucemia.

El algoritmo para el tratamiento de la diabetes de acuerdo con la ADA/EASD lo encontramos en la *Figura 24-3* en donde se ve un estricto control en la hemoglobina

glucosilada, donde la cifra máxima debe ser de 7 por ciento.

Se debe tomar en cuenta, que de acuerdo con las características que presenta cada paciente y a las patologías asociadas a la diabetes, también podrán incluirse los siguientes fármacos:

Para dislipidemias: esteatinas solas o combinadas con niacinas y fibratos

Para hipertensión: diuréticos, bloqueadores de canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , IECA.

Para obesidad: metformina, orlistat y sibutramina.

## Actividad física

Se deben incluir ejercicios de baja resistencia, se han visto beneficios en la reducción de la RI, y del peso. El beneficio que se obtiene por reducción de la RI es sobre el metabolismo de la glucosa, la insulina y el metabolismo muscular, pudiéndose revertir también el desorden lipídico, diversos estudios indican que existe una relación entre la reducción de la grasa visceral e intermuscular con cambios en las LDL y HDL.

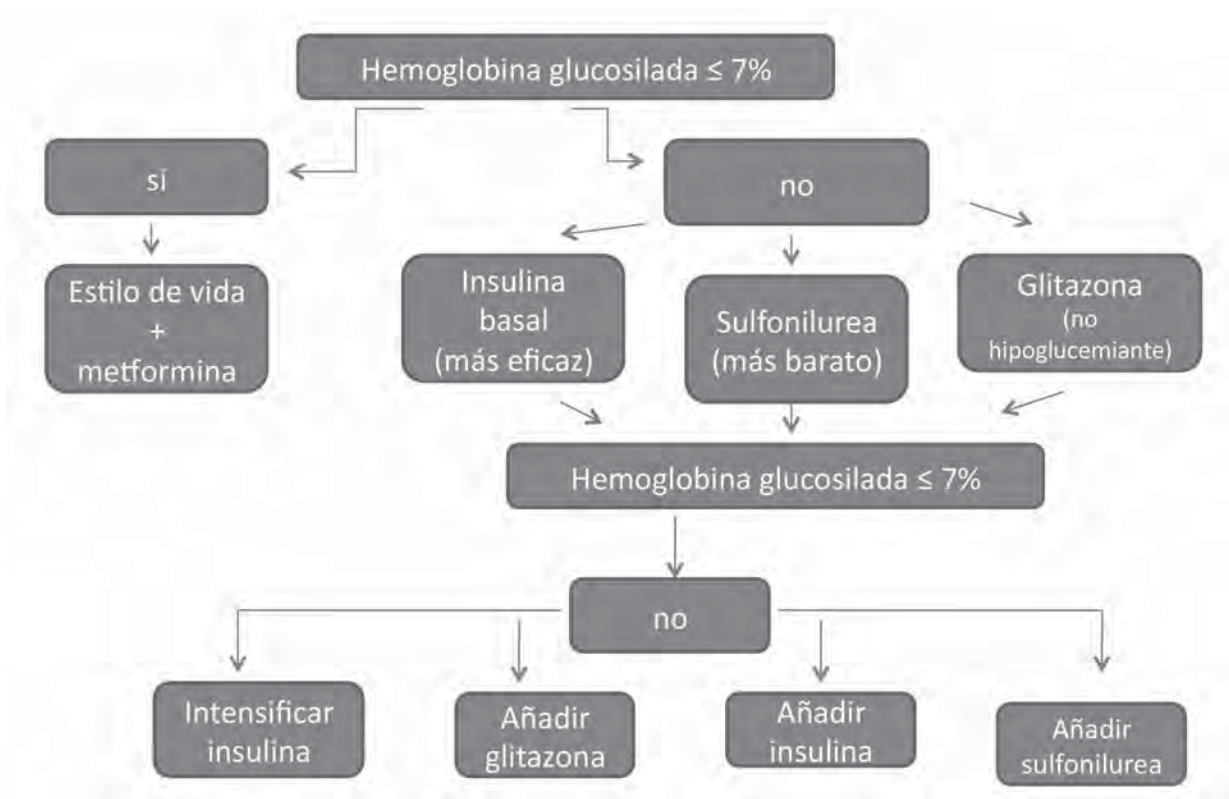
En cuanto a la frecuencia de la actividad física, se recomienda mínimo 4 veces a la se-

**Tabla 24-4. Tratamiento del SM, obesidad y diabetes**

Fundamento	Terapia	Componentes
Esencial	Estilo de vida	Cambio de hábitos de alimentación Actividad física o ejercicio Mantener peso ideal
Complementario	Fármacos vasculoprotectores	Hipotensores Liporreguladores Glucorreguladores
Complicaciones	Fármacos coadyuvantes	Pondorreguladores
	Antiisquémicos	Antagonistas del calcio Nitratos
	Revascularización	Percutánea Quirúrgica

**Tabla 24-5. Tratamiento farmacológico en la hiperglucemia del síndrome metabólico. En esta tabla se presentan los diferentes fármacos que pueden administrarse en el síndrome metabólico para el tratamiento de la hiperglucemia.**

Fármaco	Modo de acción
Hipoglucemiantes orales	Aumentan la sensibilidad a la insulina
Sulfonilureas	Estimulan la secreción de insulina por las células beta a través de un receptor celular
Metformina	Modera la producción hepática de glucosa
Inhibidores de las alfa glucosidasas	Hacen más lenta la absorción de glucosa, atenúan la hiperglucemia posprandial
Meglitinidas	Estimula la secreción de insulina modificando la hiperglucemia posprandial.
Incretinas	Estructura familiar al glucagón, tienen efecto estimulador de la secreción de insulina.



**Figura 24-3 Algoritmo para el control glucémico de la diabetes tipo 2.** Alegría E., Castellano V., Alegría B. Obesidad SM y Diabetes. Rev Esp Cardiol 2008;61(7):752-64

mana por 30 minutos de actividad moderada, la intensidad de la actividad se va a medir de acuerdo con la frecuencia cardiaca máxima del paciente, previa valoración por parte del activador físico. Se ha señalado que para lograr resultados en cuanto al beneficio cardiovascular la intensidad del ejercicio debe ser de entre el 60 y 70% de la frecuencia cardiaca máxima del individuo.

### **Tratamiento nutricional y dietoterapéutico**

Los objetivos a lograr en el tratamiento nutricional, para las personas con síndrome metabólico son los siguientes:

- Mantener un peso corporal de acuerdo con la talla de la persona.
- Obtener un índice de masa corporal de 19 a 25.
- Circunferencia de la cintura menor a 90 cm.
- Disminuir concentraciones de lípidos sanguíneos colesterol menor a 200 mg/dL y triacilglicéridos menor a 150 mg/dL.
- Concentraciones de glucosa en ayuno menor a 100 mg/dL.
- Concentraciones de glucosa dos horas posprandial menor a 140 mg/dL.
- Mejorar los hábitos nutricionales.

Las recomendaciones de nutrimentos para estos pacientes se manejan en primer lugar de acuerdo con edad, peso, talla y estado fisiológico. La energía se calcula en base a los parámetros anteriores, los hidratos de carbono van a ocupar del 55% al 60% de la energía diaria recomendada, tomando en cuenta que no más del 10% serán de hidratos de carbono simples, las proteínas se calculan a 1 g/kg de peso/día a excepción de los pacientes con problemas de nefropatía donde se considerarán 0.8 g/kg

de peso/día; los lípidos ocuparan del 25% al 30% de la energía total calculada poniendo atención al consumo de colesterol, que no debe exceder los 200 mg/día; es importante el consumo de fibra en cantidades de 20 a 25 g/día tanto soluble como insoluble; el sodio se manejará de acuerdo al factor de riesgo que posea el paciente, personas con hipertensión deberán de consumir menos de 2,300 mg/día, pacientes nefrópatas menos de 2,000 mg/día.

Los alimentos recomendados para el manejo del síndrome metabólico se designarán acordes al factor de riesgo que presente el paciente, pero en general se limitarán a los alimentos permitidos que se encuentran en la Tabla 24-6.

En algunos estudios se ha manejado el consumo de la dieta mediterránea para mejorar las manifestaciones del SM, la cual tiene como características el alto consumo de frutas y verduras, cereales integrales y leguminosas, el uso de aceite de oliva y consumo de pescado blanco, consumo de vino y moderada ingesta de carne de res y de puerco. En México es importante recalcar que el régimen de alimentación tendrá que estar acorde a las características de la dieta correcta y deberá ser individualizado.

### **Conclusiones**

El síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 son enfermedades interrelacionadas, que comparten algunos mecanismos de aparición y evolución, los cuales se van combinando sucesivamente y ocasionan complicaciones cardiovasculares.

Su prevalencia crece alarmantemente y de acuerdo con lo que se vio en este capítulo, es importante que se ataquen los factores que los ocasionan y al mismo tiempo, se den me-

didias terapéuticas para prevenir la aparición de complicaciones. A lo largo de este escrito se revisaron diversos artículos donde se distingue que las medidas más eficaces, son las relacionadas con el estilo de vida, al mismo tiempo son necesarios el tratamiento farmacológico destinado al control de los factores de riesgo, como la hipertensión, dislipemias y las alteraciones metabólicas.

Dentro del estilo de vida cobran importancia los aspectos relacionados con la alimentación y el ejercicio, como se comentó, cuando las personas disminuyen de peso gracias al cambio de hábitos de alimentación, junto con la ejecución de actividad física, tienen un mejor control metabólico por lo que los factores de riesgo, para presentar enfermedades cardiovasculares disminuyen considerablemente.

**Tabla 24-6. Alimentos permitidos en el manejo del síndrome metabólico. Alimentos que pueden ser consumidos por las personas que presentan síndrome metabólico. Nota: La cantidad de cada uno será acorde al requerimiento de cada persona.**

Grupo	Alimento
Cereales	Bolillo, pan de caja, tortilla, bollo para hamburguesa, medias noches, hot-cakes, avena, arroz cocido, pasta para sopa, harina de arroz, maicena, panqué casero.
Leche	Descremada y deslactosada.
Alimentos de origen animal	Res (falda, bola, filete, aguayón), Pollo (sin piel), vísceras (corazón, hígado, riñón), pescado, atún (drenado), huevo, clara de huevo, queso (cottage, requesón, parmesano), queso fresco.
Verduras	Acelgas, chayote, ejote, espinacas, flor de calabaza, verdolagas, jitomate, zanahoria, betabel, quelites, cebolla, poro, hongos.
Frutas	Pera, manzana, fresa, guayaba, durazno, higo, papaya, melón, plátano, sandía, ciruela pasa, uvas, mamey.
Leguminosas	Frijol, haba, lenteja a tolerancia del paciente, cocidas y molidas sin hollejos o cáscara.
Grasas	Aceite, mantequilla, margarina, mayonesa, aceitunas, aguacate.
Accesorios	Splenda, gelatina preparada light, ate, piloncillo, miel.

## Bibliografía

- Alberti, K.G.; Zimet P.; Shaw J. Metabolic síndrome a new World-wide definition. A consensus Statmen from the Internacional Diabetes Federation. *Diabet Med*, **2006**, 23, 469–480.
- Arponen, S.M.; Suárez, F.C. Aspectos actuales y perspectiva de futuro del tratamiento del síndrome metabólico. *Medicine* **2006**, 69, 4429-4435.
- Cardoso-Saldaña, G.C.; Yamamoto-Kimura, L.; Medina-Urrutia, A.; Posadas-Sánchez R.; Caracas-Portilla N.A.; Posadas-Romero, C. Exceso de peso y síndrome metabólico en adolescentes de la Ciudad de México *Arch Cardiol Mex* **2010**, 80, 12-18
- Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Revista Mexicana de Cardiología* **2002**, 13, 4-30.
- Ezquerria E.A.; Vázquez, JM.C.; Barrero, A.A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol*, **2008**, 61, 752-64.
- Gómez, P.F.; Rios, T.J.; Aguilar-Salinas, C.; Lerman G.I.; Rull, J. Posición de la SMNE sobre el manejo del síndrome metabólico 2ª parte *Revista de Endocrinología y Nutrición*. **2005**, 13, 9-23.
- González C.A. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Revista Mexicana de Cardiología*. **1999**, 10, 3–19.
- González, C.A.; Lavalle, G.F.; Ríos, G.J. *Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular Libro 2*. Intersistemas: México, 2006 pp. 307.
- Leoncini, G.; Ratto, E.; Viazzi, F.; Vaccaro, V.; Parodi, D.; Parodi, A.; Falqui, V.; Tomolillo, C.; Deferrari, G.; Pontremoli, R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients *J Intern Med* **2005**, 257, 454–460.
- Lim, H.S.; Lip G.Y.; Beevers, D.G.; Blann, A.D. Factors predicting the development of metabolic syndrome and type II diabetes against a background of hypertension *Eur J Clin Invest*. **2005**, 35, 324–329.
- Ochoa, C.; Muñoz, G.M.; Preciado, M.O.; Mendoza, C.M. Importancia de la relación entre el Síndrome Metabólico, Obesidad y Diabetes Mellitus Tipo 2; en la presentación del Riesgo Cardiovascular y el Manejo Nutricional del Síndrome Metabólico” *Diabetes Hoy para el médico y el profesional de la salud* **2011**, vol XII(6).
- Ramirez, E.; Arnaud, MR.; Delisle, H. Prevalence of the metabolic syndrome and associated lifestyles in adult males from Oaxaca, Mexico. *Salud Publica Mex*. **2007**, 49, 94-102.
- Rodrigues, T.C.; Canani L.H.; Gross, J.L. Síndrome Metabólico, Resistencia a la acción de la insulina y enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Cardiol* **2010**, 94, 127-132.
- Rodríguez, P. A.; Sánchez, L.M.; Martínez V.L. Síndrome metabólico *Rev Cubana Endocrinol*. **2002**, 13:3.
- Rojas R.; Aguilar-Salinas, C.A.; Jiménez-Corona, A.; Shaman-Levy, T.; Rauda, J.; Ávila-Burgos, L.; Villalpando, S.; Lazcano, P.E. (2010) “Metabolic síndrome in Mexican adults. Results from the National Health and Nutrition

- Survey 2006 *Salud Pública de México* **2010**, 52(Suppl 1), 11-18.
- Salvador, J.; Escalada, J. Importancia del control del peso en el deterioro metabólico de la diabetes tipo 2. *Avances en Diabetología* **2010**, 26, 151-155.
- Secretaria de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. (2003) *Encuesta Nacional de Salud 2000, La salud de los adultos*, p. 94-103
- Villalpando, S.; Carrion, C.; Barquera, S.; Olaiz-Fernández, G.; Robledo, R. Asociación entre índice de masa corporal, hiperglicemia y alteraciones de los componentes del síndrome metabólico en adolescentes mexicanos. *Salud Pública de México*. **2007**, 49(Suppl 3), 324-330





---

## Complicaciones crónicas. Pie diabético

---

José María BUSTO VILLARREAL  
Hector Ariel SOTO AVILA

**L**A DIABETES continúa siendo en nuestros días y en nuestro medio un problema de salud pública, pues a pesar de saber la evolución, diagnóstico, manejo y pronóstico de la enfermedad, la mayoría de los pacientes no tiene la información de su enfermedad, los cuidados, ni un tratamiento adecuado, y tienen complicaciones las cuales pueden ser, desde cambios superficiales hasta la amputación del pie. El pie del paciente diabético es quizá el sitio del organismo en el que más se evidencia el efecto devastador de las complicaciones vasculares y neuropáticas, que se presentan en mayor o menor grado a lo largo de la evolución de la diabetes. El nombre de pie diabético (PD) se define como “una alteración clínica de base etiopatogénica, neuropática y alteraciones vasculares inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, se produce la lesión y/o ulceración del pie”. Los principales mecanismos que desencadenan esta enfermedad son: *la neuropatía, la isquemia y la infección*, siendo considerada la neuropatía como la complicación más fre-

cuente de la enfermedad.

La infección del pie diabético se presenta hasta en el 15 % de los pacientes con diabetes y es importante por 2 motivos: por un lado, es casi diez veces más frecuente que en los pacientes no diabéticos y es la causa principal de hospitalización del diabético. Un diagnóstico oportuno y eficaz podrá determinar el grado de evolución y dependiendo en qué etapa se encuentre, se determinará un tratamiento oportuno, que va desde tópicos, fármacos, oxigenación hiperbárica, actualmente se puede aplicar factores de crecimiento y hasta en casos extremos la amputación de una parte o incluso la extremidad. Las enfermedades asociadas encontradas en pacientes con PD son: insuficiencia vascular periférica, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia arterial crónica, enfermedad cerebro - vascular, entre las más frecuentes.

El aspecto más importante en el manejo del pie diabético, es la prevención. Ninguna lesión en el pie debe menospreciarse y entre más pronto se inicie el tratamiento, mejores resultados se obtendrán.

La participación del médico general o el médico de primer contacto, es fundamental en la prevención. La primera recomendación para los pacientes y los médicos de primer contacto es la prevención del problema, explicando la importancia de la revisión diaria de los pies y de los cuidados que debe tener. Este hábito puede evitar los largos y penosos tratamientos a que son sometidos los pacientes y la dolorosa amputación. Por último, el manejo debe realizarse por un equipo de trabajo que incluye ortopedista, angiólogo, endocrinólogo, psicólogo y médico de rehabilitación.

## Introducción

La creciente incidencia mundial de diabetes sigue provocando un aumento paralelo de la cifra de complicaciones discapacitantes y potencialmente mortales. Las que afectan al pie, se encuentran entre las más temidas. La amputación de una extremidad es una de las complicaciones diabéticas más costosas, tanto en términos de economía sanitaria como en cuanto al devastador impacto que tiene sobre la vida de las personas. La urgente necesidad de tratar la carga humana y económica resultante es el origen de la decisión de la Federación Internacional de Diabetes (FID) de designar la “diabetes y los cuidados del pie”. El Grupo de Consenso sobre Pie Diabético de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular propone definirlo como “una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática, inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, se produce la lesión y/o ulceración del pie”.

Actualmente es poco común que un enfermo fallezca de coma o cetoacidosis diabética; la mayoría muere por una complicación vascular,

que se presenta en un 70% de los casos. Las alteraciones vasculares que dan origen al pie diabético, están presentes en mayor o menor grado en el 80% de los diabéticos que tienen más de 10 años de evolución. Es digno de recordarse que Joslin en 1934, afirmó en forma contundente y clara: “Las complicaciones más graves en el pie, se pueden evitar siguiendo unas cuantas reglas básicas en la educación del paciente”.

## Magnitud del problema

La epidemiología de las amputaciones de la parte inferior de la pierna en personas con diabetes, ha protagonizado muchas publicaciones. En general, la mitad de las personas que se someten a una amputación de la parte inferior de la pierna tienen diabetes, pero se han documentado porcentajes aún mayores, según factores como etnia, edad y tipo de amputación. Las personas con diabetes tienen una probabilidad hasta 40 veces mayor de sufrir una amputación de la parte inferior de la pierna, que las personas que no tienen la afección. Esto vuelve a demostrarnos la participación de la diabetes en el desarrollo de lesiones graves del pie que obligan a realizar una amputación. El impacto de la enfermedad del pie diabético sobre la vida de la gente es devastador. Una amputación es un episodio crítico que desencadena el progreso del tratamiento de las personas con la enfermedad del pie diabético, podría llegar a suponer hasta un 40% de dichos recursos.

Una de cada cinco admisiones hospitalarias de diabéticos es por lesiones en el pie. El riesgo de amputación es 15 veces más que en pacientes no diabéticos y ocupa entre el 50% a 70% de las amputaciones no traumáticas que se efectúan en hospitales generales. De aquí que, el explorar en forma rutinaria el pie del diabético cada vez que asiste a consulta para el

control metabólico, constituye el método ideal de prevención al permitir la detección de las lesiones en forma temprana.

### Clasificación

La American Diabetes Association (ADA), en sus recomendaciones para la práctica clínica, estima que para proporcionar una atención adecuada a las úlceras del pie, deben recogerse los siguientes aspectos:

- Establecer la etiología de la úlcera.
- Medir su tamaño.
- Establecer su profundidad y determinar la afectación de estructuras profundas.
- Observar la presencia de exudado purulento, necrosis, trayectos fistulosos y olor.
- Valorar los tejidos periulcerosos por si presentan edema, celulitis, absceso y fluctuación.
- Excluir infección sistémica.
- Realizar un examen vascular.

Indudablemente, la realización sistemática de estos siete pasos lleva a una descripción

minuciosa de la úlcera y éstos deben ser los estándares para realizar una clasificación.

Las infecciones son muchas veces no detectables hasta que la extremidad e incluso la vida están amenazadas. El paciente diabético no suele percibir la progresión de la úlcera, ya que los signos y síntomas de la infección no se manifiestan hasta más tarde. El primer signo de una infección grave puede ser la descompensación de la glucemia. Desde un punto de vista práctico, las lesiones del pie de un paciente diabético se pueden clasificar en seis grados por Wagner (*Tabla 25-1*). Un ejemplo de la gangrena extensa lo vemos en la Figura 25-1.

En México existe la clasificación del Hospital General de Tampico con bases anatomopatológicas (*Tabla 25-2*).

Pueden existir numerosas clasificaciones, sin embargo para que una clasificación sea validada, debe de tener ciertas características que nos permita de manera fácil estadificar el tipo de lesión. (*Tabla 25-3*).

**Tabla 25-1. Clasificación del pie diabético. Clasificación de Wagner**

Grado	Lesión	Características
0	Ninguna "pie en riesgo"	Callos gruesos, cabezas de metatarsianos prominentes, dedos en garra, deformaciones óseas
I	Úlceras superficiales	Destrucción del espesor total de la piel
II	Úlcera profunda	Afección de piel, grasa, ligamentos, sin llegar al hueso. Infección
III	Úlcera profunda más absceso (osteomielitis)	Úlcera profunda y extensa, secreción y mal olor
IV	Gangrena limitada	Necrosis de una parte del pie o de los dedos, talón, planta
V	Gangrena extensa	Afección de todo el pie. Efectos sistémicos

**Tabla 25-2. Clasificación del Hospital de Tampico**

Tipo de lesión	Características	Factor predominante	Características
A	Lesión superficial sin celulitis y sin lesión ósea	Angiopático	Antecedentes de claudicación intermitente, dolor en reposo, cambios de coloración distal con o sin linfangitis, flebitis, piel fría, pulsos disminuidos o ausentes, úlceras muy dolorosas, gangrena seca sin infección.
B	Lesión profunda hasta con más de 2 cm, periféricos de celulitis y probable afección ósea	Neuropático	Alteraciones de la sensibilidad: hiperestesia, anestesia, disminución de la sudación, cambios en la forma del pie, reflejos alterados, callos, úlceras duras no dolorosas, unas de larga evolución
C	Lesión que incluye todos los planos, más de 2 cms periféricos de celulitis, secreción purulenta, áreas de necrobiosis, huesos o articulación francamente afectados con cambios de la estructura	Mixto	Abcesos profundos, síndrome compartimental, estado muy avanzado de necrobiosis, áreas de gangrena, septicemia, desequilibrio metabólico y del estado en general

**Tabla 25-3**

Que sea flexible
Que presente una definición clara ante cada lesión
Que sea simple
Que permita identificar infección, isquemia y neuropatía
Que oriente en la toma de decisiones
Que oriente en la educación del paciente y su familia
Que establezca normas para la prevención primaria, secundaria y terciaria

Adaptado de Jeffcoate WI, et al. The descripción and clasificación of diabetic foot lesions. *Diabetic MED* L993;10:676.



**Figura 25-1. Pie diabético con gangrena en ortijos y dorso (grado 5).** (Morales-González, *et al.*, 1997).

### Mecanismos fisiológicos y bioquímicos

Los mecanismos fisiológicos y bioquímicos implicados en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes, incluyen anomalías hematológicas que podrían conducir a una deficiente oxigenación tisular. Entre éstas están: agregación eritrocitaria incrementada, con

aumento de la microviscosidad y de formabilidad disminuida; niveles incrementados de hemoglobinas glucosiladas cuya afinidad por el oxígeno se ve alterada y niveles de 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) disminuidos; 2 anormalidades en la función de las plaquetas, incluyendo adhesividad aumentada y producción acelerada de derivados trombogénicos de prostaglandinas 2; y anormalidades en las proteínas plasmáticas y en los factores de la coagulación.

### Fisiopatología

Las oclusiones vasculares periféricas juegan también un papel importante en el problema del pie diabético, pues la íntima y la media de las arterias de los diabéticos frecuentemente contienen una cantidad excesiva de calcio (esclerosis de Monckeberg), que las convierte en rígidas y estrechas.

En la fisiopatología del pie diabético (PD) existen tres factores fundamentales: la neuropatía, la isquemia y la infección. (Figura 25-2).



Figura 25-2. Fisiopatología del pie diabético.

### Neuropatía

El grupo de estudio de la diabetes de la Organización Mundial de la Salud, en su tercer informe técnico, considera la neuropatía como “la complicación más frecuente de la enfermedad”.

La neuropatía produce una pérdida de sensibilidad y una pérdida del sentido de posición del pie. La neuropatía motora afecta a todos los músculos del pie y en ocasiones provoca deformaciones características; la neuropatía de los nervios vaso - motores da falsamente un pie caliente, a pesar de existir un riesgo sanguíneo defectuoso. La disminución de la sudoración secundaria a la neuropatía, causa una hidratación insuficiente de la piel que facilita la formación de fisuras y heridas.

### Isquemia

La isquemia de los miembros inferiores es altamente prevalente, afectando a uno de cada cuatro enfermos. De hecho, la diabetes es la causa más importante de amputaciones del miembro inferior de origen no traumático, especialmente si a la isquemia se asocia la neuropatía diabética (ND). El proceso aterógeno se inicia con la retención de lipoproteínas en el espacio subendotelial, y su posterior modificación por procesos fundamentalmente oxidativos. Las lipoproteínas oxidadas actúan, con respecto a los monocitos, como sustancias citotóxicas y quimiotáxicas. Con posterioridad a este proceso, son fagocitadas por éstos, que progresivamente se transforman en células espumosas liberando citocinas que inducen a su adhesión y a la modificación y proliferación de las células musculares lisas de la pared arterial. El acúmulo de los depósitos lipídicos da lugar a la formación de la estría grasa, que puede considerarse como la fase inicial y también reversible en la formación de la placa de ateroma. El progresivo depósito de lípidos y



la acumulación celular condicionan su evolución, que se caracteriza, desde un punto de vista morfológico, por el acúmulo de lípidos en su centro - core lipídico -, detritus celular y calcio, recubierto por una capa fibrosa integrada por colágeno, fibras musculares lisas, macrófagos y linfocitos.

Las razones del mayor riesgo de arterioesclerosis en la diabetes, no se han dilucidado completamente, aunque se conoce que ésta influye en las diferentes etapas del proceso ateromatoso, no sólo por la hiperglucemia, sino por una serie de alteraciones en los diferentes factores que contribuyen al desarrollo de la placa de ateroma. La fisiopatología del proceso arterioesclerótico, puede explicarse solo parcialmente por las anomalías de los lípidos plasmáticos inducidas por la diabetes. Se ha comprobado que para niveles similares de colesterol, la incidencia de cardiopatía coronaria es significativamente superior en los enfermos diabéticos, en comparación con la población no diabética. Por consiguiente, además de las alteraciones lipídicas, se han investigado otros factores que puedan explicar el diferencial exceso de morbilidad y mortalidad vascular en la diabetes.

## Infección

El desarrollo de infecciones en el PD es multifactorial a la predisposición de los enfermos diabéticos a desarrollar úlceras de causa neuropática y a la propia macroangiopatía, se asocia, como consecuencia de las alteraciones metabólicas, la alteración de la flora microbiana “fisiológica” de origen endógeno y el descenso en la eficacia de los mecanismos de resistencia a la infección. (Figura 25-3).

- a) Alteraciones de la flora microbiana.
- b) La neuropatía autonómica condiciona una pérdida de las funciones vasomotoras y del reflejo de sudoración a nivel del pie. Como consecuencia directa, provoca la sequedad de la piel y la aparición de grietas que, asociadas a la disminución del flujo sanguíneo en los capilares nutritivos, secundaria a la apertura de los “shunts” arterio - venosos, hacen que el pie en la diabetes constituya un potencial e importante punto de inicio de infecciones. Los gérmenes que con mayor frecuencia se aíslan son *Streptococo*, *Estafilococo dorado*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus vulgaris* y *Pseudonoma*; en casos extremos *Clostridium*.



Figura 25-3. Mecanismos de infección en el pie diabético.

c) Disminución de los mecanismos de defensa.

d) La neuropatía sensorial, que afecta a la sensibilidad nociceptiva y térmica, implica que lesiones mínimas pasen inadvertidas al afectarse especialmente la sensibilidad al dolor desencadenado por la presión, lo que es sustrato para la aparición de necrosis de decúbito que, por lo general, afectan a un pie previamente deformado. Las fibras C sensoriales forman parte de una red que participa en la respuesta nociceptiva y neuroinflamatoria. Su estimulación produce la liberación de sustancias con acción neuroquinina como son la sustancia P, la serotonina y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Todo ello condiciona la liberación de histamina por las células cebadas (mastocitos), provocando un incremento en la permeabilidad del endotelio capilar y la vasodilatación. La importante afectación de estas fibras en los enfermos diabéticos da lugar a una disminución de los signos de infección y de la respuesta inflamatoria vital inherente al control de las infecciones.

e) Alteración de la respuesta inflamatoria.

f) La respuesta inflamatoria es un componente esencial tanto en los mecanismos de defensa ante la infección, como en el proceso de la cicatrización.

Fisiológicamente, el proceso inflamatorio y de cicatrización de las heridas puede describirse con arreglo a tres fases:

- 1) Fase de aumento del aporte sanguíneo en la zona lesionada.
- 2) Fase de acumulación de exudado hiperproteico, participado por leucocitos para la destrucción bacteriana.
- 3) Fase de formación de tejido colágeno fibroso.

## Diagnóstico

Una vez establecidos los datos de edad, sexo, antecedentes hereditarios, tabaquismo, tratamiento para diabetes empleado, estado del pie a su ingreso, tiempo de evolución de la diabetes, enfermedades asociadas, complicaciones, tipo de pie diabético, medicamentos empleados, cultivo de secreciones (cuando existan) y tratamiento quirúrgico. En la siguiente fase diagnóstica debe plantearse la evaluación, cualitativa y cuantitativa, de los signos y síntomas que conforman el “pie de riesgo”. Los cuales se dividen en dos fases:

La clínica y la exploración física son esenciales para el diagnóstico del pie diabético.

1) Exploración clínica.

2) Años de evolución de diabetes: directamente relacionados con cambios vasculares.

3) Tratamientos que ha recibido el paciente: Nos ayuda a conocer el manejo que ha recibido el paciente durante su evolución.

4) Aspecto de la piel: Son aspectos a evaluar. La sequedad (anhidrosis), la hiperqueratosis, las callosidades, las deformidades, las fisuras y grietas, las maceraciones interdigitales, el eczema y las dermatitis, la atrofia del tejido celular subcutáneo, el color y tono cutáneos, la ausencia de vello en el dorso del pie, y la turgencia de los plexos venosos dorsales.

5) Edema: Localización, bilateralidad, grado y consistencia.

6) Onicopatías: Onicomicosis, onicogrifosis y onicocriptosis.

7) Trastornos en la alineación de los dedos: Hallux valgus, varus, garra y martillo.

8) Trastornos estructurales: Pie cavo, plano, pronado, supinado; la atrofia de la musculatura intrínseca (p.ej. la subluxación metatarsofalángica).

9) Temperatura: Asimetría de la temperatura plantar percibida con el dorso de la mano.

a) Examen neurológico

**I)** Anamnesis. Evaluación de disestesia, parestesia, o hiperestesia, alteraciones que son propias de la afectación sensitivo - motora. Suelen constituir la sintomatología inicial y que a menudo, desencadenan en años posteriores, a la afectación artropática y/o vascular.

**II)** Tests de sensibilidad vibratoria. La zona de exploración adecuada es la epífisis distal del primer metatarsiano, y se realiza mediante el *diapasón graduado* y la *biotensiometría*.

**III)** Tests de presión fina cutánea. La utilización del examen de los *monofilamentos de Semmes-Weinstein* constituye un método fiable, técnicamente sencillo y que permite una evaluación rápida.

**IV)** Valoración del reflejo Aquileo. Su negatividad o asimetría son indicadores de alteración de la sensibilidad propioceptiva. No obstante, ambos signos pueden ser positivos aún en ausencia de neuropatía, a partir de los sesenta años.

**V)** Estudios electrofisiológicos de la velocidad de conducción nerviosa. Son limitados los autores que proponen la electromiografía en el despistaje de la neuropatía en el enfermo diabético, en función de que suele aportar poca o nula información, aún en presencia de una clínica expresiva. Por ello concluyen que no debe ser una técnica de uso protocolizado.

b) Examen osteoarticular

**I) Inspección.** Debe valorar aquellos aspectos de la morfología del pie que han mostrado elevada prevalencia en la fase inicial o desencadenante de las complicaciones en el PD:

- Descenso del arco plantar.
- Dedos en garra o martillo.
- Hiperqueratosis en puntos de presión.
- Deformidades osteo - articulares.

En el aspecto funcional, debe evaluarse la limitación de la movilidad a nivel de las articulaciones metatarso - falángica, subastragalina y tibio - peroneoastragalina.

**II) Exploración radiológica.** Aún en ausencia de clínica, debe procederse a una exploración radiológica del pie, mediante proyección antero - posterior y oblicua. Este estudio tiene una especificidad del 80% y una sensibilidad del 63% en cuanto a la identificación de lesiones óseas en los grados clínicos 0 y 1 de la escala de Wagner. Es de rápido acceso y permite detectar la presencia de gas (por infección anaerobia y/o Gram negativos) o bien alteraciones óseas como desmineralización, osteolisis, reacciones periósticas o reabsorción periaricular, sugerentes de osteomielitis.

La resonancia magnética tiene mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo.

c) Exploración vascular

**I) Anamnesis.** En la diabetes el sector arterial más prevalentemente afectado es el fémoro - poplíteo - tibial, y por tanto el grupo muscular con más frecuencia claudicante es el gemelar.

**II) Exploración clínica.** Debe valorarse: Presencia o ausencia de los pulsos tibiales - pedio y tibial posterior -, poplíteo y femoral.

Existencia de soplos a nivel de la arteria femoral común y de la aorta abdominal.

Temperatura y coloración en la cara dorsal y plantar de los pies, valorando su simetría.

Intervalo de repleción capilar y venosa.

**III) Exploración hemodinámica.** Aún en ausencia de sintomatología clínica y con positividad de pulsos, el estudio funcional hemodinámico (EFH) es preceptivo en la extremidad inferior y desde el momento mismo de establecer el diagnóstico de diabetes, como estudio inicial o basal de referencia y a correlacionar, con posterioridad, con la posible aparición de sintomatología isquémica.

- **Gradientes tensionales o índices tensionales.** Se valoran mediante el Doppler bidireccional, utilizando una frecuencia de 7.5 mHz. El índice tensional (IT) es un valor relativo que se calcula mediante la interrelación de las presiones sistólicas, registradas en las arterias tibial anterior o tibial posterior a nivel maleolar, y la presión sistólica humeral.

- **Estudio de las curvas de flujo arterial.** Su registro se realiza mediante Doppler bidireccional, utilizando frecuencias de 7.5 ó 4 mHz y a nivel de los segmentos de la arteria femoral común, poplíteo, tibial anterior, posterior y peroneal. Permite el estudio del Índice de Pulsatibilidad (IP), que es una variable dependiente de las velocidades máxima y media de la curva velocimétrica de flujo:

“I.P. = Máxima Velocidad Sistólica / Velocidad Media”

- **Test de esfuerzo.** En la claudicometría, la velocidad se estandariza entre 4 y 9 km/h y el grado de pendiente de la rampa por donde camina el enfermo, sobre un 12%. Se registra como distancia de CI la recorrida hasta el momento en que éste refiere dolor muscular que le impide seguir realizando el examen. Si éste no es manifestado, la prueba se concluye a los 10 minutos de iniciada.

- **Tensión transcutánea de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>.** Constituye un método indirecto de la valoración de la perfusión sanguínea cutánea, en el que los niveles de saturación de oxígeno en sangre, se miden de forma amperimétrica en función del diferencial de la reducción en un cátodo de platino polarizado negativamente, con respecto a un electrodo argéntico de referencia.

- La corriente medida es proporcional a la presión parcial de oxígeno. De forma similar, el nivel de saturación de dióxido de carbono, se mide por las variaciones del pH en un electrodo de cristal con respecto al argéntico de referencia.

- **Estudio capilaroscópico.**

La frecuente afectación de los capilares cutáneos en la diabetes, hace especialmente interesante este estudio, si no de forma sistemática, sí en determinadas situaciones en el enfermo diabético. Se utilizan dos modalidades técnicas: la morfológica y la dinámica o intravital. Ambas realizan la

evaluación de la circulación capiloroventular en función de parámetros morfológicos y dinámicos.

◦ **Termometría.** Por su simplicidad, es un estudio útil en la valoración de las zonas de isquemia, proporcionando una información pronóstica sobre la capacidad vasoactiva.

◦ En este sentido, tiene un valor predictivo positivo alto en los exámenes de bloqueo químico de los ganglios simpáticos lumbares, cuando la temperatura se eleva un diferencial de tres o más grados centígrados, y algunos autores consideran este examen de mayor fiabilidad que el basado en el método pletismográfico de hiperemia reactiva. Precisa de unas condiciones térmicas ambientales predeterminadas y los resultados falsamente negativos obtenidos en el despistaje de zonas hipoperfundidas están condicionados por procesos sépticos no diagnosticados.

– **Estudio angiográfico.** El estudio angiorradiológico tiene una ubicación muy precisa en el sentido de que debe indicarse únicamente, y con contadas excepciones, cuando la evolución de la isquemia hace preciso plantear un procedimiento quirúrgico de revascularización.

◦ Todas las técnicas de estudio angiorradiológico de las que hoy disponemos - convencional, digital, angiorrresonancia - estarán

correctamente indicadas en el estudio de la isquemia de las extremidades, en la medida en que tengan capacidad para realizar un estudio extenso, completo y correctamente seriado del eje ilio - femoro - poplíteo - tibial, con inclusión del arco arterial plantar.

## 2) Exploración del pie diabético complicado

En la fase de complicaciones clínicas, la exploración debe precisar:

- Estructuras afectadas.
- Profundidad de la infección.
- Flora microbiana.

Es fundamental proceder al desbridamiento tanto las lesiones necróticas como las úlceras, con extirpación de las callosidades, y establecer su profundidad mediante una sonda acanalada. Si ésta contacta con zonas óseas, debe asumirse la presunción de osteomielitis. La existencia de estructura ósea en la base de una úlcera es indicativa de osteomielitis, con un valor predictivo positivo del 89%. Si el hueso está totalmente exteriorizado, en contacto con el aire, la certeza diagnóstica es del 100 por ciento.

## Tratamiento

Los objetivos básicos en el tratamiento del enfermo con pie diabético son:

- Control de la infección, mediante el uso apropiado de antibacterianos. Úlceras superficiales no infectadas, no ameritan tratamiento antimicrobiano.
- Desbridamiento quirúrgico.
- Descarga de la presión.
- Adecuadas coberturas (“dressing”).

- Reconstrucción vascular.
- Amputación, en pacientes con evolución desfavorable fiebre, calosfríos o manifestaciones sépticas sistémicas. Por tanto la ausencia de estos síntomas y signos no debe hacer minimizar la severidad del problema.
- Nuevas terapias.
- Factores de crecimiento. Distintos factores endógenos de crecimiento intervienen en el proceso de cicatrización de las úlceras diabéticas: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformador b (TGF - b), factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), y factor estimulante de colonias granulocito - macrófago (GM - CSF), por lo que no es de extrañar que se hayan desarrollado factores de crecimiento recombinantes para uso tópico en úlceras diabéticas. De ellos, el factor humano de crecimiento recombinante derivado de plaquetas (becaplermina) ha sido aprobado por la FDA y ha sido objeto de estudios clínicos de fase IV con resultados contradictorios, aun cuando en algunos estudios la incidencia de cicatrización ha sido mayor. Las evidencias actuales no permiten recomendarlo como estándar de terapia. Es probable que el desarrollo de otros factores de crecimiento, citoquinas y otros agentes biológicos permita, mediante el uso combinado, un impacto significativo en la cicatrización de las úlceras diabéticas.

El *Consenso Europeo* para el tratamiento de la diabetes tipo 2, incluye en sus objetivos la normalización de los lípidos y de la tensión arterial, y el abandono del hábito tabáquico ya que constituyen factores acumulativos para la

enfermedad cardiovascular, que es la principal causa de muerte en el enfermo diabético.

Conseguir una glucemia lo más cercana posible a la normalidad, debería ser el objetivo del enfermo diabético y de los equipos de profesionales que los tratan. Obviamente, la realidad no es tan sencilla, debido a las dificultades que a menudo supone reducir la glucemia, utilizando las pautas dietéticas o farmacológicas.

El cuidado y tratamiento del pie diabético es uno de los retos más difíciles a los que se puede enfrentar el médico en su práctica clínica, por lo pequeña o insignificante que parezca la lesión inicial. En los casos de lesiones muy localizadas, poco extensas, no complicadas por infecciones, en las que no hay deterioro del estado general y desequilibrio metabólico, podría manejarse en forma ambulatoria.

La decisión de establecer un manejo conservador o radical, dependerá de la extensión de la infección y de la repercusión sistémica de la misma, pero sobre todo del estado vascular arterial de las extremidades.

Los enfermos con úlceras isquémicas o neuroisquémicas deben ser ingresados con la finalidad de realizar un estudio hemodinámico y angiográfico, ya que en su mayoría van a precisar de técnicas revascularizadoras, para conseguir su mejoría o curación, y el tratamiento médico o conservador debe indicarse, en principio, en aquellos enfermos con úlceras recientes poco profundas y poco dolorosas.

Dentro de las acciones terapéuticas se recomiendan: reposo e inmovilización, debridación precoz de la lesión o absceso, curación periódica, control adecuado de la glucemia, y la administración temprana de antibióticos en general, tratando de cubrir el espectro contra gérmenes gram - positivos y gram - negativos, iniciando con la combinación de una penicilina y un aminoglucósido.



## Tratamiento tópico

Como en cualquier herida, la primera medida es evitar o tratar la infección. Para ello debe procederse en una primera fase a la cura mediante lavado de la lesión, con agua fría o tibia y un jabón de tipo neutro, procediendo posteriormente a un correcto secado con gasa estéril.

Si no hay signos de infección, bastará con colocar una gasa estéril seca o empapada en suero fisiológico. En caso de infección extensa o profunda, es prioritario proceder al desbridamiento quirúrgico amplio, como medida preceptiva preliminar, manteniendo en el intervalo la lesión protegida mediante un antiséptico líquido, no corrosivo o povidona yodada diluida, procurando aplicarla dentro de la úlcera y evitar el contacto con el resto de la piel.

## Tratamiento farmacológico

**Vasodilatadores.** Antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, antagonistas de la serotonina (ketanserina, naftidrofuril), bloqueantes del simpático, papaverina, blufomedil y nicergolina. Su indicación se basa en la hipótesis de que pueden favorecer la apertura de la circulación colateral, hecho que supone el aporte de flujo sanguíneo a los tejidos isquémicos. Su efecto hipotensor aumentaría las resistencias de la circulación colateral. Estos dos hechos, en conjunción con la evidencia de que ningún fármaco tiene capacidad de incrementar el calibre de una arteria con un grado de esclerosis parietal avanzado, cuestionan formalmente su eficacia clínica, y por tanto no existen fundamentos para su prescripción en la isquemia de las extremidades inferiores.

**Agentes hemorreológicos.** Pentoxifilina, dextrano BPM, prostaglandina E1, rutósidos, antagonistas del calcio, clofibrato, ácido ascórbico y papaverina. Las sustancias hemorreológicas pueden modificar la fluidez sanguínea por efecto sobre la viscosidad sanguínea, mediante las siguientes acciones:

- Mejorando la deformabilidad eritrocitaria.
- Evitando la formación de “pilas” de monedas.
- Reduciendo la concentración hemática.
- Modificando la composición plasmática.

La relación existente entre una viscosidad anormalmente alta y las diversas alteraciones circulatorias se ha demostrado en el choque, en la isquemia de las extremidades, en la insuficiencia coronaria y también en la diabetes.

**Prostaglandinas.** Alprostadil, epoprostenol e iloprost. Estructuralmente, las *prostaglandinas* son ácidos grasos que el organismo humano tiene capacidad de generar en todos sus tejidos y células, a excepción de los hematíes. Regulan el flujo sanguíneo a los tejidos específicos, aumentando la perfusión de los órganos a través de un efecto vasodilatador y antiagregante.

Está perfectamente establecido que la producción de prostaciclina en la pared vascular se encuentra significativamente disminuida en las enfermedades arteriales oclusivas, debido a que determinados factores de riesgo, entre los que se encuentra la diabetes, provocan una disminución de su síntesis con el consiguiente aumento de los niveles plasmáticos de tromboxano.

**Antiagregantes plaquetarios.** Ácido acetilsalicílico, dipyridamol, sulfpirazona, triflusal, tienopiridinas y dextrano 40. La principal acción de los fármacos antiagregantes plaquetarios es su efecto preventivo sobre la formación de trombos secundarios a la placa de ateroma, y en este sentido, informes como el *Antiplatelet Trialists' Collaboration* y el *US Physicians Health Study* han presentado resultados probados en el sentido de que la terapia antiplaquetaria mejora de forma significativa la permeabilidad de los procedimientos quirúrgicos de revascularización.

**Anticoagulantes.** Heparina, dicumarol. La indicación terapéutica de los anticoagulantes se realiza básicamente en aquel grupo de enfermos que presentan en función de valoraciones clínicas y analíticas, un riesgo trombotico elevado, episodios reiterados de trombosis arterial aguda, reagudizaciones severas de isquemia crónica - grados III-IV -, prevención de retrombosis posterior a la fibrinólisis, y cardiopatía embolígena.

**Trombolíticos.** Uroquinasa, estreptoquinasa y rTPA. Su indicación fundamental se sitúa en la fase de isquemia aguda secundaria a trombosis arterial, ya sea primaria o secundaria a la obliteración de los procesos revascularizadores - *by-pass*, PTA. Su objetivo es provocar la lisis del trombo, con la intencionalidad de proceder con posterioridad a la reparación quirúrgica de su causa. Los fármacos más utilizados son la uroquinasa, la estreptoquinasa y el rPTA.

Las indicaciones para hospitalizar a un paciente con pie diabético lo encontramos en la Tabla 25-4.

### Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de las infecciones en el PD ha de ser individualizado, dependiendo de variables como la fase - aguda o crónica - de la infección, la afectación en mayor o menor grado de las estructuras profundas, y los gérmenes responsables de ello. Dentro del tratamiento conservador se incluye a veces procedimientos de cirugía menor como la amputación de ortejos. (*Figura 25-4*).

Las indicaciones de cirugía radical son: isquemia grave o extensa sin posibilidades de vascularización (cuarta generación) (*Figura 25-5*). Gran extensión de la lesión, infección descontrolada con repercusión sistémica, gran destrucción ósea, deterioro del estado general por infección de anaerobios (quinta generación). Habitualmente en el paciente

joven la indicación es por proceso infeccioso incontrolable y en el paciente de edad avanzada por el predominio del cuadro isquémico.



**Figura 25-4.** Amputación del 5º ortejo. (Morales-González, *et al.*, 1997).



**Figura 25-5.** Falta de cicatrización infracondilea, que amerita amputación supracondilea. (Morales-González, *et al.*, 1997).

**Tabla 25-4.**

1.- Necesidad de desbridación de tejido necrótico en forma repetida
2.- necesidad de tratamiento antimicrobiano por vía parenteral
3.- Reposo absoluto del área afectada y sospecha de incumplimiento de la indicación
4.- Control de hiperglucemia persistente causada por proceso séptico
5.- Agudización de otras complicaciones crónicas, intolerancia a la vía oral

### **Para determinar el nivel de amputación deben considerarse varios factores:**

- Extensión.
- Profundidad.
- Afección vascular.
- Afección neuropatía.
- Viabilidad histica gravedad de la lesión.

### **Tratamiento con oxigenación hiperbárica**

La OHB (Oxigenación Hiperbárica) es un método de tratamiento de la medicina ortodoxa, que consiste en hacer respirar al paciente oxígeno al 100% bajo presión, entre 1.5 a 3 atmósferas absolutas (ATA), lo que equivale a la presión que se soporta en el agua a una profundidad de entre 5 y 20 metros. El oxígeno es suministrado en equipo de manipulación especializada que recibe el nombre de “cámara hiperbárica”. Al combinar presión y oxígeno, se generan toda una serie de efectos físicos y fisiológicos benéficos de gran aplicación en un número cada vez mayor de enfermedades. Las terapias con OHB no sólo están indicadas para los pacientes que sufren determinada enfermedad, si no que pueden ser utilizadas

por todas las personas con el propósito de revitalizar todos sus órganos, tonificar la piel, mejorar y estimular el sistema inmunológico, y de esta manera prevenir enfermedades, mantenerse saludables y prolongar la vida con calidad.

El tratamiento con oxigenación hiperbárica promueve los siguientes eventos que favorecen la curación y cicatrización de úlceras y lesiones:

- Eliminar la hipoxia tisular. Tiene capacidad bactericida en bacteria anaerobia y bacteriostática en bacterias aerobias.
- Los organismos anaerobios pueden ser inhibidos directamente.
- Promueve la reducción oxidativa de los polimorfonucleares con restauración de la capacidad para matar bacterias.
- Aumenta la proliferación de fibroblastos y la formación de colágeno.
- Aumenta la angiogénesis.
- Refuerza la acción de algunos antibióticos: los aminoglucósidos, la vancomicina y las sulfonamidas.

La oxigenación hiperbárica tiene efecto vasoconstrictor lo que actúa de forma favorable sobre la hipervascularización del pie diabético con trastornos neurovegetativos.

## Lesiones asociadas al pie diabético

Las enfermedades asociadas encontradas en pacientes con PD son: insuficiencia vascular periférica, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia arterial crónica, enfermedad cerebro vascular, entre las más frecuentes. Las complicaciones de la diabetes que con mayor frecuencia se encuentran en primer lugar la neuropatía, la nefropatía, la retinopatía, entre otras.

La neuropatía es la complicación más común en pacientes con pie diabético. Las alteraciones del pie diabético están encabezadas por necrobiosis, de la cual es más común que se presenten en el miembro pélvico derecho, las demás se enlistan en la Figura 25-6. Las alteraciones por regiones del pie se muestran en la Figura 25-7.

## Prevención

El aspecto más importante en el manejo del pie diabético es la prevención. Ninguna lesión en el pie debe menospreciarse y entre más pronto se inicie el tratamiento, mejores resultados se obtendrán. La participación del médico general o el médico de primer contacto es fundamental en la prevención. Por tanto deberán establecerse métodos para la educación y evaluación de los pacientes, así como cuestionarios para detectar de manera temprana cambios a nivel cutáneo.

**Prevención primaria.** En el PD, la prevención primaria tiene como objetivos definir, proponer, consensuar y realizar una serie de acciones estratégicas con la finalidad de evitar la aparición de lesiones desde el mismo momento del diagnóstico de la diabetes. (Tabla 25-5).

**Prevención secundaria.** Es el conjunto de actuaciones destinadas a detectar, cuidar y tratar precozmente las alteraciones ya manifestadas en el pie del enfermo diabético. Cuando

éste inicia la sintomatología de neuropatía o vasculopatía en sus extremidades inferiores no necesariamente va a evolucionar a estadios de ulceración y fases de complicación, y de hecho puede no manifestarlas a lo largo de toda su vida. De una forma práctica pueden considerarse cuatro estadios, de menor a mayor gravedad, y que corresponden a determinadas fases clínicas.

**Estadio 1.** No existen alteraciones de la sensibilidad, deformidades ni ulceración previa. Los controles deben establecerse con una periodicidad cuatrienal.

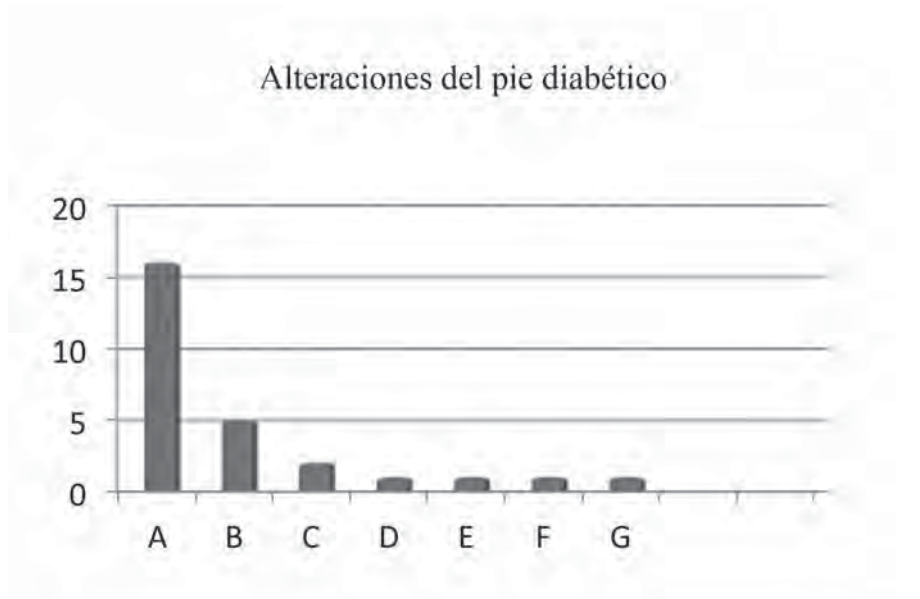
**Estadio 2.** Caracterizado por la disminución de la sensibilidad, con o sin signos de vasculopatía, pero no se objetivan deformidades ni ulceración. El seguimiento será similar al comentado en el apartado anterior pero insistiendo muy especialmente en el examen diario de los pies, por parte del paciente o familiares, y en las medidas higiénicas.

**Estadio 3.** Existe disminución de la sensibilidad y deformidades en los pies. No hay ulceración previa. Similar al apartado anterior pero los controles médicos o de enfermería deben establecerse con mayor frecuencia. Es además, recomendable indicar el control podológico regular, con la finalidad de pautar las medidas correctoras si éstas no consiguen sus objetivos, deberá valorarse el tratamiento quirúrgico para modificar las deformidades detectadas.

**Estadio 4.** Significado por la disminución de la sensibilidad, la objetivación de deformidades en los pies y el antecedente de úlcera. La pauta es similar al apartado anterior, valorando que la posibilidad de la recidiva ulcerosa resulta elevada.

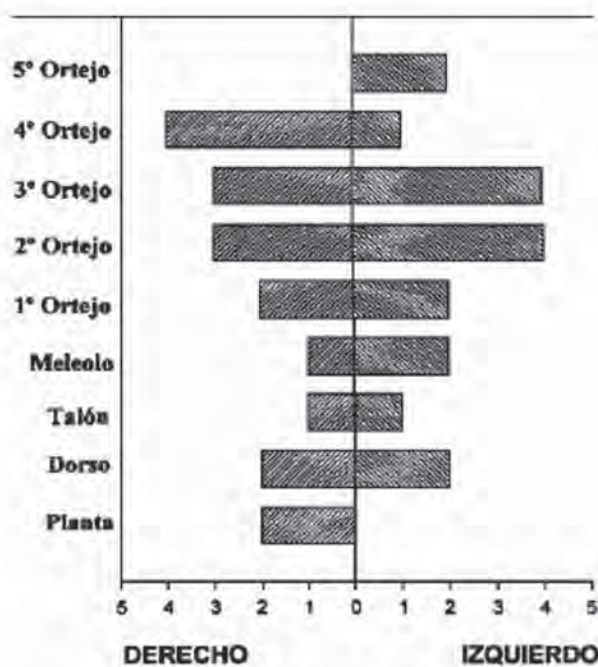
**Prevención terciaria.** En esta fase, las actuaciones van dirigidas al tratamiento de la lesión - úlcera o gangrena -, y al proceso de rehabilitación, posterior a una amputación no evitada.





**Figura 25-6. Alteraciones del pie diabético.** El eje vertical representa el número de pacientes en promedio y el eje horizontal las alteraciones, (a) necrobiosis; (b) isquemia; (c) mal perforante; (d) isquemia más necrosis; (e) isquemia que evoluciona a necrobiosis; (f) isquemia más necrobiosis; y (g) pie de charcot. (Morales-González, *et al.*, 1997).

Localización de la afección por la necrobiosis en el paciente diabético.



**Figura 25-7. Localización de la afección por la necrobiosis en el paciente diabético.** (Morales-González, *et al.*, 1997).

**Tabla 25-5. Prevención primaria del pie diabético. Estrategia en medicina primaria.**

Clasificación de hallazgos	Recomendaciones
Pie de bajo riesgo	Educación para cuidados Indicar el calzado adecuado Sin deformidades Sensibilidad superficial intacta Realizar un cribado anual del pie Sin antecedentes de ulcera ni amputación
Pie de alto riesgo	Antecedentes de ulcera o amputación Pérdida de sensibilidad superficial Ausencia de pulsos periféricos Deformidades severas del pie

*Modificado de:* Steps for preventing diabetes foot problems (NIDDK, 1997) (fuente: Ibáñez V, 2008)

Los objetivos en esta fase son:

- Mantener al enfermo asintomático.
- Conseguir su normalización metabólica.
- Prevenir o minimizar las complicaciones.
- Mejorar su calidad de vida.

## Discusión

Un número importante de pacientes que ingresan a hospitales generales corresponden a diabéticos. Como ya es sabido, las causas de muerte en estos enfermos son fundamentalmente debidas a sus complicaciones, siendo una de las más importantes la del pie diabético. La diabetes tipo 2, es la más común, lo que también observamos con una duración promedio de 15 años, tiempo suficiente en muchos casos para desencadenar diversas complicaciones, más aún si no se lleva un control adecuado de la enfermedad.

Los factores asociados como el tabaquismo, la hipertensión arterial, y la enfermedad aterosclerótica se relacionan estrechamente con el problema del pie diabético. El diagnóstico del pie diabético es fundamentalmente clínico pudiéndose hacer con una buena exploración, la que nos lleva también a saber si corresponde al tipo neuropático o angiopático.

La neuropatía y la arteropatía diabéticas se encuentran íntimamente asociadas y al final se agregan los procesos infecciosos. Se observa que en promedio, el 50% de los pacientes diabéticos presenta predominio de la neuropatía; esto se observa más con los casos de infecciones (necrobiosis) que, como sabemos, son más comunes en los pacientes con alteraciones de la sensibilidad. El tratamiento del pie diabético incluye fundamentalmente un adecuado control metabólico, reposo en cama para evitar el trauma mecánico, curaciones diarias con antisépticos locales y evitar el uso de vendajes compresivos, así como del calor local cuando exista compromiso vascular pues se aumenta el déficit circulatorio.

Los vasodilatadores periféricos y hemorreológicos son controvertidos en el manejo. Por el espectro polimicrobiano, es conveniente iniciar un tratamiento agresivo incluso aún antes de contar con el resultado del cultivo de la secreción, utilizando generalmente quinolonas o cefalosporinas de tercera generación, que han demostrado su utilidad. Los aminoglucósidos, las penicilinas y el metronidazol son de gran ayuda por si solos pues pueden cubrir el espectro antimicrobiano. Cuando las infecciones son más graves (extensión y profundidad), se



deberá recurrir a los lavados quirúrgicos y a las debridaciones amplias, que variarán en periodicidad en relación con el estado de la lesión. Los gérmenes que se presentan con mayor frecuencia son: *E.coli*, *Klebsiella sp.* y *Proteus vulgaris*, pero junto con estos colibacilos se encuentran el *Estreptococo* y el *Estafilococo dorado* y en los casos extremos y graves *Clostridium*.

## Conclusiones

La diabetes continúa siendo en nuestro medio un problema de salud pública, pues a pesar de conocer la enfermedad, el diagnóstico, prevención y manejo la mayoría de los pacientes no lleva un tratamiento adecuado, y tienen complicaciones a largo plazo. Una de ellas es el pie diabético. La primera recomendación para los pacientes y los médicos de primer contacto es la prevención del problema, explicando la importancia de la revisión diaria de los pies. Así como la importancia de mantener un control metabólico adecuado, controlar enfermedades concomitantes y la disminución de factores de riesgo secundarios. Este hábito puede así evitar los largos, penosos y costosos tratamientos a que son sometidos, y la dolorosa y traumática amputación. Por último, el manejo debe realizarse por un equipo de trabajo que incluye ortopedista, angiólogo, endocrinólogo, psicólogo y médico de rehabilitación.

## Bibliografía

- Aguilar-Rebolledo, F. Guía Clínica “Neuropatía Diabética” para Médicos. *Plasticidad y Restauración Neurológica* **2005**, 4, 35-37.
- Álvarez, J.; Carreño, J.; Rodríguez Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting. An economic analysis of primary healing and healing with amputation. *J Intern Med* **1994**, 235, 463-471.
- Álvarez, J.; Carreño, J.; Rodríguez, J. Capítulo X. Amputaciones en el pie diabético. en: *Marinello, R.J.; Blanes, M.Jl.,; Escudero, R.Jr.; Ibañez, E.V.; Rodríguez, O.J.; Tratado de pie Diabético*. 1ª ed.; Centro de Documentación del Grupo Esteve: Madrid, España. 2002, p. 129-138.
- Aragón, S.F.J., Ortiz, R.P.P. Definición y clasificación del Pie Diabético. en: *Aragón Sánchez FJ. Ortiz Remacha PP. El pie diabético*. Editorial Masson; Barcelona, España, 2001, pp. 11-21.
- Bakker, K. El año del pie diabético y el futuro. *Diabetes voices*. **2005**, 50, 41-43.
- Bakker, K.; Riley, P. El año del pie diabético. *Diabetes voices* **2005**, 50, 11-14.
- Blanes, J.; Lluch, I.; Morillas, C.; Nogueira, J.; Hernández A. Fisiopatología, Jarpyo (eds). en: *Tratado Del Pie Diabético*, Jarpyo: Madrid España, 2008.
- Bouter, K.; Stom, A.; De Groot, R.; Uitslager, R.; Erkelens, D.; Diepersloot, R. The diabetic foot in dutch hospitals: epidemiological features and clinical outcome. *Eur J Mrd* **1993**, 2, 215-18.
- Bridges, R.; Deitch, E. Diabetic foot infections. Pathophysiology and treatment. *Surg. Clin North Am* **1994**, 74, 537-55.

- Capulo, G.; Cavanagli, P. Assessment And Management of Foot Disease in Patients with Diabetes. *The New Eng J Med.* **1994**, 331, 854-61.
- Castro, G. Liceaga, G.; Arriola, A.; Calleja, J.M.; ESpejel, A.; Flores, J.; Garcia, T.; Hernández, S.; López, G.E.; Martinez, J.F.; Nettel, F.J.; Romero, C.R.; Rosas, J.; Wachter, N.H.; Cote, L.; Guzmán, R.M.; Bladinieres, E.; Márquez, G.; Álvarez, E.R. Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético. *Med Int Mex* **2009**, 25, 481-526.
- Chang, B.B.; Shah, D.M.; Darling, R.C.; Leather, R.P. Treatment of the diabetic foot from a vascular seurgeon`s viewpoint. *Clin Orthop* **1993**, 296, 27-30.
- Chicharro, L.E.; Chicharro, L.A.I.; García, B.M.J. Neuropatía diabética. *El Peu* **2002**, 22, 186-191.
- Conejo, V.; Méndez, J. Fisiopatología de las Complicaciones Vasculares del Pie Diabético. *Gaceta Médica de México* 2001, 139, 254-264.
- Cueva, A.V.; Mejía, M.J.; Lenguas, V.H.; Salinas, S.O.; Complicaciones del pie Diabético. *Revista Médica IMSS* **2003**, 41, 97-104.
- Díaz, B.F.; Paramo, D.M. Los grandes síndromes vasculares. cap. 3 *México: IMSS.* 1988, pp 275-223.
- Escudero, J.; Barrio, J.; Pou, J. Tratamiento Médico, Jarpyo (eds). en: *Tratado del pie diabético*, 1ª ed.; Jarpyo: Madrid España 2008.
- Franco, P.R.; Valdés, P.C.; Llanes, B.J.; Reynaldo, C.D.; Pérez, L.D. Relación entre las inmunoglobulinas glicosiladas y la infección posquirúrgica en pacientes diabéticos *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular.* **2010**, 11, 89-100.
- Harl, J. Preventing diabetic foot disease. *Nurse Pract* **1993**, 18, 37-8, 41-4.
- Hernández, R.M.; Llanes, B.J.; Quiñones, C.M. Characterization of the chronic venous insufficiency in consulting rooms of the Institute of Angiology and Vascular Surgery. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular.* **2010**, 11, 10-18.
- Ibáñez, V.; Martín, J.; Vázquez, P.; Fernández, I.; Marinello, J. cap XII Estrategias de prevención primaria y hospitalaria. en: *Marinello, R.J.; Blanes, M.Jl.,; Escudero, R.Jr.; Ibañez, E.V.; Rodríguez, O.J.; Tratado de pie Diabetico.* 1ª ed.; Centro de Documentación del Grupo Esteve: Madrid, España. 2002, p. 165-185.
- Islas, S.; Lifshitz, A. *Diabetes Mellitus.* Interamericana, México. 1993
- Juergens, J.; Spittell, J.; Fairbairn, J.; *Peripheral vascular diseases*, 3a. ed, Ed. W.B. Saunders: Ohio, USA, 1980.
- Laing, P. Diabetic foot ulcers. *Am J Surg* **1994**, 167, 315-65.
- Lebovitz, E.H.; De Fronzo, A.R. *Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones.* American Disquetes Association, **1991**, p.329-345.
- López-Antuñano, S.; López-Antuñano, F.J. Diabetes Mellitus y lesiones del Pie. *Salud publica de México* **1998**, 40, 281-293.
- Lumley, J.S. Vascular Management of the Diabetic Foot a British View. *An Aca Med.* **1993**, 22, 921-926.
- Macías-Hernández A.E.; Cabeza V.F.G.; Cuevas-Manjarrez, A.; Ramírez-Carreño, A.J.; Álvarez-Canales J.A.; Sifuentes-Osornio, J.; Microbiología del pie diabético determinada por estudio de

biopsia. *Rev Latinoamer Patol Clin* **2008**, 55, S1.

Marinel.lo, J.; Carreño, P.; Estadella, B. cap. VI, Procedimientos diagnósticos en el pie diabético, en: *Marinel.lo, R.J.; Blanes, M.Jl.,; Escudero, R.Jr.; Ibañez, E.V.; Rodríguez, O.J.; Tratado de pie Diabetico*. 1ª ed.; Centro de Documentación del Grupo Esteve: Madrid, España. 2002, p 71-83.

Martínez, J.F.R.; *Pie Diabético. Atención Integral*. 3a. ed.; McGraw Hill, Interamericana: Madrid, España, 2010, 412p.

Pinzur, M.S. Amputation level selection in the diabetic foot. *Clin Orthop*. **1993**, 296, 68-70.

Pinzur, MS.; Sage, R.; Stuck. R.; Osterman, H. Amputations on the diabetic foot and ankle. *Clin Orthop*. **1993**, 296, 64-67.

Rinaldi, F.; Alberto, M.; Pontiroli, A. The diabetic and preventive approach. *Diabetes Res Clin Pract* 1993, 21, 43-9.

Veith, F.; Hobson, R.; Williams, R. *Vascular surgery*. 2a. ed.; Editorial Mc Graw Hill, México. 1994.

---

## La onicomycosis en los pacientes diabéticos

---

Juan Vicente GOMEZ-GOMEZ  
Roberto BERNARDO-ESCUADERO  
Andres SALAS-CASAS  
José Luis IMBERT-PALAFIX

**L**A ONICOMICOSIS es una infección micótica generalmente indolora, caracterizada por afectar, potencialmente, a todas las uñas de los pies. Los estudios realizados en la población mexicana, han encontrado la presencia de hongos bajo las lesiones hiperqueratósicas del pie diabético. Aunque las onicomycosis no son más prevalentes en los enfermos diabéticos que en la población general, se caracterizan por ser una entidad de gran riesgo debido a sus posibles secuelas. La mayoría de los enfermos diabéticos que consultan por lesiones en el pie, lo hacen debido a una úlcera provocada por un traumatismo indoloro, y sólo en un porcentaje muy bajo la consulta está motivada exclusivamente por dolor en reposo con cambios tisulares leves de tipo isquémico.

No se conocen todas las variables presentes en la población diabética mexicana que influyen en el pronóstico tanto de la tinea pedis como de la onicomycosis; cobran importancia factores como edad, género, historial familiar

de estas patologías, diabetes, infección por VIH, consumo de fármacos inmunosupresores, enfermedad vascular periférica, cáncer y psoriasis y otros probables como calzado oclusivo, presencia de animales domésticos, área geográfica o ducharse con regularidad en sitios públicos como gimnasios. Es relevante conocer y evaluar algunos factores biológicos y socioeconómicos, así como encontrar nuevos, relacionados con la prevalencia y el pronóstico de onicomycosis en las poblaciones de pacientes diabéticos.

En el estado de Hidalgo, se han descrito casos de onicomycosis en pacientes diabéticos, causados por levaduras que no son comunes, así como también por otras aún más raras como *Pichia ohmeri* y *Prototheca wickerhamii*. La importancia de los hallazgos que aquí se presentan, reside en que hasta la actualidad no se consideran a estas especies como agentes causales de onicomycosis, y aunque se piensa que *Candida albicans* es muy frecuente y con alta prevalencia, no se ha determinado

de manera más confiable; es evidente y a diferencia de lo esperado, que otras especies del género *Candida* están emergiendo.

## Introducción

Un problema de salud pública muy importante en México y el mundo, por el aumento constante de pacientes y la severidad de las complicaciones asociadas es la diabetes tipo 2. En esta enfermedad, la prevalencia de onicomicosis es muy grande, lo cual puede aumentar y complicar el pronóstico del paciente diabético a desarrollar pie diabético, que impacta en la reducción del bienestar emocional y de la calidad de vida. Este aspecto es trascendente ya que los estudios realizados en la población mexicana han encontrado la presencia de hongos bajo las lesiones hiperqueratósicas del pie diabético. Esta hiperqueratosis, constituye una respuesta normal de protección de la piel frente a la presión intermitente y a las fricciones, traducándose en un engrosamiento del estrato córneo, con mayor o menor grado de acantosis, originando lo que se conoce popularmente como “callos”.

Se pueden distinguir, desde una perspectiva práctica, dos grupos de lesiones cutáneas relacionadas con pacientes que tienen diabetes

a) Lesiones cutáneas limitadas o con localización predominante en el pie, formando parte del síndrome conocido como “pie diabético” (Tabla 26-1).

Otras lesiones cutáneas asociadas a diabetes, (no revisadas aquí).

Aunque las onicomicosis no son más prevalentes en los enfermos diabéticos que en la población general, se caracterizan por ser una entidad de gran riesgo debido a sus posibles secuelas. La neuropatía sensitiva hace que muchos enfermos diabéticos perciban mal pequeñas abrasiones y ulceraciones en sus pies, que pueden estar ocasionadas por lesiones de las uñas o por modificaciones de las mismas, a partir de las cuales pueden desarrollarse infecciones bacterianas importantes que empeoran la situación del pie. Es pues importante tratar de forma correcta las infecciones ungueales, para evitar complicaciones posteriores o las alteraciones micro vasculares generadas por el problema metabólico y la infección agregada de tipo oportunista.

En el diagnóstico generalmente se observa engrosamiento ungueal, con una coloración blanco - amarillenta típica y a menudo se presenta una ulceración subungueal secundaria a la presión sobre la uña distrófica. Frecuentemente, la infección se inicia distalmente para avanzar hacia la zona matricial de la uña. Puede existir un antecedente traumático, con

**Tabla 26-1. Lesiones cutáneas limitadas al pie diabético**

<b>Derivadas de la neuropatía y angiopatía</b>
— Hiperqueratosis secundaria a frotamiento del sitio cutáneo
— Úlceras neuropáticas. Mal perforante
— Gangrena
<b>Derivadas de procesos infecciosos</b>
— Onicomicosis
— Onicocriptosis, atrofia, deformación y paroniquia
— Tinea pedis

pérdida de la uña y posterior crecimiento dis-trófico. Va asociada frecuentemente a la tinea pedís, aunque se han observado cambios tisulares (coloración violácea) evidenciando complicación micro circulatoria y ausencia de otros síntomas.

En una valoración clínica correcta del pie en un enfermo diabético, deben plantearse en los términos de neuropatía, de isquemia y de infección, si bien, y como se ha descrito, pueden concurrir los tres factores en una misma lesión.

### **Manifestaciones clínicas de la infección**

La mayoría de los enfermos diabéticos que consultan por lesiones en el pie lo hacen debido a una úlcera provocada por un traumatismo indoloro, y sólo en un porcentaje muy bajo la consulta está motivada exclusivamente por dolor en reposo con cambios tisulares leves de tipo isquémico.

El efecto más importante de la neuropatía periférica en el PD es la pérdida de la sensibilidad, haciendo que el pie sea vulnerable al más mínimo traumatismo. La rotura de la piel, por leve que ésta sea, puede convertirse en una puerta de entrada bacteriana.

Una infección tratada sin éxito con presencia de *clostridium prefringens*, puede provocar la gangrena y terminar en amputación.

Una neuropatía severa puede implicar que un pie isquémico no presente dolor.

Si existe isquemia, cualquier pequeño procedimiento podológico puede provocar una gangrena. Es por ello que la vigilancia de los pies, sobre todo después del baño, es importante ya que los cambios relacionados con dolor neuropático avanzado y presencia de zonas anestésicas, daño endotelial grave, infección micótica y complicación bacteriana, se constituyen como factores de la gangrena,

entonces es conveniente diferenciar las características generales de los tres factores que influyen en la aparición y desarrollo de las úlceras del pie diabético.

Cuando en el PD las lesiones se complican por la interurrencia de una infección, ésta suele experimentar una evolución rápida, con presencia de exudado, supuración y edema. La progresión de la infección por los conductos linfáticos en forma de linfangitis, se caracteriza por la presencia de líneas eritematosas que ascienden por el dorso del pie y de la pierna en disposición de malla - linfangitis reticular -, y por la cara lateral interna del muslo en forma de cordones linfáticos - linfangitis cordonal -.

La celulitis o infección del tejido celular subcutáneo presenta un enrojecimiento en la zona periulcerosa. La infección puede complicar tanto las lesiones neuroisquémicas como las neuropáticas. Si no se detecta precozmente suele evolucionar con rapidez y supone una pérdida tisular extensa, por lo que es importante su identificación en el examen inicial del pie.

En casos severos, el enfermo presenta fiebre elevada y en picos, y la descompensación metabólica es muy problemática mientras persiste esta situación. La existencia de supuración, celulitis, linfangitis o inflamación de los ganglios linfáticos de drenaje son signos de infección. Como ya se ha comentado, y a diferencia del rubor isquémico, el eritema de la celulitis no desaparece con la elevación del pie. Para proceder a un correcto examen de una úlcera, hay que desbridar todas las callosidades y los tejidos necróticos. Asimismo, debe valorarse la profundidad de la misma mediante una sonda acanalada. Si la sonda llega al hueso, hay que asumir la presencia de osteomielitis. No es infrecuente que una úlcera inicialmente de aspecto reducido derive, una vez desbridada, en una extensa necrosis.



El conocimiento de las manifestaciones clínicas de los principales factores que determinan la aparición y desarrollo de las úlceras en el PD - neuropatía, macroangiopatía e infección - debe permitir adoptar las medidas terapéuticas más adecuadas. El enfoque terapéutico en tales circunstancias es complejo, y en muchas ocasiones es recomendable, el concurso de diferentes especialistas.

### La onicomiosis

La infección por dermatofitos de cualquier área del pie se conoce como **tinea pedis**, y para denominar aquellas micosis de las uñas de etiología no dermatofítica se emplea el término onicomiosis, actualmente se considera como nombre genérico de todas la infecciones por hongos que afectan a las uñas correspondiéndole aproximadamente al 20% del total de infecciones micóticas. Los dermatofitos más frecuentes son, por orden de importancia: *trichophyton rubrum*, *trichophyton metagraphytes* var *interdigitale*, *trichophyton metagraphytes* var *granulosum*, *epidermophyton floccosum* y *trichophyton tonsurans*.

En la onicomiosis se han encontrado los dermatofitos con una frecuencia de (80 - 90%); siguiendo las levaduras (5 - 17%) y los hongos filamentosos no dermatofíticos como *scopulariopsis spp*, *scytalidium spp*, *acremonium spp*, *fusarium spp* y *aspergillus spp* (3 - 5%), los cuales se encuentran en la tierra, plantas en descomposición o como patógenos de vegetales, y también son capaces de causar onicomiosis. En el caso de las levaduras de importancia clínica en pacientes con diabetes tipo 2 y onicomiosis se afirma que estas son especialmente del género *cándida albicans*.

### La onicomiosis en México

La prevalencia de **tinea pedis** ha sido estimada de 3.5 a 61% en poblaciones de riesgo y de 2.9 a 12.6 % en la población general, presentándose en tres forma clínicas: interdigital, hiperqueratósica y vesiculosa. Adicionalmente, la frecuencia de onicomiosis se estima desde 2% hasta 39.1% y, en México en 1999 se ha encontrado una prevalencia de 32.5% en pacientes diabéticos manifestándose en cuatro cuadros clínicos: onicomiosis subungueal distal y/o lateral (OSD, OSL), onicomiosis blanca superficial (OBS), onicomiosis proximal blanca subungueal (OPBS), y onicomiosis distrófica total (ODT).

No se conoce que variables presentes en la población diabética mexicana, puedan influir en el pronóstico tanto de la tinea pedis como de la onicomiosis; pero ha cobrado importancia evaluar algunos de los factores que actualmente se conocen como edad, género, historial familiar de estas patologías, diabetes, infección por VIH, consumo de fármacos inmunosupresores, enfermedad vascular periférica, cáncer y psoriasis y otros probables como calzado oclusivo, presencia de animales domésticos, área geográfica o ducharse con regularidad en sitios públicos como gimnasios, favoreciendo la infección fúngica.

La onicomiosis en los diabéticos aumenta la posibilidad de desarrollar úlceras en los pies de etiología bacteriana o levaduriforme, que puede terminar en amputación, esta infección se convierte en factor de mal pronóstico para el pie diabético, la cual puede resolverse favorablemente para el paciente siempre y cuando se inicie la terapia farmacológica oportuna y adecuada. En México ya se han descrito los dermatofitos asociados y se conoce la magnitud de la prevalencia de onicomiosis

por estos hongos en pacientes con diabetes la cual es de 32.5 a 62.0%, pero no se sabe cuál es la prevalencia de levaduriformes más frecuentemente encontrada como agente causal, la cual se ha supuesto además que es *cándida albicans*.

Por tanto, es relevante conocer y evaluar algunos factores biológicos y socioeconómicos, así como encontrar nuevos, relacionados con la prevalencia y el pronóstico de esta patología en nuestras poblaciones de pacientes diabéticos. Por ejemplo, se piensa que la tinea pedis y la onicomicosis son poco frecuentes en los niños pues la prevalencia reportada varía de 4.2 a 8.2% y en población mestiza en el sur de México se observó de 3.4%. Sin embargo al profundizar más, como el estudio hecho en una zona Mazahua, se encontró en un total de 456 niños indígenas con edad de 5 a 15 años (promedio 11.4) que 71 niños tenían lesiones sospechosas de dermatofitosis (15.57%) en pies y uñas de pies. Se demostró infección fúngica en 13 casos (18%), 8 hombres y 5 mujeres, con edad promedio de 12,3 años, pero sólo en 7 (10%) se aislaron hongos patógenos. Todos los infectados tenían tinea pedis y tres de ellos con afección de las uñas (4.2%); en dos casos se aisló *trichosporon sp* y en uno *cándida albicans*. Aunque se encontró una baja frecuencia de tinea pedis y onicomicosis podal, los factores ambientales como humedad, higiene deficiente y uso frecuente de calzado de hule y de piel, con o sin calcetines, en lugar de los tradicionales “huaraches” o sandalias, favorece la maceración y parecen ser cofactores, incluso en la elevada incidencia de la queratólisis punteada (29.5%).

En otro estudio de tipo descriptivo, prospectivo y transversal, realizado en Bochil, Chiapas de septiembre del 2001 a enero del 2002, se estudiaron a 67 pacientes diabéticos de los cuales 58 cumplieron con criterios de

inclusión, a quienes se les procedió a recolectar de muestra de uña, se determinó el agente etiológico más frecuente de onicomicosis en pacientes diabéticos, la relación existente entre el tipo de evolución de la diabetes y onicomicosis, así como la relación existente entre diabéticos compensados y descompensados con la onicomicosis basados en el registro de glucosa en ayunas. Los resultados fueron que de los 58 pacientes 30 resultaron positivos a KOH y cultivo. Los agentes etiológicos identificados, por grupo fueron: dermatofitos 14 (46.6%), moho 9 (30%), levaduras 4 (12%) y cultivos mixtos 3 (10%). De los dermatofitos 8 (26.6%) de *trichophyton mentagrophytes*, 3.3% de *trichophyton tonsurans*, *trichophyton concentricum*, y *epidermophyton floccosum*. El moho identificado en 9(100%) muestra fue *aspergillus niger*, dos muestras con levaduras (6.6%) correspondiente a *cándida albicans*. De los cultivos mixtos se encontró la asociación de *aspergillus niger* con: *cándida albicans*, *trichophyton mentagrophytes*, y *trichophyton tonsurans*. El tiempo de evolución fue en 23 casos (26.6%) con 10 años, 4 (13.3%) entre 11 a 20 años, y 3 (10%) más de 20 años. Se encontraron 19 (63.3%) descompensados y 11 (36.6%) compensados. La conclusión es que en pacientes diabéticos los hongos oportunistas prevalecen en este tipo de infecciones, y hay mayor riesgo de presentar la enfermedad si están descompensados.

### **La onicomicosis en pacientes diabéticos en Hidalgo**

En el estado de Hidalgo, un perfil de pacientes diabéticos se muestra en la Tabla 26-2, incluye el área urbana o rural donde viven, la ocupación, los servicios y tipo de piso con que cuentan en sus domicilios, la convivencia con animales, el tipo de calzado que emplean, el

**Tabla 26-2. Características bio- socio-demográficas de pacientes diabéticos del estado de Hidalgo**

Variable	Descripción	Frecuencia	%	Variable	Descripción	Frecuencia	%
Viven	Urbano	158	60.5	Calzado	Cerrado	213	81.6
	Rural	103	39.5		Abierto	48	18.4
Ocupación	Hogar	179	68.6	Tabaquismo	Si	18	6.8
	Campesino	16	6.1		No	243	93.2
	Obrero	9	3.4	Alcohol	Si	15	5.7
	Técnico	3	1.1		No	246	94.3
	Profesional	5	1.9	Hipertensión	Si	83	31.8
	Retirado	7	2.7		No	178	68.2
	Empleado	10	3.8	Escolaridad	< primaria	158	60.5
Comerciante	23	8.8	PC <sup>1</sup>		61	23.4	
Otros	8	3.1	SC <sup>2</sup>		24	9.2	
Servicios	Electricidad	256	98.1		B <sup>3</sup>	10	3.8
	Agua	244	93.5		CT <sup>4</sup>	3	1.1
	Drenaje	207	79.3	Profesional	5	1.9	
Piso	Cerámica	80	30.7	Somatometría <sup>i</sup>	Peso	66.5	12.9 <sup>ii</sup>
	Cemento	166	63.6		Talla	154	9 DE
	Tierra	13	5.0		IMC <sup>iii</sup>	27.75	4.76 <sup>ii</sup>
Conviven	Perro	140	53.6	Edad <sup>iv</sup>	20 a 30	3	1.14
	Gato	67	25.7		31 a 40	30	11.4
	Vacuno	5	1.9		41 a 50	67	25.6
	Ovino	12	4.6		51 a 60	77	29.5
	Conejo	3	1.1		61 a 70	59	22.6
	Porcino	10	3.8		71 a 80	17	6.51
	Aviar	75	28.7		≥ 81	6	2.29
	Ave ornato	3	1.1				

<sup>i</sup> kg, cm, kg/m<sup>2</sup>; <sup>ii</sup> desviación estándar; <sup>iii</sup> índice de masa corporal; <sup>iv</sup> edad promedio: 54.7 ± 12.3; rango edad: 73 años (21 – 94). <sup>1</sup> primaria completa; <sup>2</sup> secundaria completa; <sup>3</sup> bachillerato; <sup>4</sup> carrera técnica;

consumo de tabaco y alcohol, la comorbilidad más frecuente encontrada, la escolaridad, la somatometría, y finalmente la edad. El promedio de baños por semana fue de 4.2 ± 1.9, con un rango de 7 (1 – 8).

En el estado de Hidalgo, (Figura 26-1), recientemente se han descrito casos de oncomicosis en pacientes diabéticos, causados por levaduras cuyas especies y género fueron *cándida guilliermondii*, *cándida parapsilosis*, *cándida glabrata*, *cándida krusei*, y otras no identificadas; así como también

por *pichia ohmeri* y *prototheca wickerhamii*. La importancia de hallazgos adicionales aun no publicados, (Tablas 26-3 y 26-4), reside en que hasta la actualidad no se consideran a estas especies como agentes causales de oncomicosis. Se sabe que algunas especies del género *cándida* spp, pueden formar parte de la flora normal oral y de la mucosa genital, y son causantes de infecciones locales y sistémicas que pueden llegar a ser graves en pacientes inmunocomprometidos. De la misma manera se considera a *pichia ohmeri*, la cual se ha

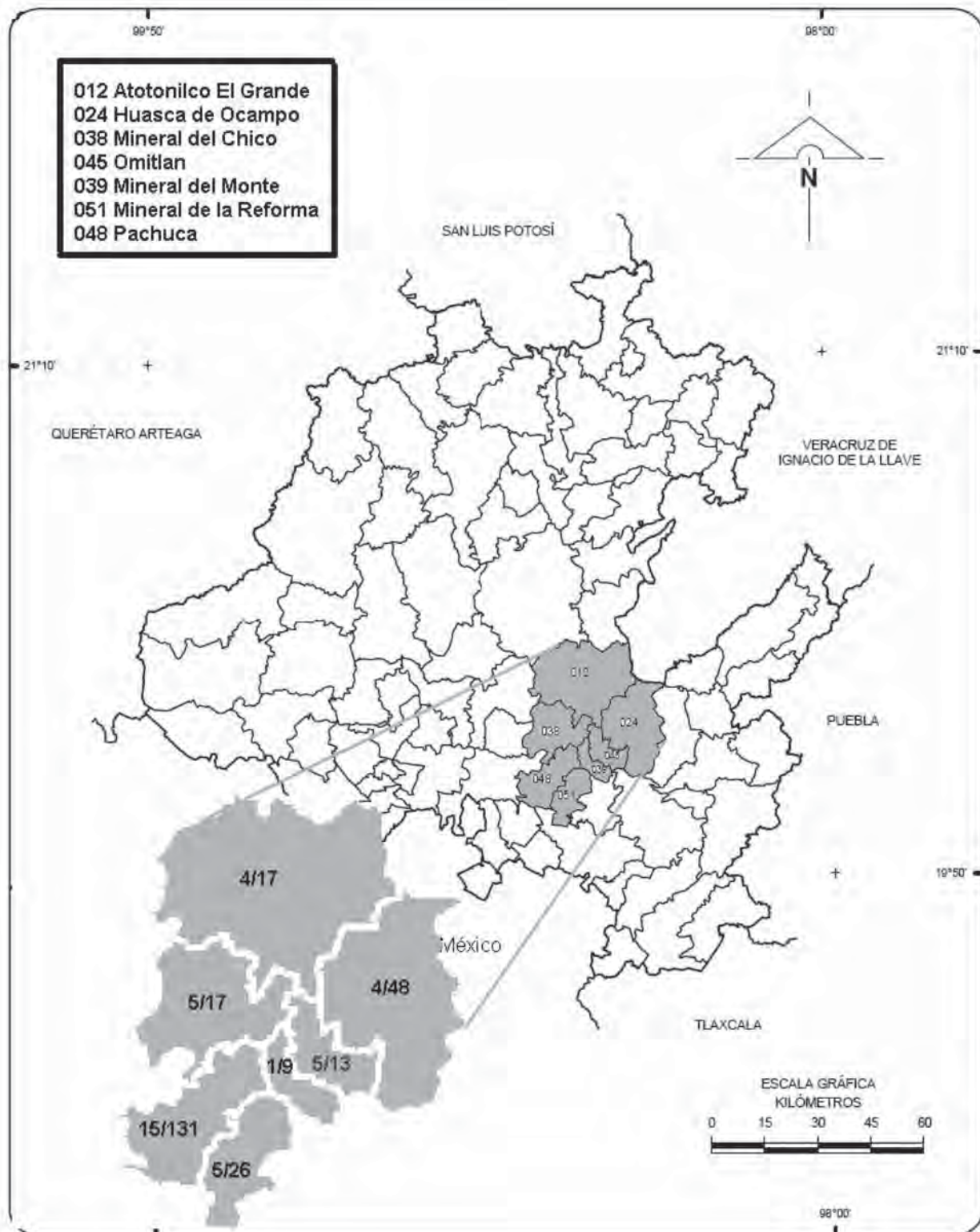
relacionado con epidemias de fungemia severa en unidades de cuidados intensivos neonatales, en fungemia de pacientes con inmunosupresión por quimioterapia para neoplasias malignas hematológicas, también causando endocarditis en usuarios de drogas ilegales intravenosas e infecciones de tejidos blandos en ancianos que han terminado en muertes. En el caso de *prototheca wickerhamii* también es importante determinarlo como causa de onicomicosis pues hay muy pocos reportes como patógeno, en casos de peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal y como agente causal de infecciones en tejidos subcutáneos tras inoculación traumática del microorganismo; el género *prototheca* incluye especies con características de hongos y algas microscópicas y sería interesante investigar esta relación con un huésped patógeno de origen vegetal.

La prevalencia de onicomicosis encontrada en el estado de Hidalgo, coincide con lo reportado en la literatura nacional e internacional para población general (diabéticos y no diabéticos) y es ligeramente menor que lo reportado en otros estudios en población mexicana afectada por diabetes (32.5 a 62%).

La fuerza de asociación entre variables así como su significancia estadística, empleando razón de momios con intervalo de confianza al 95% de significancia mostró, en concordancia con Chi cuadrado y de U de Mann-Whitney que: en hogares con más de un habitante por habitación, tienen 2.43 (IC95% 1.21 – 4.89) mayor probabilidad de ser diagnosticados con onicomicosis que los habitantes de hogares sin hacinamiento. Los diabéticos con consumo actual de alcohol tienen 3.22 (IC95% 1.03 – 10.03) veces más probabilidades de ser diagnosticados con onicomicosis por levaduras que aquellos que no consumen alcohol de manera regular. Aquellos con ocupación de cuello blanco (técnicos y profesionales)

tienen 9.42 (IC95% 1.52 – 58.44) veces más probabilidades de ser diagnosticados con onicomicosis por levaduras que los que tienen ocupación de cuello azul (hogar, campo, obreros, comercio, retirados, etc.). Los pacientes que recibieron medicamentos inmunosupresores en los últimos 6 meses tienen 12.33 (IC95% 1.09 – 139.55) veces más probabilidades de tener onicomicosis por levaduras que sus controles. También se encontró que los sujetos que utilizan calzado abierto o no utilizan, tienen 2.59 (IC95% 1.14 – 5.88) veces más probabilidades de ser diagnosticados con onicomicosis por levaduras que aquellos que utilizan calzado cerrado.

Una observación importante es que muchos pacientes recibieron tratamiento con antimicóticos en los últimos 6 meses, y aunque estos fármacos al parecer no tienen ningún impacto en los diagnósticos actuales, para el caso de Hidalgo, es posible que correlacione con la multiresistencia principalmente hacia los azoles, encontrada en las cepas de *Candida* pues el 56.2 % de las levaduras fueron resistentes al itraconazol, seguidas por el fluconazol, siendo *Candida guilliermondii* la especie más resistente, (resultados no mostrados). Es probable que ninguno de los esquemas terapéuticos utilizados se realizó debidamente, pues en la actualidad para el tratamiento de onicomicosis lo recomendado son azoles (itraconazol o fluconazol) o alilaminas (terbinafina) administrados por vía oral y no tópica, por períodos prolongados de tiempo (4 a 6 meses), y subraya también que la curación sin terapia antimicótica puede no lograrse. Es recomendable establecer diagnóstico etiológico para la onicomicosis versus causas que deforman las uñas, como la atrofia del tejido ungueal, dermatomycosis no dermatofítica y relacionar estas dos últimas posibilidades con la resistencia anti fúngica.



**Figura 26-1.** Mapa del estado de Hidalgo y los municipios estudiados. Se muestra el número de casos positivos y el total de muestras.



**Tabla 26-3. Aislamiento de *Cándida* spp en uñas de pacientes diabéticos y algunas características clínicas.**

Variables. N=261	Frecuencia	
	absoluta n=39	relativa 100%
Edad 60 o mayor* N'=82	26	68.40%
Sexo femenino (N'=197)	30	76.30%
Sexo masculino (N'=64)	9	23.70%
Diabetes tipo 1 (N'=2)	1	2.60%
Diabetes tipo 2 (N'=259)	38	97.40%
Años de evolución diabetes 0-10*	25	65.80%
Retinopatía (N'=63)	9	23.70%
Neuropatía periférica (N'=60)	9	23.70%
Nefropatía (N=19)	2	5.30%
Cardiopatía (N'=15)	0	0%
Pie diabético (N'=4)	0	0%
Tratamiento hipoglucemiantes (N'=240)	37	97.40%
Tratamiento insulina	1	2.60%
Inmunosupresores (N'=3)	2	5.30%
Diagnóstico clínico <i>Tinea pedis</i>	20	52.60%
Uso antimicóticos (N'=32)	32	12.3%

\*Algunos datos no disponibles

**Tabla 26-4. Tipos de onicomicosis, sexo y grupo etáreo de los pacientes**

Grupo de edad	20 – 30	31–40	41 – 50	51 – 60	≥ 61
<b>Sexo</b>	N'= 3	N'=30	N'= 67	N'= 77	N'= 82
<b>Hombres</b>			1,2	a,4,4	a,1,nd
<b>Mujeres</b>	a	a,a,nd	a,a,a,a, 4,4,nd	2,3,4,4,4, 4,nd,nd	a,a,3,4,4

N = 261 pacientes diabéticos. n = 39 pacientes infectados con levaduras.

No determinado (nd). Un paciente masculino sin edad y asintomático.

Onicomicosis subungueal distal (OSD)

Onicomicosis subungueal proximal (OSP)

Onicomicosis blanca superficial (OBS)

Onicomicosis distrofica total (ODT)

a) Sintomáticos



## La onicomicosis en ámbitos internacionales

En la literatura se ha reportado que la edad, el género masculino, el calzado oclusivo, la convivencia con animales y comorbilidades que causan inmunosupresión son factores de riesgo para onicomicosis. No se encuentran referencias que afirmen o nieguen la relación entre el consumo de alcohol, el calzado abierto y las ocupaciones de cuello blanco con onicomicosis por levaduras, lo que resulta de particular interés. En esta cita, la prevalencia de onicomicosis en uñas de pies de un total de 550 diabéticos fue de 26% con un 88% ocasionado por dermatofitos, las especies de *Candida* con el 3% y los hongos no dermatofitos con el 9%. El desarrollo de la onicomicosis correlacionó con factores que predisponen como la edad ( $P < 0.0001$ ) y el género masculino ( $P < 0.0001$ ). La proporción de riesgo (odds ratio) para tener onicomicosis en los diabéticos fue 2.77 veces comparados con personas normales. Un análisis de regresión logística por pasos demostró predicciones significativas que incluyen una historia familiar de onicomicosis ( $P \frac{1}{4} 0.0001$ ), terapia inmunosupresora ( $P \frac{1}{4} 0.035$ ) y enfermedad vascular periférica ( $P \frac{1}{4} 0.023$ ).

La prevalencia de onicomicosis confirmada en otro estudio fue del 11.1 %. Los factores que doblaban el riesgo de esta infección fueron cáncer (OR 3.44; 95% CI 1.15-10.35), psoriasis (OR 2.44; 95% CI 1.61-3.72), tinea pedis interdigitalis (OR 3.93; 95% CI 3.11-4.95), la forma moccasin de tinea pedis (OR 4.26; 94% CI 3.34-5.45), padres, niños y esposa con onicomicosis (OR 2.59; 95% CI 1.89-3.53), (OR 3.48; 95% CI 2.05-5.88), (OR 2.53; 95% CI 1.72- 3.72), actividad regular de natación (OR 2.57; 95% CI 2.00-3.30) y edad de 50 o más grande (OR 2.74; 95% CI 2.19-3.42).

En el 2007 se examinaron las onicomicosis

por *Candida* asociada con diabetes durante 12 años en la ciudad de México, y se encontró que la causa más frecuente eran los dermatofitos (4,361 casos, 83.5%), seguidos de hongos levaduriformes (581 casos, 11.13%). Los casos de onicomicosis y *Candida* relacionados con pacientes con diabetes fueron 185 casos (31.84%) y en estos *C. albicans* se encontró en un porcentaje de 55.13% (102 pacientes), *C. parasilopsis* le sigue con 22 casos (11.89%), *C. tropicalis* 14 casos (7.56%), *C. glabrata* 12 casos (6.48%) y finalmente *C. krusei* con 3 casos (1.62%). En otra cita se reporta que aunque la infección por levaduras es más frecuente en dedos de manos, *C. albicans* también podría contribuir con aproximadamente el 10% en los casos de onicomicosis en las uñas del pie. En este aspecto el reporte del estado de Hidalgo no coincide pues en las especies reportadas no se encuentra *albicans* pero si otras como *prototheca wickerhamii* y *pichia ohmeri* ya reportadas en México. Es interesante resaltar como 12 cepas de *Candida guilliermondi* están presentes en los cuatro tipos de onicomicosis, estando 8 de ellas en las más graves onicomicosis blanca superficial (OBS) y onicomicosis distrofia total (ODT).

Es decir, se piensa que *Candida albicans* es muy frecuente y con alta prevalencia, pero aún no se ha determinado de manera más confiable; en particular con el estudio de Hidalgo es evidente y a diferencia de lo que se esperaba, que otras especies del género *Candida* están emergiendo y quizás no es que se esté presentando un desplazamiento de *Candida albicans*, para ejemplificar esta situación se puede considerar al hongo - alga *prototheca*, el cual raramente causa infecciones en humanos, pero en diabéticos daña tejido superficial y subcutáneo; además las aisladas en el trabajo hecho en el estado de Hidalgo fueron resistentes a los antifúngicos.

**Tabla 26- 5. Prevalencia de signos clínicos en onicomicosis.**

Signos	% prevalencia en Europa	
	Clínicamente	Microbiológicamente
Decoloración	50 (6331 / 12714)	85 (1541 / 1819)
Hiperqueratosis	47 (5963 / 12714)	80 (1464 / 1819)
Lisis o destrucción de la uña	18 (2335 / 12714)	43 (786 / 1819)
Uña dañada	28 (3631 / 12714)	13 (235 / 1819)
Paroniquia	7 (902 / 12714)	7 (126 / 1819)

Otros reportes internacionales señalan las dificultades que existen en cuanto a la capacidad diagnóstica de la inspección clínica de las onicomicosis por los profesionales médicos, pues existe baja sensibilidad y especificidad, bajo valor predictivo positivo y alto valor predictivo negativo. Sin embargo, otros estudios muestran también que una información clínica más amplia e integral obtenida de diabéticos, que además es fácilmente disponible, sobre la historia de úlceras o amputaciones, onicomicosis, neuropatía sensorial y acerca de la visión pobre o deficiente tiene un poder predictivo sustancial para desarrollar intervenciones preventivas de las úlceras del pie de los diabéticos con la cual se podría mejorar el diagnóstico de pacientes con altos riesgos.

Los resultados del proyecto AQUILES, de Europa y Asia permitieron elaborar un cuadro más preciso de la epidemiología de la onicomicosis, sus características clínicas y los factores más importantes que predisponen a las infecciones fúngicas del pie (entre los cuales están la diabetes, algún tipo de patología dermatológica, patología osteo-articular, obesidad, practicar deportes que requieren empleo de zapatos de hule o tenis y enfermedades vasculares) (Tabla 26-5). En este proyecto se incluyó una gran población de 80,396 indivi-

duos de los cuales 36,455 fueron de Europa y 43,914 de Asia. El objetivo del proyecto fue incrementar la conciencia sobre las patologías de los pies en médicos y pacientes, pues los pacientes carecen de la visibilidad del problema en la consulta médica, debido a esta ignorancia fallan en los tratamientos y después las condiciones empeoran volviéndose muy serias, afectando la calidad de vida (comezón, dolor, molestias, al caminar, en el trabajo y otras actividades). Se demuestra que el diagnóstico empírico (sólo observación) vs el diagnóstico etiológico, induce a errores terapéuticos provocando multiresistencia.

Todo lo cual hace la enfermedad más difícil de tratar y que requiere tratamientos de larga duración. La gente tiene que educarse con la idea de que los problemas de sus pies no son debidos a falta de higiene personal, sino que hay causas que subyacen que podrían estar relacionadas a una gran variedad de factores que predisponen, es decir que hay personas que son más propensas a adquirir una infección por hongos. Además actualmente, tanto pacientes como médicos deben considerar la terapia oportuna y que existen terapias más efectivas como los antifungicos administrados por vía oral como itraconazol, fluconazol y terbinafina.

## Conclusiones

La onicomycosis de cualquier causa es un fenómeno muy frecuente en pacientes diabéticos no derechohabientes, de la zona centro - sur del estado de Hidalgo. Es un factor de riesgo para el pie diabético y una complicación muy frecuente y trascendente en nuestro medio por lo que se debe mejorar su diagnóstico (con particular atención en los que emplean calzado abierto, los que consumen alcohol regularmente y sin descuidar a los que se encuentran en estratos socioeconómicos más favorecidos).

Cuando por el aspecto de las uñas se sospecha de onicomycosis, dado lo prolongado y caro del tratamiento y considerando que existen diagnósticos diferenciales, el diagnóstico debe comprobarse mediante cultivo para dermatofitos y levaduras.

En esta población de pacientes en particular, la onicomycosis no se trata de manera adecuada lo que podría contribuir a su alta prevalencia, por lo que es recomendable cuidar de manera regular a estos pacientes

Encontrar otras especies de *Candida* exceptuando *albicans*, en pacientes diabéticos con onicomycosis, sugiere que debe realizarse más investigación. Efectuar otro tipo de encuestas o preguntas en la historia clínica, específicamente en pacientes diabéticos, que cursan con onicomycosis para obtener nueva información, que ubique nuevas fuentes de contagio y/o considere otras variables independientes que tengan que ver más con la causalidad y la relación huésped - parásito que incluya tanto dermatofitos como levaduras.

## Bibliografía

- Abad-Gonzalez, J.; Bonifaz, A.; Ponce, R.M. Onicomycosis por *Candida* asociada con diabetes mellitus. *Dermatologia Rev Mex* **2007**, 51, 135-41.
- Andre, J.; Achten, G. Onychomycosis. *Int J Dermatol* **1987**, 26, 481-490.
- Arenas, R. Dermatofitosis en México. *Rev Iberoam Micol* **2002**, 19, 63-67
- Arenas, R.; Rubalcaba-Priego, J.; Leyva-Santiago, J.; Alvarez-Zavala B.; Onicomycosis y diabetes mellitus tipo 2. Frecuencia en 143 Pacientes Ambulatorios. *Dermatologia Rev Mex* **1999**, 43, 1-7.
- Arroyo-López, R.; Pacheco-Bouthillier, D.; Pichardo-Reyes, E.A.; Gómez-Rábago, R.; Benito-Aguilar, R.E.; Garfias-Arvizu, A. Prevalencia y agentes patógenos de la onicomycosis en el diabético tipo II. *Rev Sanid Milit Mex* **1999**, 53, 41-46.
- Bernardo-Escudero, R. Onicomycosis Podal en Pacientes Diabéticos del Estado de Hidalgo. Tesis de Maestría. UAEH, 2007.
- Blanes, J.I.; Lluch, I.; Morillas, C.; Nogueira, J.M.; Hernández, A. CAPÍTULO II. Fisiopatología. en: *Marinel.lo, R.J.; Blanes, M.Jl.,; Escudero, R.Jr.; Ibañez, E.V.; Rodríguez, O.J.; Tratado de pie Diabetico*. 1ª ed.; Centro de Documentación del Grupo Esteve: Madrid, España. 2002, Pp 19.
- Boyko, E.J.; Ahroni, J.H.; Cohen, V.; Nelson, K.M.; Heagerty, P.J. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* **2006**, 29, 1202-1207.
- Chirino, O.J.; Flores, A.L.C.; Tondopo, D.B.; Dávila, E.M.A.; Rodil P.P.E.

- Agente Etiológico más Frecuente de Onicomicosis en Pacientes Diabéticos que Acuden al Hospital Rural de Bochil, Chiapas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* **2002**, 22, pp 92.
- Clyton, Y.M. Clinical and Mycological diagnostic aspects of onychomycosis and dermatomycosis. *Clin Exp. Dermatol* **1992**, 17, 37-40.
- Cornelia, L.F.; Mayr, A. Human Protothecosis. *Clin Microbiol Rev*, **2007**, 20, 230-242.
- Elewsky, B.E. Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev* **1998**, 11, 415-429.
- Faergemann, J. Baran, R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of Onychomycosis. *British Journal of Dermatology* **2003**, 149, 1-4.
- Giménez, A.M.; Rimbau, V.; Escudero, JR. CAPÍTULO V. Lesiones cutáneas asociadas al pie diabético. en: *Marinello, R.J.; Blanes, M.Jl.,; Escudero, R.Jr.; Ibañez, E.V.; Rodríguez, O.J.; Tratado de pie Diabético*. 1ª ed.; Centro de Documentación del Grupo Esteve: Madrid, España. 2002, Pp 59.
- González-Avila, M.; Gómez-Gómez, J.V.; Espinosa-Taxis, A.P.; Imbert-Palafox, J.L.; Becerril-Flores, M.A.; Blasco, J.L. Uncommon Fungi Isolated from Diabetic Patients Toenails With or Without Visible Onychomycoses. *Mycopathologia* **2011**, 172, 207-213.
- Gupta, A.K.; Konnikov, N.; MacDonald, P.; Rich, P.; Rodger, N.W.; Edmonds, M.W.; McManus, R.; Summerbell, R.C. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *British Journal of Dermatology* **1998**, 139, 665-671.
- Haneke, E.; Roseeuw, D. The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical Features. *International Journal of Dermatology* **1999**, 38, 7-12.
- Hoffman, A.F.; Driver, V.R. Onychomycosis. *Clin Pediatr Med Surg* **1996**, 13, 13-29.
- Lavery, A.L.; Armstrong, D.G.; Wunderlich, R.P.; Tredwell, J.; Boulton, A.J.M. Diabetic Foot Syndrome. Evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohorte. *Diabetes Care* **2003**, 26, 1435-1438.
- López-González, V.; Mayorga-Rodríguez, J.A. Frecuencia de onicomicosis podal y tiña de los pies en 100 pacientes diabéticos tipo 2. *Dermatología Rev Mex* **2002**, 46, 254-259.
- Manzano, G.P.; Méndez, T.L.J.; Hernández, H.F.; López, M.R. Dermatophytoses in Mexico City. *Mycoses* **1994**, 37, 49-52.
- Manzano, G.P.; Méndez, T.L.J.; López, M.R. Frecuencia de micosis superficiales en pacientes diabéticos de consulta externa. *Dermatología Rev Mex* **1995**, 39, 339-342.
- Marquina, R.A.; Rivera, M.D.; Castellanos, R.G.; Lopez, R.M.A., Márquez, D.L.P.; Rodriguez, G.L.M. Factores de riesgo asociados a enfermedad vascular periférica en pacientes con diabetes mellitus. *Rev Fac Med UNAM* **2003**, 46, 18-21
- Mayser, P.; Thoma, W.; Podobinska, M.; Geiger, M.; Ulbricht, H.; Haak, T. Prevalence of fungal foot infections in patients with diabetes mellitus type 1, underestimation of moccasin-type tinea. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **2004**, 112, 264-268.

- Minaric, M.E.; Kalenic, S.; Vukelic, M.; Syo, D.; Belicza, M.; Vazic, B.V. Candida infections of diabetic foot ulcers. *Diabetologia Croatica* **2005**, 34, 29-35
- Monzón, T.A.; Cuenca, E.M.; Rodríguez, T.J.L. Estudio Epidemiológico sobre las dermatofitosis en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2003**, 21, 477-483.
- Moreno, J.C.; Vélez, A. Dermatofitosis parasitarias. *Medicine* **1999**, 7, 6306-6313.
- Perea, S.; Ramos, M.J.; Garau, M.; Gonzalez, A.; Noriega, A.R.; del Palacio, A. Prevalence and Risk Factors of Tinea Ungium and Tinea Pedis in the General Population in Spain. *J Clin Microbiol* **2000**, 38, 3226-3230.
- Pérez, M.C.; Camba, M.; Tinajas, A.; Otero, A.; Iglesias, A.; Armada, E.; Esteban, J. Peritonitis por Prototheca Wickerhamii en pacientes en diálisis peritoneal. *Nefrología* **2007**, 27, 81-81
- Pou, J.M.; Blanes, J.I.; Ortiz, E. CAPÍTULO IV. Clínica. en: *Marinel.lo, R.J.; Blanes, M.Jl.,; Escudero, R.Jr.; Ibañez, E.V.; Rodríguez, O.J.; Tratado de pie Diabetico*. 1ª ed.; Centro de Documentación del Grupo Esteve: Madrid, España. 2002, pp.43.
- Ruíz, H.; Bustos, R.; Huerta, M.; González, J.; Quezada, M. Microorganismos en la base de la hiperqueratosis del pie diabético. *Rev Mex Angiol* **2003**, 31, 37-42.
- Ruiz-Esmenjaud, J.; Arenas, R.; Rodríguez-Álvarez, M.; Monroy, E.; Fernández, R.F. Tinea pedis y onicomicosis en niños de una comunidad indígena Mazahua. *Gac Méd Méx* **2003**, 139, 215-220.
- Schwartz, R.A.; Jannige, G. Onychomycosis. *Cutis* **1996**, 57, 67-81.
- Sigurgeirsson, B.; Steingrímsson, Ó.; Risk factors associated with onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **2004**, 18, 48-51.
- Summerbell, R.C.; Kane, J.; Kradjen, S. Onychomycosis, tinea pedis and tinea manuum caused by non-dermatophytic filamentous fungi. *Mycoses* **1989**, 32, 609-619.
- Szepletowski, J.C.; Reich, A.; Pacan, P.; Garlowska, E.; Baran, E. Evaluation of quality of life in patients with toenail onychomycosis by polish version of an international onychomycosis-specific questionnaire. *JEADV* **2007**, 21, 491-496.
- Wanzke-del-Angel, V.; Arce, M.; Arenas, R.; Trejo, I.E.; Rocha, R.M.; Miranda, G.L.; Fabian, Sn,M. Detección de micosis podales y portadores en pacientes diabéticos ambulatorios. Estudio clínico micológico en 106 pacientes. *Dermatología Rev Mex* **1997**, 41, 216-222.
- Weitzman, I.; Summerbell, R. The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* **1995**, 8, 240-259.



---

## Retinopatía diabética

---

Gloria SOLANO SOLANO  
Rebeca GUZMÁN SALDAÑA  
Jesús Javier HIGAREDA SÁNCHEZ

**E**L PRESENTE capítulo presenta las características de la retinopatía diabética (RD), su incidencia en la población y las complicaciones a las que se enfrentan las personas con diabetes, cabe señalar que es en las sociedades industriales donde la RD ha tenido mayor incidencia. La RD tiene como principal característica la formación de microaneurismas y el daño en los pericitos dañando así la estructura y funcionabilidad del ojo. Las personas con esta patología desarrollan ciertas alteraciones como microaneurismas, permeabilidad vascular, edema macular, derrames intrarretinianos, cierre de capilares y ceguera. Según la Organización Panamericana de la Salud cerca de un 10 a 25% de las personas que presentan diabetes tipo 2 (DT2) puede tener RD al momento del diagnóstico, de ese porcentaje cerca de 4 al 8% presentan riesgos en la pérdida de la visión, es por ello que es primordial el examen de fondo de ojo en esta población. Para conocer la evolución de la RD es necesario realizar una serie de estudios que le permitirán al tratante de esta enfermedad

conocer la magnitud y el tratamiento para el control de esta patología y detener el avance de la misma. La RD tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes por lo cual es importante el debido control glucémico para que la estructura y funcionabilidad del ojo no se vean alteradas o se retarden en varios años los daños que la RD puede generar.

### Introducción

La retinopatía diabética (RD) es un desorden de la vista en la que las pequeñas estructuras del fondo ojo sufren daños derivados de la hiperglucemia crónica, generando cambios microvasculares intrarretinianos permitiendo la generación de aneurismas (microaneurismas) que alteran el funcionamiento de la retina y de estructuras como venas y vasos finos que se encuentran en su interior. Así mismo se puede definir como la presencia de lesiones microvasculares, retinianas típicas en personas con diabetes, tales como: microaneurismas,



hemorragias, exudados duros, manchas de algodón, anormalidades intrarretinianas, cruces venosos y tejidos conectivos.

Según la Organización Panamericana de la Salud cerca de un 10 a 25% de las personas que presentan diabetes tipo 2 (DT2) puede tener RD al momento del diagnóstico, de ese porcentaje cerca de 4 a 8% presentan riesgos en la pérdida de la visión. Además es sabido que las personas diagnosticadas con diabetes, mayores de 30 años presentan una prevalencia de RD de 29% a los 5 años de diagnóstico y aquellas que tienen 15 años o más de diagnóstico presentan una prevalencia de 78% por ciento.

La RD es la causa principal de los casos ceguera en las sociedades industrializadas. En los Estados Unidos de Norteamérica es la principal causa de la pérdida de visión en las personas de entre 20 a 74 años, generando 10,000 casos nuevos por año. Estudios epidemiológicos han descrito el curso natural de la RD y su tratamiento, estas evidencias han demostrado que la retinopatía se comienza a desarrollar siete años después del diagnóstico clínico en las personas con diabetes tipo 2. Los cambios microvasculares en la estructura del ojo han sido considerados como la causa principal de la RD. Los aspectos fisiopatológicos que se presentan principalmente a nivel de los capilares retinianos son: formación de microaneurismas, permeabilidad vascular excesiva, oclusión vascular, proliferación de vasos nuevos y tejido fibroso en la retina y la contracción de la zona de proliferación fibrovascular y del vítreo.

Estos cambios en la arquitectura del ojo que se presentan en la RD están asociados a la duración e intensidad de las hiperglucemias y a la evolución de la enfermedad, estudios como el UKPDS y DCCT han correlacionado el grado de control glucémico con la gravedad

de la RD. Por ejemplo el DCCT demostró que un intensivo control en la glucemia ( $A_{1C} < 6\%$ ) de las personas con diabetes reducía en un 76% el riesgo de desarrollar RD según el National Institutes of Health (NIH).

La RD se puede clasificar dependiendo de la intensidad de los cambios microvasculares intrarretinianos y la presencia o ausencia de neovascularización en la retina. Su clasificación es diabética no proliferativa y proliferativa, en la primera se presentan cambios microvasculares en el interior de la retina como son microaneurismas y las alteraciones intrarretinianas que son causadas por la alteración en la permeabilidad de los vasos de la retina y finalmente el cierre de éstos. La RD proliferativa es la etapa en que se forman vasos nuevos en la retina además de tejido fibroso, estos cambios estructurales son producidos por el cierre de los vasos de la retina que tienen como consecuencia un número creciente de hemorragias, así como anormalidades de venas y vasos finos necesarios para el buen funcionamiento de la retina, la falta de riego de la retina conlleva a la aparición de retinopatía proliferativa, diabetes y otros trastornos vasculares de la retina.

### **Patogénesis**

El funcionamiento normal de los vasos capilares de la retina consiste en pericitos contráctiles y células endoteliales en una relación de 1:1, la cual es menor con respecto a la relación de células contráctiles a razón de las endoteliales, en otras áreas de la circulación general. Los pericitos contráctiles son las células que se encuentran asociadas a los capilares sanguíneos y pequeñas venas su función reside en actuar luego de una lesión, para originar tejido de sostén y nuevos vasos sanguíneos.

Las áreas que presentan pérdida de perici-

tos están asociadas a los microaneurismas capilares, donde las células endoteliales no son reforzadas por los pericitos. Los microaneurismas son evaginaciones de la vasculatura retiniana que durante un examen de oftalmoscópico aparecen como pequeños puntos rojos inalterables que se relacionan con los vasos sanguíneos. Se ha propuesto que para que exista una integridad en la microvasculatura se requiere de una estrecha relación entre los pericitos y las células endoteliales ya que la presencia de los pericitos es necesaria para estabilizar el endotelio. La pérdida de pericitos promueve la formación de microaneurismas y capilares acelulares que aumentan la permeabilidad vascular, disminuyendo el fluido sanguíneo retiniano y generando a su vez leucoestasis.

La hipoxia en la retina que ocurre en la RD aumenta la expresión de factores angiogénicos que incluye entre otros, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento placentario que genera neovascularización. Estos mecanismos moleculares inician con el déficit de insulina que resulta en la elevación de la glucosa en sangre y las alteraciones metabólicas secundarias que afectan la función celular, la matriz extracelular y consiguiente la función de los órganos y la fisiología en general.

La RD presenta una estrecha asociación con la hipertensión arterial (HPA) puede cumplir un papel en la fisiopatología por factores mecánicos propios de la enfermedad tales como daño por alargamiento, presión o exceso de flujo en la microvasculatura ocular. La presión arterial persistente elevada, da lugar al engrosamiento compensatorio de las paredes arteriolares, que reduce la presión de la perfusión capilar, el resultado de una HPA mal controlada produce alteración de la barrera hematorretiniana, necrosis del

músculo liso y células endoteliales, exudación de sangre y lípidos e isquemia retiniana. El exceso de la actividad simpática puede jugar un papel en el desarrollo de la HPA y se piensa que la insulina por sí misma, puede causar vasoconstricción mediada por el sistema simpático lo cual parece estar alterado en los estados de resistencia a la insulina.

Un contribuyente puede ser la alteración de proteínas estructurales intra y extracelulares por su glucosilación prácticamente irreversible. Estos cambios pueden ocurrir de manera no enzimática entre la glucosa y la proteína, por la formación del producto amadori (1 - amino - 1 - deoxyfructosa a lisina), sin embargo existen reacciones mucho más rápidas con dicarbonilos formados intracelularmente como la 3 - desoxiglucosa, glioxal y metoxiglioxal. Estos procesos son acelerados por especies reactivas de oxígeno. El producto más abundante es carboximetilglisina. El deterioro progresivo lleva a la unión entrecruzada de proteínas. Las proteínas con un tiempo de recambio largo tales como la colágena extracelular, son más susceptibles a modificarse por glucosa. Es por esto que la vida media de ON se ve afectada al interactuar con estos productos, además se ve afectada la actividad de intracelulares y tráfico de señales para la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos que resultan en la modificación de la matriz extracelular y las células que forman los vasos sanguíneos ya sea al momento de ser reparados o durante su neoformación.

En los cambios intracelulares ha quedado claro que la hiperglucemia es un factor de gran importancia en la génesis de los cambios microvasculares, esto ha dirigido la atención de la prevención y tratamiento de la RD en los cambios originados por la diabetes de esta manera la reducción de la captura de glucosa en los niveles de resistencia a la insulina, se

puede traducir como un mecanismo defensivo que evita la hiperglucemia masiva que podría dañar la microvasculatura rápidamente.

## Clínica

Las complicaciones oculares actuales son varias y actualmente no se cuenta con instrumentos para prevenirla o curarla, sin embargo los esfuerzos constantes han generado métodos de tratamiento para detener la progresión que derivan en la pérdida de la visión grave (visión 50/200 o menos) a cinco años en menos de 2% y pérdidas moderadas de la visión a cinco años (20/40) generadas por edema macular diabético a menos del 12%. Los esfuerzos clínicos actuales se han centrado en encontrar sujetos en riesgo de retinopatía proliferativa y ofrecerles tratamiento de fotocoagulación con láser de manera oportuna.

Es importante mencionar que la prevención y tratamiento de la RD debe ser oportuna, ya que se sabe que las personas con diabetes tipo 1 corren mayor riesgo de complicaciones retinianas y pérdida de la visión más grave. Las personas con diabetes tipo 2 tienen menor prevalencia de retinopatía, de ahí su tendencia a sufrir ataque menos grave de la retina. Sin embargo las personas con DT2 representan el 90% de la población con diabetes en el mundo y puede incluir una proporción todavía mayor de los afectados por la RD, la cirugía láser y la fotocoagulación pueden prevenir la pérdida de visión acelerada en pacientes con retinopatía de alto riesgo, por esa razón un diagnóstico adecuado es importante. Tanto el edema macular como la retinopatía proliferativa no presentan sintomatología por lo que el diagnóstico preciso es de suma importancia, ya que la clasificación errónea del estado retiniano puede retrasar el tratamiento oportuno y resultar en pérdida acelerada de los pacientes en alto riesgo. Otras enfermedades o estados

intercurrentes pueden modificar el desarrollo o progresión de la retinopatía tales como hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedad renal o hiperglucemia crónica, así como el embarazo.

## Microaneurismas

El primer signo visible de la RD suelen ser los microaneurismas en capilares retinianos, suelen identificarse por medio de oftalmoscopia en forma de puntos de color rojo intenso, que presentan un tamaño variable de 15 a 60  $\mu\text{m}$  de diámetro y aparecen con mayor frecuencia en el polo posterior del globo ocular. En los estudios experimentales y en la necropsia de ojo humano, se indica que en la primera fase de la retinopatía, es la pérdida de los pericitos capilares intramulares, y más tarde la formación de microaneurismas y cierre de capilar, resultando un vaso fino acelular. Los microaneurismas cambian poco con el curso de los años ya que es típico de microaneurismas individuales surjan y desaparezcan con el tiempo, por sí solos no conllevan otros componentes de la retinopatía diabética, al parecer no tienen importancia clínica. Sin embargo el incremento de su número implica avance de la retinopatía. Al aumentar el número, se incrementa la posibilidad de que coexistan también los demás cambios microvasculares de la retinopatía diabética.

## Permeabilidad vascular

La mayor formación de microaneurismas puede originar permeabilidad vascular excesiva de los capilares retinianos, con lo cual surge edema de la retina, por lo común en las zonas de la mácula. Dicho edema macular se define como el engrosamiento de la retina al acumularse líquido dentro del diámetro equivalente al disco de la mácula.

La angiografía por fluorescencia se utiliza

para detectar la permeabilidad excesiva sin embargo es de mayor peso diagnóstico, el estudio por biomicroscopia con lámpara de hendidura o fotografía estereoscópica del fondo de la retina, la presencia de edema de la mácula suele presentarse con exudados retinianos duros, los cuales son depósitos lípidos que se acumulan con el derrame de lipoproteínas al romperse las uniones ocluyentes del endotelio, en los microaneurismas o en capilares retinianos. Pueden ser fácilmente identificables debido a su presencia en la retina de color blanco amarillento, a menudo presentes en el polo posterior, al borde de la retina edematosa y de la no edematosa. Cuando los depósitos de lípidos se encuentran en el centro de la mácula, terminan por dañar la retina y ocasionar pérdida permanente de la visión.

### **Cierre de capilares**

Una de las más serias consecuencias de la RD es el cierre de los capilares retinianos, cuando aumentan y confluyen zonas de capilares acelulares que surgen en los primeros pasos de la RD terminan por quedar ocluidas las arteriolas terminales que envían sangre a dichos capilares. Junto a las zonas de la retina sin circulación sanguínea están acumulaciones de microaneurismas y vasos flexuosos hiper-celulares. Algunos autores las han llamado zonas de *anormalidades microvasculares intrarretinianas* (IRMA por sus siglas en inglés) debido a que es difícil aclarar si tales vasos son capilares preexistentes dilatados o representan vasos de neoformación en la retina, esto con el fin de incluir ambas posibilidades.

Al propagarse el cierre capilar, es de frecuente aparición las hemorragias intrarretinianas o dilatación en segmentos de las venas de la retina. La intensidad de las anormalidades microvasculares y las hemorragias intrarretinianas, la dilatación venosa, guardan

estrecha relación con la deficiencia creciente de riego dando como resultado isquemia. La presencia de isquemia tiene un rol importante en la patogenia de la neovascularización (vasos retinianos nuevos) después de la isquemia se presenta la proliferación del endotelio, con proliferación de nuevos vasos pre retinianos.

### **Proliferación de vasos nuevos y tejido fibroso**

Al detectarse vasos nuevos en la retina o en el disco óptico, RD ha continuado y ha llegado a la etapa proliferativa. A diferencia de la RD no proliferativa las variantes que se presentan en la RD proliferativa dejan de estar circunscritas a la retina, se presenta neovascularización anormal, tejido conectivo, que prolifera en la cara posterior del vítreo y dentro del propio vítreo. A continuación se explican los signos importantes de la retinopatía diabética proliferativa.

### **Neovascularización del disco óptico**

La etapa final de la RD es la fase de neovascularización con formación de vasos nuevos, que pueden aparecer en el disco óptico o en cualquier otra parte de la retina. En esta proliferación aparecen bandas de tejido fibrogliar opaco que se adhiere al vítreo. Los pacientes que presentan RD de alto riesgo presentan:

- a) Neovascularización del disco óptico de cerca de un cuarto a un tercio del área del disco óptico;
- b) Aquellos que siendo menos de un cuarto de superficie presenten hemorragias frescas prerretinianas o vítreas;
- c) O tengan igual o más de la mitad del disco óptico y hemorragia prerretiniana o vítrea. La neovascularización que se irradia desde el disco (NVD) óptico abarca vasos de reciente formación, situación que suele

acompañarse de aparición de tejido fibroso que prolifera desde el nervio óptico, siguiendo la cara posterior del vítreo e incluso dentro de él. La NVD insipiente puede asumir la forma de asas finas o redes difíciles de detectar por oftalmoscopia, pero se pueden identificar por exploración estereoscópica con la lámpara de hendidura. Estos vasos de aparición reciente también dejan escapar la fluoresceína en la angiografía. El ojo con vasos nuevos en el disco, está expuesto a mayor peligro de hemorragia y pérdida intensa de la visión.

### **Neovascularización en otros sitios de la retina**

La neovascularización que surgen en zonas extradiscales de la retina (NVE) denota aparición de vasos nuevos que nacen de la retina y proliferan en la cara posterior del vítreo, alejados del nervio óptico y a menudo siguiendo las arcadas vasculares corporales. La rapidez de proliferación vascular en la NVE es variable. En algunos sujetos las zonas de NVE no cambia durante meses, en tanto que otros pueden proliferar con mayor rapidez. La NVE no compromete la pérdida de la visión grave. Pero obliga a vigilancia cuidadosa en caso de no ser tratada.

### **Contracción de vítreo y proliferaciones fibrovasculares**

En las etapas tardías de la vida, es natural que se produzca desprendimiento de la porción posterior del vítreo. La cara posterior de dicha estructura tiene más fibras de colágena que su porción central. El desprendimiento de la parte posterior del vítreo conlleva contracción de estas fibras de colágena, lo cual da lugar a que la superficie del vítreo ejerza tensión en la

superficie de la retina. Dadas las adherencias de las proliferaciones fibrovasculares al vítreo pueden ocurrir los fenómenos como: la retina puede desprenderse en una zona limitada o en otra más extensa; la tracción puede distorsionar la retina, particularmente en la zona de la mácula. Al comenzar la contracción puede producirse tracción en los propios vasos, lo que da lugar a hemorragias ya sean prerretinianas o en el interior del vítreo. En esta etapa el paciente es capaz de identificar las hemorragias del vítreo como y varían desde unos cuantos puntos flotantes, hasta la pérdida completa de la vista, pero con percepción todavía de los movimientos de la mano o de la luz. Estos fenómenos retinianos impiden que la intervención con láser brinde resultados óptimos. La presencia de hemorragia en el vítreo, por pequeña que sea constituye indicación para emprender medidas oftalmológicas inmediatas.

### **Edema macular diabético clínicamente significativo**

Finalmente el desarrollo de catarata es más temprano y frecuente en pacientes con diabetes. Este riesgo es indistinto del tiempo de inicio de la diabetes. Existen factores de riesgo no bien caracterizados, que influyen en la formación de catarata en personas con diabetes como pueden ser la edad, tabaquismo, gravedad de retinopatía subyacente, uso de diuréticos, presión intraocular baja y presión diastólica baja. Aunque la operación de catarata puede ser una opción, los resultados se ven afectados por la condición clínica de las personas con diabetes como el retraso en resolución de las heridas, aceleración de la RD, revascularización de la retina o iris, edema macular. (*Tabla 27-1*).



**Tabla 27-1. Clasificación de la retinopatía diabética**

Retinopatía diabética no proliferativa
Microaneurismas solamente
Retinopatía no proliferativa leve a moderada: ataque menos intenso de asas venosas, hemorragias retinianas, exudado duro, exudado blando o IRMA, pero retinopatía menor que la “grave”.
Retinopatía no proliferativa grave: hemorragias o microaneurismas en los cuatro cuadrantes de la retina; “cuentas venosas en dos cuadrantes o IRMA en un cuadrante.
Retinopatía no proliferativa muy grave: dos o mas de las características del cuadro “proliferativo grave”.
Retinopatía diabética proliferativa
Retinopatía proliferativa leve o moderada: retinopatía proliferativa pero no “de alto riesgo”
Retinopatía proliferativa de alto riesgo: presencia de tres a cuatro de los factores de riesgo siguientes: a) presencia de vasos nuevos en el ojo; b) presencia de vasos nuevos en el disco óptico o cerca de él; c) vasos nuevos moderados o intensos (que rebasan la cuarta parte del área del disco), y d) hemorragia del vítreo. Los dos signos más comunes de la RD de alto riesgo son neovascularización con hemorragia.
Edema macular diabético clínicamente significativo
Engrosamiento de la retina a 500 m de la mácula con engrosamiento de la retina adyacente

Fuente: Rosas, J. Lyra, R and Cavalcanti, N; 2010; Diabetes Mellitus Visión Latinoamericana.

## Prevención y tratamiento

### Control de la glucemia

Los estudios que han demostrado la correlación entre control de la glucemia y la RD han sido de gran ayuda y han catapultado los esfuerzos para prevenir el daño ocular de la diabetes, de esta forma se ha insistido en el control adecuado de la glucemia y se ha propuesto el uso de medicamento que mejore la fisiología vascular como los inhibidores de la ECA que pueden prevenir el daño microvascular no sólo del riñón sino también de la retina. El DCCT demostró que un tratamiento intensivo conlleva un menor riesgo de que aparezca o avance la RD en personas con DT1 sin embargo el tratamiento riguroso no pudo evitar por completo la RD, así mismo el DCCT demostró el beneficio del control estricto a personas que ya presentaban RD ya que se disminuyó en un 50% el avance en el ritmo del daño en las estructuras del ojo.

En personas con DT2 el tratamiento con múltiples inyecciones de insulina demostró una mejora en cuanto a la disminución de la RD de un 32 a un 8% y también aminoró su avance bifásico de 44 a 19% en comparación de otros con un tratamiento corriente de insulina en un lapso de 6 años. En el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) las personas con DT2 mostraron una disminución en el 25% en el peligro de cualquier punto de corte microvascular por la diabetes, que incluyó la necesidad de fotocoagulación retiniana en el grupo que recibió intensivo, en comparación con el grupo de tratamiento ordinario. Después de 6 años de vigilancia una proporción menor de personas dentro del grupo con tratamiento intensivo, en comparación con el sometido a tratamiento ordinario tuvo una evolución bifásica (empeoramiento) de su RD. En el análisis de los resultados del UKPDS indicó una relación continua entre el riesgo de complicaciones micro vasculares y glucemia



de modo que cada punto porcentual (v. gr. 9 a 8%) en la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) presentó una disminución de 35% en el peligro de complicaciones micro vasculares.

### **Hipertensión**

Es de suma importancia el control en la hipertensión debido a su impacto en la RD, en el UKPDS se aleatorizaron 1,148 personas con DT2 y 758 personas la presión arterial fue controlada estrictamente y otros 390 se sometieron a un control menos estricto con una vigilancia de 8.4 años. El control tensional estricto produjo una disminución de los 37% en la frecuencia de enfermedades micro vasculares además de una menor posibilidad de que fuera necesaria la fotocoagulación retiniana en comparación con el grupo menos estricto.

### **Fotocoagulación**

Otro tratamiento es la cirugía láser y la panfotocoagulación, estos tratamientos son las principales armas para retrasar la progresión del daño retiniano a la pérdida de la vista. En este sentido la fotocoagulación ha brindado resultados esperanzadores. El esquema de tratamiento involucra el uso de panfotocoagulación en el momento de que la RD se acerca a un nivel de alto riesgo. Esto es seguido en los 3 a 4 meses siguientes con retratamiento de las lesiones recurrentes o persistentes y fotocoagulación focal de edema macular, antes de panfotocoagulación para reducir el riesgo de progresión de edema macular por este tratamiento.

El tratamiento de la neovascularización del iris, así mismo es realizado por panfotocoagulación retiniana con láser o con goniofotocoagulación utilizando láser amarillo o verde, con uso de medicamentos antiglaucoma tópicos o por vía sistémica y cirugía de ángulo de

filtración que incluye la colocación de una válvula de Molteno o Ahmed o la combinación de varias intervenciones antes mencionadas.

### **Intervención de cataratas**

El tratamiento quirúrgico de cataratas es exitoso en el 90 al 95% de los casos e involucra generalmente los mismos procedimientos y cuidados de los personas que se realizan, esta intervención debido a cataratas generadas por la edad como facoemulsificación o extracción subcapsular de la catarata con implante de lente intraocular. Además de que las personas con diabetes que deciden realizarse esta intervención, requieren de un control óptimo de la glucemia para mejorar lo más posible la refracción y posiblemente el uso de gafas y lentes que disminuyan los reflejos y brillos molestos que estas personas reportan.

### **Conclusión**

Los avances en los tratamientos para tratar la retinopatía diabética han sido de gran eficacia durante el transcurso de la enfermedad, sin embargo la RD sigue siendo la principal causa de la pérdida de la visión en Estados Unidos en edades productivas, a pesar de que si se trata de manera oportuna las complicaciones implicadas en la RD disminuyen aproximadamente un 90% el riesgo quinquenal de ceguera en personas con RD proliferativa y a la mitad el peligro de pérdida visual por edema de mácula. Un dato importante es que sólo el 50% de las personas con diabetes se someten regularmente a exploraciones oftalmológicas con exploración de fondo de ojo y dilatación pupilar y en su gran mayoría terminan con alguna complicación severa de ojo y sin tratamiento. Es menester el control glucémico, así mismo la hipertensión, para que estructuras oculares no se comprometan a lo largo de la enfermedad. La adquisición de habilidades para el

control de la glucemia está encaminada a que la persona que tiene diabetes, pueda manejar los altibajos de glucosa que experimenta durante el día además de que conozca los métodos de exploración de las estructuras que se comprometen en la diabetes. La exploración de fondo de ojo es un examen que las personas con diabetes requieren para que el equipo de salud pueda generar un diagnóstico certero sobre la misma patología y saber si la RD es de tipo proliferativa o no y de ser positivo el resultado de dicho estudio saber en qué estadio se encuentra el daño a las estructuras oculares y así procurar que la calidad de vida del paciente mejore o no se vea tan afectada por esta complicación crónica.

## Bibliografía

- Chew, E.Y. Aspectos fisiopatológicos de la retinopatía diabética. en *LeRoith, D.; Taylor, S.I.; Olefsky, J.M.; editores. Diabetes mellitus: fundamentos y clínica*. 2ª ed. McGraw-Hill; México DF, México, 2003, p. 1110-1006.
- Duh, J.E. *Diabetic Retinopathy*. 1a ed.; Humana Press, Springer science: Boston, USA, 2008. p. 29-3.
- Frank, R.N.; Keirn, R.J.; Kennedy, R.A.; Frank, K.W. Galactose-induced retinal capillary basement membrane thickening: prevention by sorbinil. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1983**, 24, 1519-1524.
- García RE, García RB. Oftalmología diabética. en *Guzmán JR, Lyra R, Cavalcanti N, editores. Diabetes mellitus: visión latinoamericana*.: Editora Guanabara Koogan: Rio de Janeiro Brazil. 2009. p.582-573.
- Goldich, Y.; Barkana, Y.; Gerber, Y., Rasko, A., Harstein, M.; Avni, I., Zadok, D. Effect of diabetes on biomechanical parameters of the cornea. *J Cataract Refract Surg* **2009**, 35, 715-719.
- Harris, M.I. Undiagnosed NIDDM: Clinical and Public Health Issues. *Diabetes Care* **1993**, 16, 642-652.
- King, R.C.; Dobree, J.H.; Kok, D.; Foulds, W.S.; Dangerfield, W.G. Exudative diabetic retinopathy spontaneous changes and effects of a corn oil diet. *Br J Ophthalmol* **1963**, 47, 666-672.
- Kohner, E.M. Diabetic retinopathy. *BMJ* **1993**, 307, 1195-1993.
- Kohner, E.M.; Sleightholm, M. The KROC collaborative study group. Does microaneurysm count reflect severity of early diabetic retinopathy? *Ophthalmology* **1986**, 93, 586-589.
- Mattson, P.C. *Fundamentos de fisiopatología*. 3a ed.; Wonders Kluwer: Philadelphia, USA, 2010, 1280p
- Mauer, M. Efectos renales y de retina del Enalapril y Lorsartán en diabetes tipo 1. *NEJM*. **2009** 361, 40-51.
- Moss, S.; Klein, R.; Klein, B.E. Factors associated with having eye examinations in persons with diabetes. *Arch Fam Med* **1995**, 4, 529-534.
- National Institutes of Health. DCCT and EDIC. The diabetes control and complications trial and follow-up study. National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). *NIH Publication* **2008**, 08, 3874.
- Organización Panamericana de la Salud. *Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2*. 3ª ed. Washington D.C. OPS, 2010.
- Perkins, B.A.; Aiello, L.P.; Krolewski, A.S. Diabetes complications and the renin-

- angiotensin system. *N Engl J Med*. **2009**, 361, 83-5.
- Reichard. P.; Nilsson, B-Y.; Rosenqvist, U. The effect of long term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* **1993**, 329, 304-309.
- The DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complication Trial. *Am J Cardiol* **1995**, 75, 894-903.
- The DCCT Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* **1995**, 44, 968-983.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **1993**, 329, 977-986.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy: the third report of the Diabetic Retinopathy Study. *Arch Ophthalmol* **1979**, 97, 654-655.
- Tortora, G.J.; Derrickson, B. *Principios De Anatomía Y Fisiología*. Panamericana; Madrid, España, 2010. p. 322-321.
- U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **1998**, 352, 837-853.
- Will, J.; German, R.; Shuman, E.; Michael, S.; Kurth, D.; Deep, L. Patient Adherence to Guidelines for diabetes eye care: results from the diabetic eye disease follow-up study. *Am J Public Health* **1994**, 84, 1669.

---

## Diabetes y enfermedad coronaria

---

Jorge CHÁVEZ PAGOLA

**L**A ENFERMEDAD coronaria (EC) constituye la primera causa de morbimortalidad en el diabético. La diabetes es un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) mayor y equivalente a cualquier localización de enfermedad aterosclerótica. El control intensivo de glucosa no ha cambiado el curso de la enfermedad cardiovascular, como ha ocurrido con las complicaciones microvasculares y neuropáticas. El reconocimiento y manejo multifactorial de todos los FRCV en la diabetes alcanza un gran rendimiento en prevención primaria y secundaria. La EC sigue en estos pacientes un curso clínico particular, diferente al de los no diabéticos, más grave y prematura en hombres y mujeres, el clínico debe tener un elevado índice de sospecha para establecer el diagnóstico precoz y el criterio suficiente para solicitar aquellos exámenes que le permitan estratificar el riesgo vascular. El tratamiento médico debe estar abocado al mejor control de todos los FRCV, evitando la hipoglicemia y la prevención de eventos vasculares, y manejo de la isquemia. Con EC establecida se recurrirá a la revascularización sobre todo en aquellos pacientes en los cuales los síntomas isquémicos

no son tolerables a pesar del tratamiento médico; con enfermedad de tronco izquierdo; aquellos con enfermedad de tres vasos, con disfunción sistólica; o con enfermedad de dos vasos, en los cuales existe compromiso proximal de la descendente anterior, con disfunción sistólica. Existe un cierto consenso, que en la enfermedad de múltiples vasos, la revascularización quirúrgica tendría un mejor rendimiento que la angioplastia con stent. En global los pacientes diabéticos sometidos a intervención percutánea tienen una evolución posterior con más eventos que los no diabéticos, en parte debido a una tasa más alta de reestenosis.

### Introducción

Abordaremos los aspectos epidemiológicos, patogénicos, presentación clínica, estudios no invasivos e invasivos de la EC, y la importancia, reconocimiento, manejo de los factores de RCV y finalmente daremos las recomendaciones terapéuticas sustentadas en la evidencia clínica actual.

La diabetes es una de las enfermedades con mayor impacto en salud, por su elevada frecuencia, complicaciones crónicas y por el rol que desempeña como factor de riesgo de aterosclerosis y patología cardiovascular. La prevalencia de la diabetes tipo 2 está aumentando en los países desarrollados dado el incremento de la esperanza de vida, obesidad y hábitos sedentarios. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el mundo hay más de 220 millones de personas con diabetes. Cerca del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios y casi la mitad corresponde a personas menores de 70 años, y 55% a mujeres. Asimismo, los diabéticos tipo 2 son propensos a padecer arteriosclerosis acelerada y es la enfermedad cardiovascular (ECV) su causa más importante de mortalidad.

Estos enfermos multiplican el riesgo de muerte cardiovascular por 2 - 4 veces, fallecen de complicaciones derivadas de aterosclerosis en el 75% de los casos y sufren enfermedad coronaria de peor pronóstico que los no diabéticos. La diabetes tipo 2 es la causa más común de enfermedad coronaria (EC) en jóvenes. Más del 50% de los pacientes recién diagnosticados de diabetes 2 tienen EC en el momento del diagnóstico. El riesgo relativo de infarto agudo de miocardio es un 50% en hombres y 150% en mujeres con diabetes. Los pacientes con diabetes 2 que no han desarrollado aún EC presentan el mismo riesgo de desarrollarla y una mortalidad similar a los individuos no diabéticos que ya la padecen. La muerte súbita por EC es un 150 y un 300% más frecuente en varones y mujeres con diabetes, respectivamente, cuando se compara con la población no diabética. En los estudios epidemiológicos prospectivos del UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) en diabéticos de tipo 2 de reciente

diagnóstico y libres de enfermedad vascular mostraron que durante su seguimiento a largo plazo, se incrementaron las complicaciones microvasculares al aumentar los valores de hiperglucemia, así como la incidencia de infarto de miocardio.

El estudio Framingham demostró que la diabetes elevaba el riesgo cardiovascular, considerablemente en mujeres. La diabetes es un factor pronóstico importante que se asocia a una mayor extensión de la enfermedad coronaria, con un curso más agresivo y morbimortalidad más elevada que en no diabéticos coronarios. Los diabéticos tienen mayor probabilidad de tener síndrome coronario agudo o muerte súbita silente. Es esencial detectar la aparición inicial de la enfermedad cardiovascular. A pesar de recientes avances en el tratamiento de los pacientes con enfermedades cardiovasculares, la mortalidad de los diabéticos no se ha reducido en la misma proporción que la de los no diabéticos, debido a causas como la insuficiente información de los médicos generales y cardiólogos sobre la importancia de esta enfermedad y su correcto tratamiento. La diabetes tipo 2 es uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Las proyecciones indican que para el año 2030 su prevalencia tendrá proporciones epidémicas y afectará a 366 millones de personas en todo el mundo.

La diabetes tiene un importante riesgo de enfermedad cardiovascular por sí sola y combinada a otros factores de riesgo como: hipertensión arterial y dislipidemia. Las complicaciones cardiovasculares causan mayor discapacidad, disminución de esperanza de vida y mayores costos económicos relacionados a diabetes. La diabetes causa el 15% de eventos coronarios. La asociación, enfermedad coronaria y diabetes tipo 2 es más

frecuente en mujeres, la diabetes favorece la pérdida del efecto protector en la mujer para que aparezca cardiopatía isquémica. Esta asociación es más frecuente a partir de los 50 años, y después de los 65 años, aumenta la cantidad de diabéticos y sus complicaciones cardiovasculares.

La hiperglucemia crónica, incluso en ausencia de síntomas ocasiona lesiones en múltiples tejidos y pequeños vasos de retina, riñones y nervios periféricos, donde las complicaciones de la diabetes son severas. Estudios epidemiológicos sugieren que la enfermedad cardiovascular comienza cuando la glucemia es superior a 140 mg/dL y la enfermedad microvascular superior a 110 mg/dL. La diabetes tipo 2 e HTA son problemas de salud a nivel mundial por su alta incidencia y prevalencia; se asocian a elevada morbimortalidad por sus complicaciones. La prevalencia de HTA en diabéticos es mayor comparada con los no diabéticos y coexisten frecuentemente, incluso se conoce que la HTA puede preceder por años, a la aparición de la diabetes tipo 2. Más del 50% son hipertensos al momento del diagnóstico de diabetes, ambas entidades interactúan e incrementan el riesgo de mortalidad por daño vascular. La HTA es uno de los factores principales en la patogenia de lesión de los macro/micro vasos en pacientes con trastornos de la tolerancia a la glucosa, presente en 70% de diabéticos con enfermedad cardiovascular y en el 45% de isquemia coronaria, se estima que de 30 a 75% las complicaciones de la diabetes son atribuidas a la hipertensión arterial. Los diabéticos se benefician del control estricto de la presión arterial, con cifras inferiores a 130/85 mmHg, éste se admite como objetivo terapéutico en esta población. La obesidad se relaciona estrechamente con valores de HTA,

y es mayor cuando la obesidad es abdominal. La prevalencia de EC asociada a diabetes tipo 2 fue 39%, es más frecuente en mujeres, a partir de 50 años.

El compromiso cardíaco principalmente por la EC es frecuente y grave en la diabetes y es la primera causa de morbimortalidad, pero la miocardiopatía y neuropatía cardíaca se deben considerar. Los factores de riesgo cardiovascular cobran un rol muy importante en la diabetes por su identificación y manejo, por el logro de su control en prevención primaria y secundaria. La EC en diabetes sigue un curso clínico particular, diferente al no diabético y el clínico debe tener elevado índice de sospecha, para establecer diagnóstico precoz y criterio para solicitar exámenes con el menor riesgo para establecer diagnóstico preciso y oportuno, y decidir con el mejor juicio el tratamiento más apropiado en cada caso y orientar en la mejor forma posible la visión diagnóstica y terapéutica.

### **Epidemiología**

La diabetes es factor de riesgo mayor e independiente de enfermedad cardiovascular. La EC es 3 veces más frecuente en la población diabética, comparativamente a la no diabética. La mortalidad cardiovascular en diabéticos es tan alta como la de los no diabéticos que han tenido un infarto del miocardio, por lo que la diabetes se considera como equivalente coronario. Aproximadamente tres cuartos de los diabéticos fallecen por EC y una proporción mayor sufre sus complicaciones. El pronóstico de un evento coronario en el corto y largo plazo es más grave en presencia de diabetes. En los últimos 35 años la mortalidad por EC ha disminuido en la población general; pero no ha ocurrido en la diabética.



## **Mecanismos de la aterosclerosis (ATE) y consecuencias**

La aterosclerosis es la causa subyacente de la gran mayoría de casos de EC y se considera una enfermedad inflamatoria crónica. Una teoría es la hipótesis oxidativa, mediada por acumulación de partículas de colesterol LDL oxidadas y retenidas en la túnica íntima, iniciado proceso inflamatorio e inmune. Varios caminos conducen en la diabetes a la formación de la placa aterosclerótica. Los mecanismos más destacados derivan de: hiperglicemia aguda y crónica, resistencia a insulina, aumento de ácidos grasos libres, con flujo a las vísceras y dislipidemia mixta de perfil aterogénico (hipertrigliceridemia, HDL disminuido y aumento de LDLs pequeñas y densas). La hiperglicemia y las modificaciones lipídicas son responsables de la glucolipototoxicidad que implica: oxidación de la matriz extracelular, formación de productos terminales de glicación avanzada, disfunción endotelial por menor producción o aumento de inactivación del óxido nítrico. La hipertrigliceridemia postprandial, aun con triacilglicéridos normales en ayunas, es un factor de riesgo independiente para aterosclerosis.

La obesidad aumenta grado de resistencia a insulina; el mal control metabólico y presencia de nefropatía e hipertensión arterial influyen en las múltiples etapas del proceso aterogénico y trombogénico, facilitado por el estado procoagulante secundario al desequilibrio de sistemas de coagulación y fibrinólisis, la carga genética contribuye en forma importante al proceso. La hiperglicemia crónica condiciona glucotoxicidad cardiaca, por aumento intracelular de la glucosa 6 fosfato mediante la vía de las pentosas, cambiando actividad de los factores de transcripción nuclear regulada por glucosa afectando metabolismo energético

y la mecánica del corazón. La naturaleza grave de la aterosclerosis coronaria en la diabetes, por su grado de extensión, dificulta cualquier procedimiento de revascularización sea de cardiología intervencional o quirúrgico. El tipo de lesión descrita en autopsias, angiografías, son placas ulceradas, erosionadas y trombosadas, porque los ateromas son más ricos en lípidos e infiltrados de macrófagos, con placa más vulnerable para presentar accidentes, la presencia de calcio en arterias coronarias observada en estudios anatomopatológicos, guarda relación directa con la extensión de la placa de ateroma.

## **Disfunción endotelial**

El fenómeno inicial de la aterosclerosis es una disfunción endotelial. Hay una serie de condiciones que son capaces de producir disfunción endotelial: áreas de mayor estrés hemodinámico, alteraciones metabólicas de la glucosa y los lípidos, hipertensión, tabaquismo e infecciones. La disfunción endotelial se ha observado en casi todos los estudios de sujetos con diabetes tipo 2. Esta asociación es independiente de los otros factores de riesgo que provocan disfunción del endotelio. En la diabetes tipo 1, la asociación se ha comprobado en aproximadamente la mitad de los estudios. No existen aún ensayos prospectivos terminados que comprueben que medir clínicamente en diabéticos la disfunción endotelial (por ejemplo, observando no invasivamente la respuesta hiperhémica braquial), sea predictivo de eventos cardiovasculares y que pueda ser utilizado como índice de control de la terapia.

## **Síndromes coronarios agudos infarto de miocardio (IM) y angina**

Los síndromes coronarios en diabetes tienen una expresión clínica diferente, son más

graves que en no diabéticos, la precocidad de instalación, progresión acelerada, extensión mayor de lesiones y comorbilidades son complicaciones frecuentes, graves y de difícil de tratamiento y que ensombrecen su pronóstico.

El IM y la angina inestable, constituyen el grueso de los síndromes coronarios agudos. El IM es el de mayor mortalidad en la fase aguda, dentro y fuera del hospital en la diabetes, constituye un elemento pronóstico clave. El diagnóstico puede pasar inadvertido en un primer momento porque el 25% de infartos en los diabéticos son silenciosos, retardando el inicio del tratamiento, la mayor frecuencia de infartos indoloros se atribuyen a neuropatía autonómica del corazón. Además los síntomas atípicos como confusión, fatiga, disnea, náusea y vómito observados entre el 30 y 40% de los casos dificultan el diagnóstico oportuno. El infarto cardíaco agudo silente puede generar episodios de insuficiencia cardíaca aguda o constituir un hallazgo en un ECG de reposo. La magnitud de la hiperglicemia al ingreso en el IM es un indicador pronóstico.

En la diabetes tipo 1, a menudo carece de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, el tiempo de evolución de la diabetes es el factor pronóstico más importante de la cardiopatía coronaria prematura. En diabetes tipo 1, la cardiopatía coronaria se inicia en etapas precoces, aparece en la tercera y cuarta décadas de la vida. Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen muchos de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y desarrollan cardiopatía coronaria en la quinta o sexta décadas de la vida, frecuentemente, posterior a un periodo relativamente corto desde el diagnóstico de diabetes, o incluso en el momento del diagnóstico. No es infrecuente que la diabetes sea identificada por primera vez durante un episodio coronario. La aparición prematura de cardiopatía coronaria en los

diabéticos, la presencia de enfermedad más generalizada en el momento del diagnóstico y el aumento de la morbilidad y mortalidad tras el IAM plantean la cuestión de si el proceso aterosclerótico es diferente en la diabetes.

Estudios anatomopatológicos y angiográficos en los diabéticos, revelan que la placa aterosclerótica de las arterias coronarias son morfológicamente similares a la placa de individuos no diabéticos, pero sus coronarias tienen afección más difusa, extensa y las lesiones son más distales en la diabetes. En los diabéticos la cardiopatía coronaria se asocia a disfunción endotelial generalizada, así como a anomalías de los vasos de pequeño calibre. El hecho más importante es que los diabéticos tienen más afección de múltiples vasos coronarios en el momento del diagnóstico de enfermedad coronaria o al producirse un IM. El curso del episodio coronario agudo es peor que en los no diabéticos. Varios estudios muestran aumento del 25 - 100% en la mortalidad intrahospitalaria posterior al IAM en diabéticos. El aumento de la mortalidad en esta población se asocia a mayor frecuencia de choque cardiogénico e insuficiencia cardíaca, otros factores asociados a mayor mortalidad hospitalaria son:

- El tamaño del infarto. No hay diferencias significativas en el nivel enzimático del IAM, ni la valoración electrocardiográfica de su tamaño.
- Localización del infarto. El aumento de mortalidad se limita a pacientes con infarto anterior, esta localización es más común en los diabéticos.
- Aterosclerosis más extensa y difusa. En autopsias la distribución de la aterosclerosis es más extensa en diabéticos, aumentando la prevalencia del ateroma complicado con fisura de la placa y calcificación

- La reperfusión arterial espontánea y la inducida farmacológicamente producen mejoría de la función miocárdica, limita el tamaño del infarto. Las alteraciones de la hemostasia y fibrinólisis en diabéticos dificultan la reperfusión. La elevación de PAI - 1 en diabetes, se asocia a peor reperfusión tras el tratamiento fibrinolítico y a mayor frecuencia de reinfarcto precoz.
- Presencia subyacente de miocardiopatía diabética. Empeora la función miocárdica tras un infarto en áreas no infartadas en diabéticos, lo cual pudiera estar justificada por la presencia de microangiopatía.
- Alteraciones metabólicas. Una explicación de la falla de bomba es el efecto metabólico del déficit absoluto o relativo de insulina, por presencia de hormonas contrainsulares (cortisol y catecolaminas), con incremento de la glucosa y lipólisis, y los valores de ácidos grasos no esterificados, que alteran el metabolismo miocárdico al reducir la contractilidad, aumenta el consumo de oxígeno y desencadena la lesión isquémica, la elevación de los ácidos grasos no esterificados se relaciona con la teoría de los radicales libres, el diabético es más susceptible a la lesión por radicales.
- Neuropatía autonómica. En los diabéticos de larga evolución con síntomas de neuropatía diabética tienen mayor riesgo de muerte súbita e insuficiencia cardíaca congestiva. No hay diferencia en los trastornos del ritmo cardíaco, alteraciones de conducción u otras causas de mortalidad tras un IAM, también se ha encontrado mayor frecuencia de trastornos de la conducción atrioventricular e intraventriculares no mortales.

El riesgo de muerte súbita cardíaca es mayor en mujeres diabéticas. En la mayoría de

estudios no se demuestra una relación entre la duración de la diabetes, desde el diagnóstico y la mortalidad intrahospitalaria. El nivel de hemoglobina glucosilada no se relaciona con un peor pronóstico en la aparición de choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca y mortalidad tras episodios coronarios. El pronóstico a largo plazo en diabéticos supervivientes tras sufrir un IAM muestra aumento de la mortalidad de 2 a 3 veces. La peor función ventricular izquierda es, al igual que en los no diabéticos, el factor más relacionado con el pronóstico a largo plazo. La elevada mortalidad a largo plazo y reinfarcto es en las mujeres diabéticas. Los síntomas anginosos pueden estar enmascarados en la diabetes por la neuropatía autonómica: sólo el 70% de diabéticos con isquemia inducible manifiesta una angina clásica. En personas que no son diabéticas el cuadro clínico descrito, ocurre en más del 95% de quienes tienen angina inducible.

### **Isquemia silenciosa**

Aproximadamente un tercio de diabéticos presenta isquemia silenciosa, es difícil percibir el dolor de la angina en diabetes por la denervación autonómica. Esta elevación del umbral del dolor se ha relacionado con la afectación de las fibras aferentes de los nervios cardíacos, en relación a la presencia de neuropatía diabética. Se demuestra en necropsias la alteración de las fibras simpáticas y parasimpáticas aferentes cardíacas. Son más frecuentes los síntomas atípicos como la disnea. La alteración se manifiesta al realizar técnicas cardiológicas no invasivas que inducen isquemia. Los episodios de isquemia silenciosa se pueden desencadenar con ejercicio físico mínimo o tensión emocional. En diabéticos de muchos años de evolución es más frecuente la presencia de IAM sin dolor y se asocia a un descontrol de insuficiencia cardíaca, glucémico o con

colapso vascular. La prueba de esfuerzo es el método más sensible y se usa para valorar la prevalencia de cardiopatía silente en diabéticos. La frecuencia de ergometrías positivas en diabéticos asintomáticos varía del 14 al 23% en comparación a la prevalencia de 6 a 12% en no diabéticos asintomáticos.

### **Miocardopatía diabética**

La prevalencia de insuficiencia cardiaca está aumentada en los diabéticos. La insuficiencia cardiaca y alteraciones de la función ventricular izquierda sugieren miocardopatía diabética. Los diabéticos asintomáticos muestran alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo, que se relaciona con la duración de la diabetes y la existencia de otras complicaciones microvasculares. Estudios con ecocardiografía doppler confirman las alteraciones en la función diastólica, que es un indicador precoz de miocardopatía en diabéticos, su patogénesis se relaciona a enfermedad de pequeños vasos, fibrosis intersticial y alteraciones metabólicas. La microalbuminuria ha sido relacionada con cambios subclínicos asociados a miocardopatía diabética, lo que justifica la mayor incidencia de complicaciones cardiacas en pacientes diabéticos con nefropatía.

### **Afectación del árbol cerebrovascular**

El riesgo de infarto tromboembólico está aumentado en diabetes, incluso tras ajuste por otros factores asociados. No hay aumento del riesgo de infarto hemorrágico en esta población. Los diabéticos tienen mayor mortalidad hospitalaria tras un infarto cerebral agudo. El pronóstico a largo plazo es significativamente peor, muestra una frecuencia de secuelas altas, mayor riesgo de recurrencia y mayor mortalidad en los primeros 6 meses. Tras un accidente cerebrovascular,

puede manifestarse hiperglucemia de estrés, peor que en los normoglucémicos tras el episodio cerebrovascular, este mal pronóstico se relaciona con mayor volumen de lesión cerebral y mayor elevación de las concentraciones de cortisol sérico.

### **Afectación de las extremidades inferiores**

La enfermedad oclusiva vascular se caracteriza en diabéticos por predilección de las arterias tibiales y peroneales, las pedias son las menos afectadas. Las características clínicas es que no hay lesión oclusiva en la microcirculación que impida la revascularización tras un *bypass*, y la enfermedad de vasos tibiales a menudo termina en el tobillo respetando los vasos del pie, estas circunstancias permiten una reconstrucción arterial distal satisfactoria. La presentación clínica está condicionada por la neuropatía periférica. A menudo hay úlceras del pie o pequeñas áreas de gangrena con niveles moderados de isquemia. Se debe mantener una buena presión de perfusión en los puntos del pie, para prevenir aparición de úlceras cuando está presente la neuropatía. En la afección de los vasos tibiales, no es inusual encontrar aterosclerosis en la región aortoiliaca manifestada como disminución de pulsos femorales. El lugar de oclusión más frecuente tras la afectación tibial es la femoral superficial.

### **Diagnóstico**

La elección de una prueba cardiológica depende del objetivo para realizarla, de la evaluación clínica inicial del paciente, si el paciente es o no sintomático. Las pruebas diagnósticas fundamentales son la prueba de esfuerzo con ejercicio físico, la ecocardiografía de esfuerzo y las imágenes nucleares de perfusión. El diabético tipo 2 en cualquier momento de su

evolución, puede presentar EC y en el diabético tipo 1 lo hace generalmente con más de 20 años de evolución. Dada la mayor prevalencia de EC en diabetes tipo 2, su morbimortalidad alta y cuadros clínicos atípicos, podría ser riesgoso esperar la aparición de síntomas clásicos para iniciar la pesquisa. No se cuenta con evidencia que realizando estudios no invasivos de isquemia en los diabéticos mejoren sus expectativas y su calidad de vida. Es conveniente iniciar la pesquisa de EC en diabéticos mayores de 40 años, sobre todo o si hay factores de riesgo clásico asociados.

En los diabéticos con historia establecida de cardiopatía coronaria, hay que realizar estratificación del riesgo. El reto consiste en identificar con precisión a quienes carecen de historia previa de un episodio isquémico y los que no tengan síntomas que sugieran la existencia de cardiopatía coronaria, y en quienes está indicado realizar pruebas adicionales, la importancia de establecer diagnóstico precoz en la fase asintomática en los diabéticos, radica en poder establecer programas preventivos para disminuir la morbimortalidad coronaria, a más de instaurar tratamiento precoz e identificación precoz de pacientes que precisan revascularización. El consenso sobre el diagnóstico de la cardiopatía coronaria en diabéticos, establece cuáles son las indicaciones para realizar pruebas cardiológicas. Deben llevarse a cabo en las siguientes circunstancias:

- Síntomas cardiológicos típicos o atípicos.
- Electrocardiograma en reposo sugestivo de isquemia o IAM.
- Enfermedad arterial oclusiva periférica o en la arteria carótida.
- Estilo de vida sedentario, edad 35 años o más.
- 2 o más factores de riesgo, además de la diabetes:

- Colesterol total 240 mg/dL, colesterol LDL 160 mg/dL o HDL <35 mg/dL.
- Presión arterial > 140/90 mmHg.
- Tabaquismo.
- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz.
- Microalbuminuria positiva.

### **Síntomas cardiológicos**

Los síntomas típicos de enfermedad cardiológica son frecuentes en individuos con diabetes, a pesar de la aparición de isquemia silente y síntomas atípicos, y son frecuentes con el esfuerzo e incluyen disnea y fatiga. Estas manifestaciones pueden detectarse con una historia clínica detallada y justifican la realización de pruebas diagnósticas, salvo una causa evidente que justifique los síntomas.

### **Electrocardiograma en reposo sugestivo de isquemia o IAM**

Evidencia de isquemia silente, el valor del ECG en reposo en diabéticos es superior al de los no diabéticos, estos casos precisan evaluación exhaustiva.

### **Enfermedad arterial oclusiva periférica o en la arteria carótida**

La historia clínica de claudicación intermitente o accidente isquémico transitorio, sugiere presencia de enfermedad arterial oclusiva en extremidades inferiores. Para identificarla, la palpación del pulso tibial posterior disminuido o ausente, o auscultar ruido femoral tiene sensibilidad relativamente elevada, también puede confirmarse midiendo la presión arterial, el índice tobillo - brazo y con pruebas de arteriografía, la auscultación de soplos carotídeos puede indicar enfermedad cerebrovascular y debe realizarse pruebas de ecografía doppler para confirmar el diagnóstico, la asociación de aterosclerosis periférica y cardiopatía coro-



naria, justifica la realización de pruebas cardiológicas en estos pacientes, la mayoría de los diabéticos con enfermedad arterial oclusiva de extremidades inferiores, fallece como consecuencia de enfermedad coronaria.

### **Ejercicio físico intenso**

El inicio de ejercicio físico gradual (*v. gr.*, caminar) como parte del tratamiento del diabético no precisa pruebas cardiológicas adicionales, pero si se va a realizar un programa de ejercicio más intenso y los pacientes tienen más de 35 años y un estilo de vida sedentario previo, es preciso realizar pruebas de esfuerzo cardiológicas para identificar a individuos con riesgo de sufrir episodios coronarios, lo que además será útil para individualizar la pauta de ejercicio.

### **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo tienen efecto aditivo e incrementan sustancialmente el riesgo cardiovascular del paciente. En el Multiple Risk Factor Intervention Trial se encontró tasa más elevada de mortalidad cardiovascular, de 30 - 90/10,000 personas/año aproximadamente, cuando se suman otros 2 factores de riesgo a la diabetes. La American College of Cardiology Guidelines for Exercise Testing, considera que la presencia de múltiples factores de riesgo constituye una posible indicación para realizar una prueba de esfuerzo. La prevalencia elevada de cardiopatía coronaria en personas con diabetes y la demostración de la influencia aditiva de otros factores de riesgo refuerza la recomendación de llevar a cabo pruebas de esfuerzo en personas con diabetes. Es fundamental evaluar los factores de riesgo de cada uno de los diabéticos. En la actualidad, existe evidencia limitada entre la relación del control glucémico y los episodios cardiacos mayores. El control glucémico adecuado debe

ser el objetivo para todos los pacientes con diabetes, todavía está por determinar el nivel de control glucémico que incrementa el riesgo cardiológico en estos pacientes.

Un metanálisis establece que pacientes con diabetes tipo 2 que tienen incremento de la microalbuminuria, predice una tasa elevada de mortalidad cardiovascular. Los pacientes con diabetes tipo 1 y nefropatía clínicamente manifiesta también desarrollan aterosclerosis generalizada. Por ello, en paciente con diabetes tipo 2 y tipo 1 de 35 años o más, la presencia de microalbuminuria persistente o de nefropatía clínicamente manifiesta indican la necesidad de realizar pruebas cardiológicas. Es preciso considerar la neuropatía autonómica cardiaca, ya que existe evidencia clínica de que la neuropatía autonómica se ha asociado a un pronóstico más desfavorable en varios estudios; pero, no hay suficientes datos para considerarlo un factor de riesgo cardiovascular independiente y no se incluye entre los factores de riesgo que justifican la realización de pruebas cardiológicas, si existe evidencia concluyente de neuropatía autónoma cardiaca en paciente de 35 años o más y con diabetes de larga evolución debe considerarse la posibilidad de realizar pruebas cardiológicas.

### **Métodos de estudio**

#### **Electrocardiograma de reposo**

A pesar que no hay estudios prospectivos con ECG de reposo en diabéticos, se acepta que la presencia de ondas Q o alteraciones francas de ST - T, aun sin síntomas previos, debe obligar a una investigación de EC en los diabéticos.

#### **Electrocardiograma de esfuerzo**

La prueba de esfuerzo es útil en pacientes de alto riesgo de EC para establecer pronóstico e identificar el beneficio con otros estudios para la revascularización y mejorar su sobrevida.



En el paciente asintomático, que se ejercita y sin alteraciones basales del ECG, sin enfermedad vascular en otros territorios, y pocos factores de riesgo asociados, la prueba de esfuerzo es una herramienta apropiada, y si es normal implica un buen pronóstico a 8 años. Si el resultado es positivo para isquemia, o si los resultados son ambiguos, se debe investigar con pruebas no invasivas. En el paciente sintomático, la prueba de esfuerzo tiene el mismo rendimiento diagnóstico en los diabéticos que en la población general. Este supuesto se puede confirmar con un control angiográfico. El diabético con síntomas que sugiera una EC subyacente, la prueba de esfuerzo puede no ser el mejor método para demostrar isquemia y resultaría preferible un ecocardiograma de estrés o un estudio isotópico de perfusión.

Permite detectar la mayoría de pacientes con cardiopatía coronaria significativa con afección de múltiples vasos sanguíneos o de la arteria principal izquierda. Una prueba normal es un marcador de pronóstico favorable, tiene sensibilidad relativamente baja para detectar patologías con afección de un vaso. El tratamiento farmacológico ( $\beta$ -bloqueantes) puede interferir en respuesta a la prueba, es ideal realizarla sin tratamiento farmacológico cardiaco, la prueba inadecuada, es cuando el paciente no haya alcanzado el 85% de respuesta prevista máxima de la frecuencia cardiaca al esfuerzo, reduce valor predictivo de la prueba, por lo que es preciso realizar otras pruebas cardiológicas.

### **Pruebas de perfusión con isótopos**

Las pruebas de perfusión con isótopos se usan para evaluar pacientes con sospecha de EC y otorgan información de pronóstico, sobre variables clínicas e incluso angiográficas, en

la población general. Una prueba de perfusión negativa se asocia a un pronóstico muy favorable. Investigadores comunican que usando la tecnología SPECT, otorgan mejores capacidades topográficas al análisis de las imágenes; las pruebas de perfusión ofrecen importante información pronóstica en los diabéticos. En un diabético con sospecha de EC, con síntomas atípicos, con prueba de perfusión SPECT de estrés positivo, implica una probabilidad elevada de EC significativa. Un test negativo, implica bajo riesgo de eventos a plazo corto, pero no descarta riesgo a largo plazo. La información disponible no permite dilucidar el problema del valor predictivo de las pruebas de perfusión en la población de diabéticos asintomáticos.

Estas imágenes se obtienen mediante MIBI y marcación con talio o tecnecio, detectan distribución del flujo sanguíneo cardiaco durante el ejercicio físico o la vasodilatación farmacológica. Su ventaja es que permite cuantificar anomalías de perfusión y aporta la posibilidad de estratificar a los pacientes desde un punto de vista pronóstico. Proporciona una medición de la fracción de eyección. En pacientes con enfermedad coronaria con afección de un vaso, la obtención de imágenes de perfusión en situaciones de esfuerzo puede ser superior a la ecocardiografía de esfuerzo, ambas son similares para detectar la enfermedad con afección de múltiples vasos. Después de un IAM, la obtención de imágenes de perfusión es mejor a la ecocardiografía de esfuerzo para detectar isquemia.

Imágenes de perfusión normales, cuando se asocian a cardiopatía coronaria angiográficamente detectable, confiere un pronóstico favorable. En pacientes con angiografías coronarias normales, con anomalías de perfusión, sugiere disfunción endotelial y mayor proba-

bilidad de episodios coronarios. En casos de déficit de perfusión, los diabéticos tienen tasas más elevadas de episodios coronarios que los no diabéticos. Las técnicas de imágenes de perfusión son útiles en diabéticos, proporcionan datos cuantificables e identifican a pacientes con alto o bajo riesgo de desarrollar episodios cardiovasculares a futuro.

### **Ecocardiografía de estrés**

Si bien en la población general el ecodopbutamina es eficiente para detectar la enfermedad coronaria avanzada, hay que tomar en cuenta que a diferencia de las pruebas con isótopos, la técnica es mucho más operador dependiente, existiendo un 5 a 10% de individuos con mala ventana acústica, en quienes la información obtenida no es confiable, en diabéticos con esta técnica, no hay estudios prospectivos; un análisis reciente, señala que aporta más datos para predecir mortalidad y eventos cardíacos importantes, que la prueba de esfuerzo.

La ecocardiografía de esfuerzo detecta anomalías regionales en la movilidad de la pared cardíaca inducidas por isquemia miocárdica, y obtiene imágenes nítidas del endocardio, es preferible realizarla después del ejercicio sobre cinta rodante y sin previa toma de fármacos, se precisa buena ventana acústica del paciente y un ecocardiografista experimentado. La ecocardiografía de esfuerzo es comparable a las imágenes de perfusión y con la capacidad de detectar cardiopatías coronarias con afección de múltiples vasos. En la actualidad, no hay datos suficientes para establecer un pronóstico tras realizar esta prueba en el paciente diabético. Existen unos algoritmos de consenso para valorar qué prueba diagnóstica debe realizarse, según las características del paciente.

### **Tomografía axial computada de arterias coronarias**

Esta técnica cambió el estudio de la EC. Tiene dos modalidades: determinación de calcio en área de proyección de las coronarias y coronariografía no invasiva. El tomógrafo convencional 16 ó más elementos, cuantifica el calcio en las coronarias con exactitud y reproducibilidad. Se demuestra en la población general que la cuantificación de calcio en las coronarias tiene un alto valor predictivo de eventos cardiovasculares, incrementa la información pronóstica de los factores de riesgo, un estudio reciente no muestra valor predictivo en diabetes.<sup>32</sup> El tomógrafo de 64 elementos puede efectuar coronariografía no invasiva con medio de contraste yodado por vía endovenosa, visualizando las coronarias principales en su dos tercios proximales en sujetos sin taquicardia, es posible ahora contar con un método confiable para la pesquisa de la enfermedad coronaria obstructiva, por ejemplo, para los pacientes diabéticos con síntomas atípicos, con pruebas de isquemia convencional ambiguas.

### **Angiografía**

Es considerada hasta ahora como el “estándar de oro” para el diagnóstico de enfermedad coronaria, por su sensibilidad y especificidad muy altas, por su capacidad para estratificar el riesgo, por la información que brinda al especificar que pacientes son susceptibles de terapia de revascularización, su limitación consiste en ser un procedimiento caro. En los diabéticos, una vez decidida la necesidad del estudio invasivo, es importante tener una conducta de prevención de complicaciones: en los casos que tomen metformina, debe suspenderse 24 a 48 horas previos al estudio

electivo; y mantener buenas condiciones de hidratación por vía oral. En casos con insuficiencia renal leve, debe efectuarse una hidratación parenteral por 12 horas previas al procedimiento. En casos de insuficiencia renal más avanzada, y que necesiten imperiosamente este estudio, debe agregarse un antioxidante como *n* - acetilcistena oral 600 mg cada 12 horas. En el diabético sin síntomas cardiovasculares sobre 40 años, con ECG normal, con un factor de riesgo (más diabetes), la prueba de esfuerzo es un método adecuado de tamizaje. El diabético asintomático con ECG alterado, o dos o más factores de riesgo (más diabetes) debería realizarse una prueba de imágenes, como una angio - TAC coronaria o una cuantificación de calcio coronario. En los diabéticos con síntomas leves, atípicos, están indicadas pruebas de imágenes del tipo del ECO estrés o pruebas de perfusión con isótopos; estas pruebas son también útiles para los casos asintomáticos con resultados ambiguos en la prueba de esfuerzo.

### **Seguimiento**

En diabéticos sin cardiopatía coronaria clínicamente manifiesta, la identificación de pacientes con enfermedad oculta grave reporta beneficios, como la opción de revascularización miocárdica, en pacientes con grado menor de enfermedad se benefician de intervenciones farmacológicas intensivas y de modificaciones en el estilo de vida, para lograr una incidencia menor de muerte súbita, angor, IAM e insuficiencia cardiaca congestiva. En diabéticos asintomáticos y prueba de esfuerzo, el seguimiento depende del riesgo preprueba que depende de la presencia de otras enfermedades vasculares, de otros factores de riesgo y del grado de anomalía detectado en la prueba de esfuerzo.

La prueba de esfuerzo negativa con carga

de trabajo elevada, proporciona un buen pronóstico, con una probabilidad mínima de enfermedad avanzada. Dado que la prueba no descarta plenamente la cardiopatía coronaria y que el estado del paciente varía con el tiempo, debe realizarse seguimiento en pacientes con riesgo preprueba bajo o moderado, y consiste en reevaluar síntomas y signos de cardiopatía coronaria, realizar un electrocardiograma cada año, y considerar una nueva prueba de esfuerzo en 3 a 5 años si el estado clínico no cambia. Si el riesgo preprueba es elevado y la prueba de esfuerzo negativa, debe realizarse un seguimiento más estrecho con nueva prueba de esfuerzo en 1 - 2 años. Los diabéticos asintomáticos con prueba de esfuerzo levemente positiva se sitúan en un grupo de riesgo relativamente bajo, en ese caso debe considerarse la obtención de imágenes de perfusión, si estas imágenes sugieren la existencia de enfermedad limitada o nula, programarse de forma regular evaluaciones clínicas y ECG. En diabéticos con múltiples factores de riesgo con ausencia de síntomas nuevos, repetir las imágenes en condiciones de esfuerzo en el plazo de 2 años, debido al riesgo potencial de progresión de la cardiopatía coronaria.

En diabéticos asintomáticos con prueba de esfuerzo moderadamente positiva, se justifica realizar pruebas de imagen de perfusión. Estudios de perfusión normales indican pronóstico muy bueno. Incluso en diabéticos con cardiopatía establecida, la tasa anual de episodios cardiacos (IAM o muerte) es alrededor de 2% con estudios de perfusión normales o prácticamente normales. Los defectos de perfusión moderados o importantes indican riesgo significativo de episodios cardiacos, durante los siguientes uno o dos años; en estos casos, hay que valorar cateterismo cardiaco. En pacientes

asintomáticos con prueba de esfuerzo positiva, aunque infrecuente, se justifica una evaluación directa con angiografía coronaria. La angiografía determina la gravedad de la enfermedad y la idoneidad de los vasos sanguíneos para llevar a cabo procedimientos intervencionistas coronarios o derivaciones quirúrgicas.

### **Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)**

Los FRCV clásicos, (edad, sexo, tabaquismo, hipertensión, dislipidemia) con frecuencia preceden al diagnóstico de diabetes y se suman, cobran gran importancia como determinantes de enfermedad aterosclerótica. Otros factores propios de la diabetes que contribuyen a aumentar el riesgo CV: antigüedad mayor de 15 años, hiper-glicemia persistente, microangiopatía (microalbuminuria, insuficiencia renal, retinopatía) y obesidad visceral. Identificar y manejar integralmente los FRCV disminuye 50% el riesgo de complicaciones micro y macro vasculares. En el hombre diabético la EC duplica su frecuencia y en la mujer diabética premenopáusica la cuadruplica, así el sexo no jugaría el papel protector que se observa en la mujer premenopáusica no diabética. Los eventos CVs son más frecuentes en diabetes y ocurren 15 años antes. Hay muchos FRCV no clásicos o emergentes que se analizan como: hiperinsulinismo y la PCR us.

### **Hiperinsulinemia**

La insulinoresistencia e hiperinsulinemia compensadora es un marcador para la diabetes y aterosclerosis, no se ha estandarizado clínicamente su medición, ni evaluado si la intervención farmacológica disminuye los desenlaces CV y diabetes. Es recomendable antes de iniciar terapias individuales, contar con

ensayos clínicos prospectivos y controlados que demuestren primero un método clínico estandarizado de medición y luego la validez de dichas intervenciones.

### **Hiperglucemia**

Investigaciones epidemiológicas de cohortes concluyen que el riesgo CV menor se observa con glucemia entre 70 mg/dL y 90 mg/dL, concentración denominada óptima. La glucemia como FRCV se manifiesta en el estado prediabético, con cifras inferiores a la de diabetes establecida. Varios estudios señalan que la hemoglobina glucosilada  $A_{1c}$ , en medida que se eleva, se relaciona a ECV. En el último decenio, estudios epidemiológicos realizados en Europa concluyen que la hiperglicemia postprandial es mejor indicador de morbilidad y mortalidad CV y general que la de ayuno. La intervención para controlar la glicemia de manera convencional o intensiva no tiene impacto significativo en la prevención primaria, ni secundaria de eventos CV. Los resultados en diabetes tipo 1, DCCT y diabetes tipo 2, UKPDS, contundentes en complicaciones microvasculares, son inciertos en las macro vasculares, en los obesos tratados con metformina en el estudio UKPDS mostró protección. El seguimiento de cohorte después de 10 años de finalizada la intervención, es favorable para el tratamiento intensivo en las complicaciones microvasculares y neuropáticas que persisten más atenuadas y emerge por primera vez una disminución significativa de los episodios CVs en el grupo de tratamiento intensivo, en ambos estudios, con  $A_{1c}$  muy similares, este impacto de memoria metabólica fue denominado como efecto legado.

Los resultados de estudios ACCORD, ADVACE y VADT, en prevención de eventos cardiovasculares mediante control intensivo

de la glicemia en diabetes tipo 2 de larga evolución, con metas más estrictas de A1c, no consiguieron beneficio significativo. El ACCORD logró A<sub>1c</sub> de 6.4%, se suspendió por incremento de letalidad en la rama de control intensivo, continuando la rama de lípidos. Los otros 2 estudios tampoco consiguieron reducir la mortalidad ni desenlaces CVs. El ADVANCE no tuvo disminución significativa de episodios macro vasculares, en el grupo intensivo y el VADT concluye, que la diabetes de evolución más corta presenta beneficios con el tratamiento intensivo. El tratamiento precoz y agresivo tiene mejores expectativas en diabéticos recién diagnosticados, sin comorbilidades y menor riesgo de hipoglicemia, los individuos más frágiles por cursar con diabetes de evolución prolongada, comorbilidades y mayor riesgo de hipoglicemia, deben cumplir metas A1c menos estrictas.

El buen control metabólico con A1c inferior a 7% no debe ser abandonado, con estas cifras se protege de enfermedad microvascular. En el IM la magnitud de la glicemia de ingreso es un buen indicador pronóstico. Los resultados del primer estudio sueco de intervención secundaria intensiva de la glicemia en IM (DIGAMI), mostró disminución de la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo, resultados que no se repitieron en un segundo estudio DIGAMI, en el cual la diferencia entre las A1c del grupo intensivo y convencional no fue significativa luego del IM. Un estudio reciente de prevención CV secundaria, evaluando los efectos de la hiperglicemia después del IM en diabetes tipo 2, HEART2 D, comparó dos estrategias de insulino terapia: insulina basal versus bolos previo a cada comida, sin producir diferencias en las A1c, pero sí en las glicemias de ayuno y previas a cada comida, en relación a las potprandiales. La estrategia de insulina prandial no disminuyó comparativamente los

desenlaces CV. Un tema en controversia es si los fármacos antidiabéticos, juegan algún rol en la prevención de EC primaria o secundaria o aumentan el riesgo de desarrollarla. Las sulfonilureas UGDP y las glitazonas – rosiglitazona, se cuestionan por su aumento de mortalidad CV. Las glitazonas (pioglitazona y rosiglitazona) están contraindicadas en insuficiencia cardíaca CF III o riesgo para desarrollarla. La metformina se utiliza siempre que no exista insuficiencia renal ni estados de hipoperfusión y cumpla bien con los objetivos de control metabólico.

### **Dislipidemia**

La hipertrigliceridemia moderada asociada a colesterol HDL bajo y partículas LDL pequeñas y densas constituyen el patrón lipídico más frecuente en diabetes tipo 2. El diabético debe mantener los niveles más bajos posibles de colesterol LDL y triacilglicéridos y los más altos de HDL por su RCV elevados. Después de grandes ensayos controlados con estatinas en prevención primaria y secundaria en subgrupos de análisis en diabéticos, quedando en evidencia el efecto protector de estos fármacos y los niveles para iniciar la intervención y las metas a conseguir. El objetivo lipídico primario en la diabetes es el colesterol LDL, en ausencia de hipertrigliceridemia > 400 mg/dL. El NCEP-ATP III, señala que la hipertrigliceridemia es factor de riesgo independiente de EC.

La Asociación Americana de Diabetes y el Colegio Americano de Cardiología recomiendan calcular el colesterol no HDL (Colesterol total – colesterol HDL) y medir apo B en pacientes con LDL pequeñas y densas, o si se sospecha elevación de partículas remanentes de gran aterogenicidad, que existen en los diabéticos y que no son representadas por el colesterol LDL. Es recomendable en sujetos



que están tratándose con estatinas. Las metas lipídicas adquieren características particulares en diabetes, por ser éstas un equivalente coronario. En los diabéticos con ECV, riesgo máximo, las metas son más difíciles de alcanzar que en individuos no diabéticos. En diabetes, el control de lípidos con estatinas reduce los desenlaces CV y lo consigue en un período más corto que el control intensivo de glucosa. En algunos casos la meta se alcanza asociando fármacos por ejemplo estatinas, fibratos, ezetimiba o ácido nicotínico, con precaución de controlar miositis, compromiso hepático y descompensación glicémica. Estos deben ser manejados por especialistas calificados en el manejo de lípidos y diabetes. No hay evidencia que las asociaciones disminuyan la EC u otros equivalentes de aterosclerosis. Los resultados favorables de las estatinas en subgrupos de diabetes tipo 2, apoyan su rol protector, que se manifiesta antes que el control intensivo de la glicemia alcanzado en los ensayos clínicos analizados.

### **Hipertensión arterial, microalbuminuria y nefropatía.**

La hipertensión es más frecuente en diabetes, predomina la hipertensión sistólica. La hipertensión no controlada, aumenta y acelera las complicaciones micro y macro vasculares. El diabético hipertenso tiene el mismo riesgo que el hipertenso con enfermedad aterosclerótica establecida para desarrollar complicaciones CV. En diabetes tipo 2 la microalbuminuria no sólo predice nefropatía sino que es marcador independiente de morbimortalidad CV en diabetes y no diabetes por una mayor asociación a FRCV entre ellos resistencia a la insulina. El manejo estricto de la presión arterial es efectivo, para reducir la aparición y progresión de micro y macroangiopatía, sin importar el tipotensor utilizado. Las cifras de

presión arterial recomendadas son: sistólica  $\leq 130$  mmHg y diastólica  $\leq 80$  mmHg y  $\leq 120/80$  si existe proteinuria. Las medidas no farmacológicas se recomiendan con presión sistólica entre 130 - 139 y diastólicas entre 80 - 89. Arriba de estas cifras iniciar tratamiento farmacológico.

### **Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) en la enfermedad coronaria**

Los IECA son fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial en la población general y en diabetes, se indican por sus propiedades reductoras de la tasa de excreción de albúmina urinaria y prevención del deterioro de la función renal, otras indicaciones son: insuficiencia cardiaca congestiva, IAM con fracción de eyección disminuida, porque reducen la extensión del IM, la remodelación miocárdica y la mortalidad. Los desenlaces CVs fatales y no fatales se han reducido con estos fármacos. Los ARA-II, son buenos hipotensores y de beneficio en nefropatía diabética y en insuficiencia cardiaca en diabetes 2. Iniciar con IECA, si hay intolerancia, cambiar a ARA II, adicionar tiazida a dosis baja con tasa de filtración glomerular TFG  $\geq 30$  mL/min o diurético de asa con TFG  $\leq 30$  mL/min por  $1.73$  m<sup>2</sup>, controlando creatinina y kalemia, si las metas no se cumplen recurrir a antiadrenérgicos, bloqueadores de canales de Ca,  $\beta$  y  $\alpha$  bloqueadores y bloqueadores de renina.

### **Tabaco**

El tabaquismo duplica y cuadruplica el riesgo de patología cardiovascular en la población general y es considerado un factor de riesgo mayor e independiente de EC. El riesgo se duplica en diabéticos fumadores. El



riesgo relativo de IAM es mayor en mujeres fumadoras que en hombres. El tabaco actúa a diferentes niveles del proceso aterogénico y trombogénico: disminuye el colesterol HDL, aumenta triacilglicéridos, aumenta viscosidad sanguínea, favorece la agregación plaquetaria y de glóbulos rojos, eleva el fibrinógeno y el PAI-1 con disminución del poder fibrinolítico. Produce disfunción endotelial, facilitando vasoespasmo por menor producción de óxido nítrico y aumenta la resistencia a la insulina. No se cuenta con estudios randomizados en diabéticos que hayan dejado de fumar, pero el riesgo del tabaquismo hace perentorio eliminar este hábito.

### **Obesidad**

El 80% de los diabéticos tipo 2 son obesos. La obesidad precede a la diabetes tipo 2 y muchos sujetos aumentan de peso durante el tratamiento. En varios países hay un incremento de la obesidad infantil, en los niños las conductas de riesgo aumentan con la edad y los adultos son cada vez más obesos y sedentarios. La obesidad visceral es un FRCV independiente que contribuye a dislipidemia insulinoresistencia e hipertensión. Reducciones moderadas del peso (5%) tienen efectos metabólicos saludables. El control de la obesidad es un manejo prioritario en la diabetes tipo 2, con dieta, ejercicio, fármacos y cirugía bariátrica si el IMC es  $\geq 35\%$  y las medidas más conservadoras no cumplen el objetivo.

### **Actividad física**

Los efectos preventivos del ejercicio en diabetes tipo 2 son claros. El control metabólico y el estado cardiovascular mejoran con la actividad física. Utilizar con prudencia y con evaluación cardiovascular de complicaciones crónicas (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y de ex-

tremidades inferiores. Es necesario ajustar el ejercicio a la dieta y fármacos a objeto de prevenir hipoglicemia. Asegurar hidratación adecuada y evitar ejercicios que expongan a lesiones, con precauciones extremas en presencia de EC en el adulto sedentario que inicia un plan de ejercicio. La actividad física debe ser indicada y evaluada por profesionales calificados y manejada por un equipo multidisciplinario.

### **Proteína C reactiva ultrasensible (PCRus)**

Esta proteína que produce el hepatocito cuando aumentan los niveles de citoquinas inflamatorias circulantes, es un marcador de riesgo en la población general. Cuando se ajustan los datos por la presencia concomitante de otros factores de riesgo que elevan la PCR (tabaquismo, hipertensión, obesidad), disminuye su valor predictivo. El ensayo clínico Júpiter seleccionó a una población de sujetos con PCR sobre 2 mg/dL, con colesterol LDL normal, el tratamiento con rosuvastatina disminuyó eventos comparado con placebo. En la diabetes, la PCR es mayor que en no diabéticos, pero puede deberse a variables confusoras como la alta incidencia de obesidad. Un metanálisis reciente no mostró a la PCR con valor predictivo independiente en diabetes tipo 2.

### **Tratamiento de la enfermedad coronaria**

Con diagnóstico de EC, es necesario definir si el paciente necesita tratamiento médico exclusivo (prevención secundaria de eventos o medidas que eviten o atenúen la isquemia miocárdica), o recurrir a revascularización miocárdica. Es necesario advertir que en todas las formas de tratamiento, el pronóstico de los diabéticos es peor que en la población no dia-

bética; por tanto, el hecho que las distintas formas de revascularización no tengan tan buenos resultados en diabéticos, no es un motivo para abstenerse de indicarla cuando es necesario, pues el manejo médico aislado puede ser de aún peor pronóstico en algunos pacientes. Debe valorarse en diabéticos en general, los mismos principios de indicaciones de la revascularización que en la población no diabética. Es decir, se preferirá recurrir a la revascularización en aquellos pacientes en los cuales los síntomas isquémicos no son tolerables a pesar del tratamiento médico; con enfermedad de tronco izquierdo; enfermedad de tres vasos con disfunción sistólica; enfermedad de dos vasos, en los cuales existe compromiso proximal de la descendente anterior con disfunción sistólica. El resto de pacientes deben seguir con tratamiento médico exclusivo, pues en ellos la revascularización no ha demostrado ventajas de sobrevida ni reducción de los infartos. Respecto a qué tipo de revascularización se debe preferir en el diabético, existía un cierto consenso, en contexto de enfermedad de múltiples vasos, la revascularización quirúrgica tendría un mejor rendimiento que la angioplastia, en atención a los resultados alejados de un análisis de subgrupo del estudio BARI, que demostró mejor sobrevida en diabéticos sometidos a cirugía que recibieron una mamaria interna. El reciente estudio CARDIA, exclusivo en diabetes tipo 2, muestra a un año, que las muertes e IAM, tuvieron la misma incidencia el grupo operado, que en el grupo con Stent medicado. Los diabéticos sometidos a angioplastia tienen una evolución posterior con mayores eventos que los no diabéticos, en parte debido a una tasa más alta de reestenosis.

### **Trombosis y aspirina en prevención primaria en diabetes**

En la prevención primaria la Asociación Americana de Diabetes recomienda el uso de aspirina a dosis de 75 a 162 mg diarios en diabetes tipo 1 y 2 con RCV elevado, incluyendo personas mayores de 40 años o que tengan historia familiar de EC, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo o albuminuria. Sin embargo la evidencia en ese sentido no es sólida y está basada en estudios de pacientes con diabetes que no han tenido significación estadística. Estudio japonés reciente evalúa en forma prospectiva y controlada el uso de aspirina como prevención primaria en diabetes sin conseguir beneficio significativo. Considerando el RCV elevado de la diabetes concordamos con los criterios de la ADA, mientras no existan más evidencias de ensayos clínicos en diabetes que incluyan otras etnias. En prevención secundaria estudios de metaanálisis demuestran los beneficios de la aspirina en la prevención de infarto cardíaco, angina, revascularización, accidente vascular cerebral, crisis isquémica cerebral transitoria y muerte en diabéticos con eventos cardiovasculares preexistente, aterosclerosis. Todos los diabéticos con enfermedad cardiovascular deberían usarla a menos que existan contraindicaciones formales.

### **$\beta$ - bloqueadores en diabetes con enfermedad coronaria**

En la diabetes con infarto los  $\beta$  - bloqueadores disminuyen el reinfarto y la muerte súbita. La mortalidad temprana y tardía en estos casos se reduce en un 37% y 48% respectivamente, cifras más altas que en la población general que alcanzan a 13% y 33%. La evidencia

demuestra que la utilidad de estos fármacos no debe desestimarse ante la creencia que deterioran la glicemia y enmascaran la hipoglucemia, estos efectos no tienen un significado clínico trascendente.

## Bibliografía

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diab Care Suppl* 1. **2009**, s13- s41.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diab Care* **2009**, 32, S 13- S61.
- American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care* **1998**, 21, 1551-1559.
- Aranda Parras, M.C.; Crespo González, F.; Burgo Fernández, J.L.; Domínguez, S. Efectividad en el control de factores de riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2 de la provincia de Ciudad Real. *Rev Clin Esp* **2005**, 205, 218-22.
- Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD de diagnóstico control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. ALAD. Disponible en línea: <http://medwebstudents2.wordpress.com/2007/12/07/alad-guias-para-el-diagnostico-control-y-tratamiento-de-la-diabetes-mellitus-tipo-2/> (consultado en diciembre 2009).
- Balkau, B.; Shipley, M.; Jarrett, R.J.; Pyorala, K.; Pyorala, M.; Forhan, A., Eschwege, E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* **1998**; 21, 360-367.
- Booth, G.L.; Kapral, M.K.; Fung, K.; Tu, J.V. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* **2006**, 368, 29-36.
- Bosch, X.; Alfonso, F.; Bermejo, J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada a la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev. Esp. Cardiol.* **2002**, 55, 525-527.
- Bradley, R.F.; Schonfeldt, A. Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Geriatrics* **1962**, 17, 322-326.
- Carr, J.J.; Crouse, J.R.3<sup>rd</sup>; Goff, D.C.Jr.; D Agostino, R.B.Jr.; Peterson, N.P.; Burke, G.L. Evaluation of subsecond gated helical CT for quantification of coronary artery calcium and comparison with electron beam CT. *AJR Am J Roentgenol.* **2000**, 174, 915-21.
- Chalmers, J.; Cooper, M.E. UKPDS and Legacy Effect. *N Engl J Med* **2008**, 359, 1618-1620.
- Kopp, A.F.; Schroeder, S.; Kuettner, A.; Baumbach, A.; Georg, C.; Kuzo, R.; Heuschmid, M.; Ohnesorge, B.; Karsch, K.R.; Claussen, C.D. Non invasive coronary angiography with high resolution angiography multidetector-row computed tomography. *Eur Heart J.* **2002**, 23, 1714 – 1725.
- DECODE. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis*

- of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet* **1999**, 354, 617- 621.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **1993**, 329, 977-986.
- Duckworth, W.; Abraira, C.; Moritz, T.; Reda, D.; Emanuele, N.; Reaven, P.D.; Zieve, F.J.; Marks, J.; Davis, S.N.; Hayward, R.; Warren, S.R.; Goldman, S.; McCarren, M.; Vitek, M.E.; Henderson, W.G.; Huang, G.D.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* **2009** ;360, 129-139.
- Evan, J.M.M.; Wang, J.; Morris, A.D. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* **2002**, 324, 939-942.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **2001**, 285:2486- 97.
- Gaede, P.; Vedel, P.; Larsen, N.; Jensen, G.V.; Parving, H.H.; Pedersen, O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes *N Engl J Med* **2003**, 348, 383-93.
- Gerson, M.C.; Khoury, J.C.; Herzberg, V.S.; Fischer, E.E.; Scott, R.C. Prediction of coronary artery disease in a population of insulin – requiring diabetic patients: results of an 8 – year follow – up study. *Am Heart J* **1988**; 116, 820– 826.
- Rodríguez Padial, L.; Maicas Bellido, C.; Alcalá López, J.; Velázquez Martín, M.; Gil Polo, B. Escasa aplicación de medidas de prevención en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad arterial coronaria en España. Estudio DIETRIC. *Rev. Clin. Esp.* **2005**, 205, 14-8.
- Gimeno Orna, J.; Lou Arnal, M.; Molinero Herguedas, E.; Boned Julián, B.; Portilla Córdoba, D.P. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev. Esp. Cardiol.* **2004**, 57, 507-513.
- Giri, S.; Shaw, L.J.; Murthy, D.R.; Mark, I.T.; Miller, D.D.; Hachamovitch, R.; Borges-Neto, S.; Berman, D.S.; Waters, D.D.; Heller, G.V. Impact of diabetes on risk stratification using Stress Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Symptoms Suggestive of Coronary Artery Disease. *Circulation* **2003**, 105, 32-40.
- Grundy, S.M.; Benjamin, I.J.; Burke, G.L.; Chait, A.; Eckel, R.H.; Howard, B.V.; Mitch, W.; Smith, S.C.; Sowers, J.R. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for health- care professionals from the American Heart Association. *Circulation* **1999**, 100, 1134-1146.
- Grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes Mellitus y riesgo cardiovascular. *Avances en Diabetología.* **2004**, 20, 13-18.

- Gu, K.; Cowie, C.C.; Harris, M.I. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* **1999**, 281, 1291-1297.
- Haffner, S.; Lehto, S.; Röönenmaa, T.; Pyörälä, K.; Laakso, M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* **1998**, 339, 229-234.
- Hanefeld, M.; Fischer, S.; Julius, U.; Schulze, J.; Schwanebeck, U.; Schmechel, H.; Ziegler, H.J.; Lindner, J.; The DIS Group. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11 year follow-up. *Diabetol* **1996**, 39, 1577-1583.
- Holman, R.R.; Paul, S.K.; Bethel, A.; Matthews, D. R.; Neil, A.W. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2008**, 359, 1577-1589.
- Huxley, R.; Barzi, F.; Woodward, M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. **2006**, 332, 73-78.
- Jonsdottir, L.S.; Sigfusson, N.; Gudnason, V.; Thorgeirsson, G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* **2002**, 9, 67-76.
- Kannel, W.B., McGee, D.L. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* **1979**, 2, 120-26.
- Kapur, A. Coronary Artery Revascularization in Diabetes. The CARDia trial. Paper presented at: European Society of Cardiology Congress; September 1, 2008; Munich, Germany.
- Lago, R.M.; Singh, P.P.; Nesto, R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* **2007**, 370, 1129-1136.
- Lanas, F.; Del Solar, J.A.; Maldonado, M.; Guerrero, M.; Espinoza, F. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en una población de empleados chilenos. *Rev Méd Chile* **2003**, 131, 129-134.
- Lee, C.C.; Adler, A.I.; Sandhu, M.S.; Sharp, S.J.; Forouhi, N.G.; Erqou, S.; Luben, R.; Bingham, S.; Khaw, K.T.; Wareham, N.J. Association of C-reactive protein with type 2 diabetes: prospective analysis and meta-analysis. *Diabetol* **2009**, 52, 1040-1047.
- Lee, D.P.; Fearon, W.F.; Froelicher, V.F. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. *Chest* **2001**, 119, 1576-1581.
- Lindholm, L.H.; Ibsen, H.; Dahlöf, B.; Devereux, R.B.; Beevers, G.; de Faire, U.; Fyhrquist, F.; Julius, S.; Kjeldsen, S.E.; Kristiansson, K.; Lederballe-Pedersen, O.; Nieminen, M.S.; Omvik, P.; Oparil, S.; Wedel, H.; Aurup, P.; Edelman, J.; Snapinn, S.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* **2002**, 359, 1004-1010.
- Makimattila, S.; Yki-Jarvinen, H. Endothelial dysfunction in human diabetes. *Curr Diab Rep* **2002**, 2, 26-36.



- Malmberg, K.; Norhammar, A.; Wedel, H.; Rydén, L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and myocardial infarction: Long term Results From the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation* **1999**, *99*, 2626-2632.
- Malmberg, K.; Rydén, L. Results of the DIGAMI 2 Study. Program and abstracts from the 40th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; September 5-9, 2004; Munich, Germany.
- Malmberg, K.; Yusuf, S.; Gerstein, H.C.; Brown, J.; Zhao, F.; Hunt, D.; Piegas, L.; Calvin, J.; Keltai, M.; Budaj, A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* **2000**, *102*, 1014-1019.
- Malmberg, K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus *BMJ* **1997**, *314*, 1512 – 1515.
- Margolis, J.R.; Kannel, W.S.; Feinleib, M.; Dawber, T.R.; McNamara, P.M. Clinical features of unrecognized myocardial infarction-silent and asymptomatic. Eighteen year follow-up: the Framingham study. *Am J Cardiol* **1973**, *32*, 1-7.
- Massing, M.W.; Foley, K.H.; Sueta, C.A.; Chowdhury, M.; Biggs, D.; Alexander, Ch.; Simpson, R.J. Trends in Lipid Management Among Patients with Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* **2003**, *26*, 991-997.
- Ministerio de Salud de la Nación. Programa Cuidarse en Salud. Ministerio de Salud de la Nación Julio 2008. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/cuidarse-en-salud/pdf/presentacion-cuidarse.pdf>. Consultado en línea el 8 de Enero de 2010 .
- Mohan, V. Cardiovascular risk profile assessment in glucose-intolerant Asian individuals - an evaluation of the World Health Organization two-step strategy: the DECODA Study (diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Asia). *Diabetic Medicine* **2002**, *19*, 549-557.
- Nguyen, X.M.; Lane, J.; Smith, B.R., Nguyen NT. Changes in Inflammatory Biomarkers Across Weight Classes in a Representative US Population: A Link Between Obesity and Inflammation. *J Gastrointest Surg.* **2009**, *13*, 1205-1212.
- Nissen, S.E.; Wolski, K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* **2007**, *356*, 2457-2471.
- Ogawa, H.; Nakayama, M.; Morimoto, T.; Uemura, S.; Kanauchi, M.; Doi, N.; Jinnouchi, H.; Sugiyama, S.; Saito, Y.; for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes. Low-Dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA* **2009**; *12*, 2134-2141.
- Pfeifer, M.A.; Swedberg, K.; Granger, C.B. Held, P.; McMurray, J.J.; Michelson, E.L.; Olofsson, B.; Ostergren, J.; Yusuf, S.; Pocock, S., CHARM Investigators



- and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* **2003**, 362, 759-766.
- Pyörälä, K. Ensayos cardiovasculares en la diabetes: pasado y presente. *Rev. Esp. Cardiol.* **2000**, 53, 1553- 60.
- Qu, W.; Le, T.T.; Azen, S.P.; Xiang, M.; Wong, N.D.; Doherty, T.M.; Detrano, R.C. Value of Coronary Artery Calcium Scanning by Computed Tomography for predicting Coronary Heart Disease in Diabetic Subjects. *Diabetes Care* **2003**, 26, 905-10.
- Raz, I.; Wilson, P.W.; Strojek, K.; Kowalska, I.; Bozikov, V.; Gitt, A.K.; Jermendy, G.; Campaigne, B.N.; Kerr, L.; Milicevic, Z.; Jacober, S.J. Effects of Prandial Versus Fasting Glycemia on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: The HEART2D trial. *Diabetes Care* **2009**, 32, 381-386.
- Ridker, P.M.; Danielson, E.; Fonseca, F.A.; Genest, J.; Gotto, A.M. Jr.; Kastelein, J.J.; Koenig, W.; Libby, P.; Lorenzatti, A.J.; MacFadyen, J.G.; Nordestgaard, B.G.; Shepherd, J.; Willerson, J.T.; Glynn, R.J.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *NEJM* **2008**, 359, 2195-2207.
- Sarafidis, P.A.; Bakris, G.L. Microalbuminuria and chronic kidney disease as risk factors for cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* **2006**, 21, 2366-2374.
- Selvin, E.; Marinopolus, S.; Berkenblit, G.; Rami T, Brancati, F.L.; Powe, N.R.; Golden, S.H. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* **2004**, 141, 421-431.
- Shah, T.; Casas, J.P.; Cooper, J.A.; Tzoulaki, I.; Sofat, R.; McCormack, V.; Smeeth, L.; Deanfield, J.E.; Lowe, G.D.; Rumley, A.; Fowkes, F.G.; Humphries, S.E.; Hingorani, A.D. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol* **2009**, 38, 217-231.
- Skyler, J.; Bergenstal, R.; Bonow, R.O.; Buse, J.; Deedwania, P.; Gale, E.A.; Howard, B.V.; Kirkman, M.S.; Kosiborod, M.; Reaven, P.; Sherwin, R.S.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* **2009**, 32, 187-192.
- Sozzi, F.B.; Elhedy, A.; Roelandt, J.R., van Domburg, R.T.; Schinkel, A.F.; Vourvouri, E.C.; Bax, J.J.; De Sutter, J., Borghetti, A.; Poldermans, D. Prognostic value of dobutamina stress echocardiography in patients with diabetes. *Diabetes Care* **2003**, 26, 1074-1078.
- Stamler, J.; Vacaro, O.; Neaton, J.D.; Wentworth, D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* **1993**, 16, 434-44.

- Stettler, C.; Allemann, S.; Juni, P.; Cull, C.A.; Holman, R.R.; Egger, M.; Krahenbuhl, S.; Diem, P. Glycemic control and macrovascular disease in type 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized; trials . *Am Heart J* **2006**, 152, 27-38.
- Teno, S.; Uto, Y.; Nagashima, H. Endoh, Y. Iwamoto, Y.; Omori, Y.; Takizawa, T. Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes *Diabetes Care* **2000**, 23, 1401-1406.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2008**, 358, 2545-2559.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2008**, 358, 2560-2572.
- The BARI investigators. Seven-year in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI ) by treatment and diabetic status free. *J Am Coll Cardiol*, **2000**, 35, 1122- 1129.
- The diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* **2005**, 353, 2643- 2653.
- Thomkin, G.H. Targets for intervention in dyslipidemia in diabetes. *Diabetes Care* **2008**, 31, S241- S248.
- Turner, R.C.; Millns, H.; Neil, H.A.W.; Stratton, I.M.; Manley, S.E.; Matthews, D.R.; Holman, R.R. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* **1998**, 316, 823-828.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). *Lancet* **1998**, 352, 854-865.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **1998**, 352, 837-853.
- Valdés, S.; Rojo-Martínez, G.; Soriguer, F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)* **2007**, 129, 352-255.
- Yanes Quesada, M.A.; Yanes Quesada, M.; Calderín Bouza, R.; Cruz Hernández, J.; Brooks Durrutí, J. Algunas consideraciones sobre la hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cub Med Gral Int* **2009**, 25, 113-120.
- Yusuf, S.; Sleight, P.; Pogue, J.; Bosch, J.; Davies, R.; Dagenais, G. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high – risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* **2000**, 342, 145 – 53
- Zamora, A.; Marrugat, J. Pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. *Rev. Esp. Cardiol* **2002**, 55, 751-762.



---

## Neuropatía diabética

---

Gloria SOLANO SOLANO  
Arturo DEL CASTILLO ARREOLA  
Angélica ROMERO PALENCIA  
Jesús Javier HIGAREDA SÁNCHEZ

**E**L PRESENTE capítulo ofrece un panorama general sobre la neuropatía diabética (NPD) sus características, clasificación, incidencia y tratamiento. El capítulo hace énfasis en la lenta e insidiosa que puede ser la enfermedad, ya que se trata de un trastorno de comienzo imperceptible, evolución lenta que ataca principalmente a los axones de mayor longitud. Además se exploran las patologías que aparecen en el sistema nervioso autónomo y las complicaciones que trae consigo la NPD ya sea somática o autonómica.

La aparición de la NPD en las personas con diabetes tiene una incidencia de más del 50% sin embargo la variedad de sus manifestaciones clínicas y los cuadros de representación reflejan la heterogénea interacción de diferentes factores etiológicos y patogénicos, obstaculizando la tarea de agrupar los síndromes clínicos de NPD y así generar un diagnóstico certero o que las personas con diabetes atiendan la NPD en los primeros estadios de la misma. Los diferentes métodos de exploración

son de gran ayuda para el equipo de salud, ya que de ellos parte la misma atención que los diferentes síntomas producen y que impactan en la calidad de vida de las personas con diabetes.

En la neuropatía diabética autonómica se presentan disfunciones en diferentes sistemas como el cardiovascular, gastrointestinal, urogenital y sudomotor, cada uno de los sistemas presenta una patología y múltiples síntomas, que requieren de una atención especializada y que representan un reto para las personas que viven con NAD así como para el equipo de salud que mira por el bienestar de estas personas.

El tratamiento para la NPD y la NAD son de tipo multidisciplinario debido a las variables que intervienen en la patología que van desde la administración de fármacos hasta el óptimo manejo del dolor. Estas variables pueden generar un descontrol psíquico de la persona que van desde el estado de ánimo depresivo hasta la misma depresión. En la NAD se

presentan múltiples alteraciones que requieren de la administración de fármacos que contribuyen a la disminución de los síntomas generados por la misma.

La patogenia de la NPD tiene como principal característica, la conjugación de factores metabólicos como es la glucosilación de proteínas y lípidos, incremento de la actividad de la vía de los polioles y alteración funcional de la ATPasa de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , alteraciones hemodinámicas y estrés oxidativo. Factores vasculares de tipo hemorreológicos e isquémicos y otros factores como son el factor de crecimiento neural, factores genéticos, autoinmunidad y metabólicos que se ahondan en el presente capítulo.

Debido a la poca certeza en las causas de la NPD el tratamiento está enfocado en el óptimo control metabólico del paciente con diabetes, debido a que se ha demostrado que estas medidas retardan la aparición y la intensidad de las complicaciones de la NPD. Sin embargo se continúa investigando sobre las causas y un adecuado control de la NPD.

## Introducción

Se conoce como neuropatía diabética (NPD) a las alteraciones neurológicas que se producen como consecuencia de los cambios metabólicos generados por la diabetes, es de alto impacto en los pacientes con diabetes ya que afecta a más del 50% de éstos y su incidencia es mayor conforme al tiempo de evolución de la enfermedad y la edad.

La NPD suele presentar un diagnóstico tardío debido a los escasos síntomas en las primeras etapas clínicas y más difícil es determinar su incidencia, prevalencia y el impacto de la NPD sobre la población con diabetes por la heterogeneidad de sus

manifestaciones, la dificultad para establecer criterios diagnósticos unánimes y la diversidad de métodos de evaluación que suelen utilizarse en su detección. Por ejemplo una persona puede presentar un leve espectro de especialidades, como problemas dermatológicos o podológicos o puede presentar problemas urológicos o cardiológicos. Aun así la NPD es la complicación crónica más frecuente además de temprana que se manifiesta en la diabetes. En términos generales se trata de un trastorno de comienzo insidioso, evolución lenta y con predilección por el ataque a los axones de mayor longitud. La principal manifestación de la NPD es la polineuropatía simétrica distal que afecta los nervios sensoriales o motores somáticos y nervios del sistema autónomo. La NPD se puede detectar entre el 50 y 90% de las personas con diabetes luego de 20 años de enfermedad.

La NPD produce alteraciones en el sistema nervioso periférico, provocando la pérdida de las funciones de protección y favorece la aparición de alrededor del 60% de lesiones en los pies. El signo más notable es la pérdida de fibras nerviosas que afecta a los troncos más remotos, lo cual resulta en la pérdida de sensación, producto de esto son las internaciones prolongadas, amputaciones no traumáticas de alguna extremidad y demás incapacidades, impactando en la calidad y la expectativa de vida de la persona con diabetes. Los síntomas suelen aparecer en los pies y avanzar en sentido proximal hasta alcanzar las manos. El síndrome más común es la polineuropatía simétrica distal, que es una neuropatía sensorial y motora de distribución “en guante y calcetín” con manifestaciones señoriales como adormecimiento y disestesias pero con manifestaciones dolorosas.

La NPD se encuentra aproximadamente en un 8% de las personas con reciente diagnóstico

de diabetes y se encuentra correlacionado estrechamente con la evolución de la afección, esto quiere decir que entre más años de evolución de la enfermedad las alteraciones de la NPD pueden agravarse o presentarse en diferentes partes del cuerpo.

La NPD tiene una relación directa con el mal control glucémico, así como con factores de riesgo cardiovasculares modificables como son los triacilglicéridos, índice de masa corporal, tabaquismo e hipertensión. En los estudios como el UKPDS y el DCCT se encontró relación entre la hiperglucemia y la NPD, así mismo se reportó que es posible retardar la aparición de las complicaciones microvasculares por medio del buen control glucémico, sin embargo esta estrategia no permite prevenir por completo la aparición de la NPD, lo cual quiere decir que otros mecanismos metabólicos deben estar relacionados en la patogénesis, como la deficiencia de la insulina o niveles de péptido C.

En los diferentes tipos de diabetes se han encontrado diferencias en la NPD por ejemplo en las personas con DT1, se ha descubierto una significativa disminución en el tamaño de las fibras así como cambios paranodales y alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa, mientras que en las personas con diabetes tipo 2 tienen mayor tendencia a presentar desmielinización segmentaria y degeneración Walleriana, con negligente pérdida axonal y leve alteración en la velocidad de conducción nerviosa principalmente motora. Con la evolución de la enfermedad suele estar presente un componente autonómico que produce hipotensión postural, desordenes de la motilidad intestinal e incompetencia sexual.

### **Definición**

La NPD se define como “la presencia de síntomas y/o señales de daño o disfunción

en los nervios periféricos en personas con diabetes después de excluir otras causas. Es necesario agregar que para hacer un diagnóstico certero sobre la NPD, se debe de realizar una exploración clínica intensiva, ya que la enfermedad puede o no presentar síntomas, lo cual es muy común en la NPD asintomática. También se ha estipulado que la NPD debe de diagnosticarse con un mínimo de dos anormalidades presentes en el sistema nervioso periférico ya sea somático o autonómico por medio de la exploración de nervios o pruebas sensoriales durante un examen cuantitativo electrofisiológico.

### **Patogenia**

En la patogenia de la NPD se encuentran relacionados varios orígenes como son deficiencias de tipo metabólico, vascular, autoinmunitarios y factores de crecimiento neurohormonal, con tendencia importante a la hiperglicemia persistente. Dicha actividad impacta en la vía de los polioles, con acumulación de sorbitol y fructosa en los nervios, que los daña por medio de un mecanismo aun no aclarado. En la NPD se observa el decremento en la captación de mioinositol e inhibición de la trifosfatasa de adenosina de sodio y potasio (ATPasa), con lo que se retiene sodio y generan edemas, turgencia de la mielina, disyunción axoglial y denegación de nervios. Los factores metabólicos por sí solos, no pueden explicar todas las formas de NPD ni la heterogeneidad de todos los síndromes clínicos.

Varios autores han planteado que la insuficiencia vascular es causa posible de NPD, debido a que los nervios de las personas con diabetes pueden presentar isquemia absoluta o relativa al alterarse la función de los vasos endoteliales o epineuriales de manera predominante, el engrosamiento de la pared



del vaso u oclusión de éste. Las personas con diabetes suelen presentar alteraciones funcionales en los vasos finos que van a nervios, en diversos estudios se ha observado la disminución del flujo de sangre a nervios, mayor resistencia vascular, disminución de PO<sub>2</sub> y alteración en las características de la permeabilidad de vasos, como la pérdida de la barrera por carga aniónica y una menor selectividad de carga.

La teoría más aceptada sobre la NPD señala que la hiperglucemia persistente, constituye un factor incluido en hipótesis metabólicas, incrementando la actividad de la vía de los polioles, con acumulación de sorbitol y fructosa en nervios, generando un daño causado por procesos aún desconocidos, lo anterior conlleva al decremento de la captación de mio - inositol e inhibición de la ATPasa de sodio - potasio, con lo cual se retiene potasio y ocurren edema, turgencia de la mielina, disyunción axoglial y degeneración nerviosa.

La patogenia de la NPD tiene como principal característica la conjugación de factores metabólicos como es la glucosilación de proteínas y lípidos, incremento de la actividad de la vía de los polioles y alteración funcional de la ATPasa de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, alteraciones hemodinámicas y estrés oxidativo. Factores vasculares de tipo hemorreológicos e isquémicos y otros factores como son el factor de crecimiento neural, factores genéticos, autoinmunidad y metabólicos.

### **Glucosilación de las proteínas y lípidos**

La formación de productos de glucosilación avanzada es un importante promotor de la aparición de complicaciones microvasculares. Este proceso no enzimático conduce a la asociación de azúcares reductores (glucosa, fructuosa o galactosa) con grupos

amino libres de proteínas, lípidos o ácidos nucleicos para formar de manera reversible productos como bases de shiff y ketamínicos o productos de amadori a través de la vía metabólica, con acumulación de productos de glucooxidación. Estos productos siguen reordenamiento químico y a través de reacciones de deshidratación, fragmentación y entrecruzamiento generan productos de glucosilación avanzada irreversibles que se depositan en tejidos periféricos, incluidos los sistemas nerviosos central y periférico. Muchas enfermedades como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, y la esclerosis lateral amiotrófica, son producidas por procesos similares. En el diabético luego de la formación de productos de glucosilación de avanzada, la mielina se modifica en este proceso y es identificada por macrófagos “carroñeros” que se unen a receptores específicos de productos de glucosilación avanzada, y esto parece provocar desmielinización segmentaria a través de la digestión de proteínas de mielina.

La glucosilación afecta también a proteínas del citoesqueleto axonal, como tubulina, neurofilamentos y actina, que una vez alteradas enlentecen la conducción axonal y produce atrofia y degeneración axonal. Otro ejemplo es la glucosilación en lámina, fenómeno que provoca pérdida de la capacidad de regeneración de fibras nerviosas.

### **La vía de los polioles y la ATPasa de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>**

La aldosa reductasa pertenece a una familia de enzimas reductoras de aldehídos, con una amplia especificidad de sustrato. En condiciones fisiológicas, la glucosa es convertida en glucosa - 6- fosfato por la enzima hexoquinasa. En presencia de un exceso de glucosa, se produce una saturación de la hexoquinasa, por lo cual la enzima aldosa

reductasa convierte la glucosa en sorbitol y posteriormente en fructosa, por acción de la sorbitol deshidrogenasa. El resultado final de la activación de esta vía como decíamos anteriormente, es la producción de sorbitol y fructosa, con depleción compensatoria de otros osmolitos como mio - inositol y taurina. La hiperglicemia y la acumulación del sorbitol intracelular producen depleción de mioinositol, los cuales son miembros de una familia de osmolitos orgánicos intracelulares, cuya concentración es regulada en respuesta al flujo osmótico extracelular. Estudios experimentales confirman que la exposición de células a un ambiente hiperosmolar, provoca un incremento significativo en el sorbitol intracelular y reduce la concentración de mioinositol. La depleción del mio - inositol está asociada con alteraciones del potencial redox celular y obedece a perturbaciones del metabolismo fosfoinositidico, responsable a su vez de la reducción concomitante de la actividad de la ATPasa de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  que explica en parte las alteraciones tempranas de velocidad de conducción nerviosa. Esto ocurre con la participación de un segundo mensajero, la proteinquinasa C.

La actividad deficiente de la ATPasa de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  se debe a la perturbación de la síntesis de óxido nítrico, pseudohipoxia o deficiencia de prostaciclina.

La asociación de estrés oxidativo con la vía de los polioles y su activación resulta de la deficiencia de NADPH, que es utilizado en la interconversión de glucosa en sorbitol y fructosa, y por tanto no puede estar disponible para su rol como cofactor en el reciclamiento de glutatión oxidado. Algo similar ocurre en la síntesis de óxido nítrico, por la deficiencia de sintetasa.

La pseudohipoxia es el incremento de la concentración de lactato, con respecto a

piruvato (lactato/piruvato mayor de 1) que es producido por la actividad de la enzima sorbitoldeshidrogenasa, la que forma parte de la vía de los polioles. El incremento del sorbitol daña los tejidos que necesitan insulina y en otros, cuyo contenido intracelular de glucosa es semejante al plasma (córnea, retina, nervios periféricos, glomérulo renal y cerebro).

### **Alteraciones hemodinámicas y estrés oxidativo**

Muchas teorías han sido propuestas para relacionar la vía metabólica de los polioles con la aparición de isquemia vascular, y ésto es posible a través del estrés oxidativo. Como se ha explicado, la acumulación de sorbitol se asocia a una variación del potencial redox intracelular que predispone la célula a daño por especies reactivas de oxígeno. Adicionalmente, la isquemia induce formación de especies reactivas de oxígeno, que a su vez exacerban la lesión, a través de un mayor estrés oxidativo.

### **Vasculares: hemorreológico e isquémicos**

La hiperglicemia mantenida provoca alteración reológica, que conlleva a aumento de la resistencia vascular endoneural, disminuyendo el flujo sanguíneo, produce oclusión de los vasos vasorum neuronal e hipoxia neural; además, en todos los diabéticos se ha demostrado incremento en la viscosidad plasmática y reducción en la deformidad eritrocitaria. Este aumento de la viscosidad plasmática producido por hiperadhesividad e hiperactividad de las plaquetas, provoca la aparición de engrosamiento de la membrana capilar y alteraciones del endotelio vascular, con aparición de isquemia.

Además hay incremento de agua dentro del nervio en el comienzo del metabolismo de

glucosa a sorbitol, lo que aumenta el volumen del nervio. Se produce también lentitud del flujo anterógrado de los componentes axoplásmáticos. Este componente transporta las lipoproteínas necesarias para mantener y reconstruir el nervio.

Como el nervio está edematoso, es comprimido en cada una de las regiones anatómicas por donde va su trayecto; esta presión externa crea un incremento de presión intraneural y lo lleva a decrecer el flujo sanguíneo y provoca isquemia del nervio. A la larga, esta presión aumentada lleva a desmielinización y disminución en el transporte de lipoproteínas para su reconstrucción.

Adicionalmente, el avance del producto de glucosilación final, reduce el deslizamiento normal del nervio periférico. La no sujeción no enzimática de la glucosa al colágeno dentro del nervio y en el epineuro son las bases de disminución de la elasticidad. La combinación del decrecimiento de la elasticidad, combinado con los requerimientos fisiológicos de alargarse y deslizarse a través de las articulaciones, incrementa el estrés y la tensión del nervio; en esas áreas y el incremento de la tensión a lo largo del nervio decrece el flujo sanguíneo dentro del nervio.

Por otra parte la circulación nerviosa periférica, está compuesta por un sistema intrínseco de microvasos, orientados longitudinalmente en los fascículos endoneurales y un sistema extrínseco, compuesto por arterias largas nutritivas, arteriolas, vénulas y vasos epineurales. Se ha señalado, que los capilares endoneurales presentan alteraciones en el diámetro y la distancia intercapilar. Además, los microvasos endoneurales exhiben duplicación e incremento de la membrana basal, con proliferación de las células endoteliales. Estas alteraciones originan disminución del

flujo y de la tensión de oxígeno en los microvasos, hallazgos comprobados en seres humanos y ratas diabéticas.

La disminución de la tensión de oxígeno endoneural del nervio sural, ha sido observada también en diabéticos con polineuropatía diabética. Otros argumentos sobre la patogénesis hipóxica de la polineuropatía diabética, provienen de estudios experimentales que demuestran una reducción de la velocidad de conducción nerviosa en presencia de un ambiente hipoxémico.

Incluso hay autores que han llegado a plantear que la diabetes es una enfermedad vascular, ya que los trastornos funcionales del páncreas son debidos a dificultades de irrigación de dicho órgano. La reducción de volumen circulante, está asociada con el incremento de la resistencia vascular, la disminución de PO<sub>2</sub> y perturbación de las características de la permeabilidad vascular

### **Otros factores**

Se han identificado alteraciones de factores de crecimiento, déficit de síntesis, transporte axonal y/o actividad del factor de crecimiento neural y de otros factores locales de crecimiento.

La polineuropatía diabética sensorial y autonómica, pudiera ser expresión de una disminución del tono neurotrópico a consecuencia de trastornos de la síntesis, secreción o respuesta de algunos factores neurotrópicos como el factor de crecimiento nervioso, imprescindibles para el desarrollo normal de neuronas y axones. Se ha demostrado que la respuesta neurotrópica en presencia de hiperglicemia crónica, muestra diversas alteraciones que afectan el funcionamiento neuroaxonal.

## Factores genéticos

Se ha observado que el genotipo del Apo E es un factor de riesgo de neuropatía diabética equivalente a quince años extra de diabetes. Los pacientes con los genotipos Apo E  $\frac{3}{4}$   $\frac{4}{4}$  tienen mayor posibilidad de padecer de neuropatía diabética en las extremidades inferiores. Algunos rasgos genéticos que pueden hacer que algunas personas sean más susceptibles a las enfermedades de los nervios que otras.

## Autoinmunidad

En ciertas investigaciones se han encontrado presencia de anticuerpos frente al tejido nervioso (anti - GAD y antigagliósidos). Se observa presencia de anticuerpos contra componentes de estructuras sensoriales y motoras. La microcirculación (hipoxia endoneural) es el factor patogénico predominante, especialmente en la mononeuropatía.

## Neuropatía diabética periférica (NPD)

La variedad de sus manifestaciones clínicas y de los cuadros de representación que reflejan la heterogénea interacción de diferentes factores etiológicos y patogénicos, obstaculiza la tarea

de agrupar los síndromes clínicos de NPD. Se mantiene vigente la clasificación que propuso P. K. Thomas por su simpleza y Andrew J.M. Boulton propuso clasificar la NPD de acuerdo con su historia natural. (*Tabla 29-1 y Tabla 29-2*).

En la NPD se reconocen tres grupos de síndromes mayores:

- La polineuropatía bilateral simétrica y distal.
- La mononeuropatía motora proximal.
- Las mononeuropatías focales y asimétricas.

La forma clínica de *neuropatía periférica distal* es la más común. En la mayoría de los casos existe un predominio sensorial con un componente motor y vegetativo de menor relevancia, que sólo suele ser importante en casos severos. Los síntomas por lo regular predominan en los miembros inferiores en formas de hormigueos, pinchazos, calambres, sensaciones quemantes o punzantes notables por la noche “signo de sábanas revueltas o de los pies inquietos”. La persona con diabetes suele tener la impresión que “camina sobre algodones” y puede herirse sin percibir la lesión.

**Tabla 29-1. Clasificación de la neuropatía diabética según P.K. Thomas**

Neuropatías diabéticas simétricas
Neuropatía diabética motora
Neuropatía diabética sensitiva
Neuropatía diabética autonómica
Neuropatías diabéticas focales
Lesiones de los pares craneales
Neuropatías focales: radicales y proximales
Amiografía diabética

Fuente: Thomas PK, Brown MJ. Diabetic Polineuropathy. En Dick PJ, Thomas PK, Asbury AK (eds.): diabetic neuropathy. Philadelphia, WB Saunders. 1987.

**Tabla 29-2. Clasificación de la neuropatía según A. Boulton**

<b>Neuropatías reversibles</b>
Aparecen en forma aguda, algunas coinciden con el diagnóstico de la diabetes y no se relacionan con la antigüedad ni a otras complicaciones de la enfermedad. Integra a las neuropatías motoras proximales y a las radiculopatías troncales. Se incluye a las neuropatías dolorosas difusas agudas, en especial con miembros inferiores, que se relacionan con el mal control glucémico y que mejoran con el tratamiento de la glucemia, en especial cuando se realiza con insulina.
<b>Neuropatías progresivas</b>
Constituyen las formas clínicas más frecuentes. Se vincula a la duración y a la presencia de otras complicaciones de la diabetes, en especial del tipo microvascular. Predominan los trastornos sensoriales y son comunes además las manifestaciones autonómicas. Su aparición es gradual y difícilmente se recupera en su totalidad. Incluye la neuropatía distal y simétrica y a las lesiones del sistema nervioso visceral.
<b>Parálisis</b>
Aunque no son específicas se observan con mayor frecuencia en las personas con diabetes. No se relacionan con la duración, ni con otras complicaciones de la enfermedad. Se incluye a las parálisis de los pares craneales.

Fuente: Boulton AJ. Treatment of Symptomatic Diabetic Neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003; 19 suppl 1:s 16-21.

Las manifestaciones más comunes son las denominadas de calcetín o bota y las molestias ascienden por los miembros inferiores, en la medida que evoluciona la complicación, en las extremidades superiores suele presentarse en forma de guante y puede percibirse en los nervios intercostales.

El síntoma más notable es la presencia de dolor y puede describirse de diferentes maneras: quemante, fulgurante (choques eléctricos) o lancinante (pinchazos profundos). Esta sensación aumenta durante el reposo y se alivia con las actividades. Las personas con NPD reportan que el roce de las ropas suele generar sensación desagradable, debido a la alteración en la percepción de la piel, ésta sensación va acompañada de calambres y de parestesias. Los cuadros severos conllevan hiporexia (apetito reducido), un importante adelgazamiento, depresión y deterioro del estado general del paciente.

Mediante la inspección se puede observar si la piel ha tenido alguna alteración trófica y en las faneras (oligotricosis, piel fina y

desvitalizada con uñas gruesas y rugosas) hipotrofia muscular (interóseos y lubricantes) y deformidades osteoarticulares con cambios arquitectónicos en la estructura del pie, que modifican las líneas de apoyo que favorecen la aparición de hiperqueratosis y fisuras principalmente cuando existen los llamados “dedos en martillo” y en la zona plantar.

En las situaciones de gran severidad de falta de sensibilidad a los traumas y a los microtraumas, se pueden generar lesiones que son casi típicas de la diabetes como el mal perforante plantar o la neuroosteootropatía de Charcot. El 7.8% de los pacientes con NPD distal y simétrica desarrollan anualmente lesiones en los pies y la afectación grave principalmente de las fibras largas, puede terminar en el cuadro que se conoce como “pseudo tabes diabética” es por ello que se propone la exploración de pies con frecuencia y realizar un examen completo al menos una vez al año.

Una forma efectiva para evaluar la sensibilidad táctil es por medio del filamento

de Semmens-Weistein de 10 g. realizando maniobras simples de contacto principalmente en 3 o 4 puntos en la planta del antepié (dedo gordo y a la altura de las cabezas del primero, tercero y quinto metatarsiano). De la misma manera la sensibilidad con el alfiler, la térmica con tubos de ensayo con agua fría y caliente, y la vibratoria con el diapasón de 128 Hz/segundo (la alteración en la vibración suele ser la manifestación que se detecta).

La evolución de la enfermedad es insidiosa y lenta y el compromiso motor es tardío. Se observa la hipotrofia de los grupos musculares y disminuyen o están abolidos los reflejos tendinosos de los miembros inferiores, con mayor frecuencia el aquileo. Para determinar la fuerza muscular es necesario realizar pruebas que indican si existe alguna disminución muscular, estos ejercicios son: levantarse de cuclillas, pararse en los talones y en las puntas de los pies y maniobras de empuje y contrarresistencia.

Otra forma de clasificar a la NPD está enfocada hacia los signos, síntomas y el déficit del sistema nervioso debido a las fibras nerviosas afectadas. Esta clasificación propone que las neuropatías pueden ser sensoriales o motoras y afectar predominantemente a las fibras finas o gruesas. El daño de las fibras finas puede anteceder (no siempre) al de las fibras gruesas y se manifiesta principalmente en las extremidades pélvicas con dolor e hiperalgesia, a lo que siguen pérdida de sensibilidad térmica y disminución del tacto leve y sensación de pinchazos. Cuando surge el dolor la velocidad de conducción nerviosa suele ser normal con tendencias hacia el decremento. El daño en las fibras gruesas se presenta con la pérdida parcial de los sentidos de vibración y posición;

debilidad, hipotrofia muscular e hiporreflexia tendinosa, es necesario aclarar que todos los casos de NPD periférica de origen diabético son de tipo mixto, lo que quiere decir que el ataque es en los dos tipos de fibras.

La neuropatía diabética focal y multifocal prevalece en las personas mayores de 50 años con diabetes de larga evolución y presenta buen pronóstico. Los cuadros más frecuentes corresponden a la afectación de los pares craneanos y a la neuropatía troncal. Se debe descartar una neuropatía de otra etiología como alcoholismo, vasculitis, necrotizante, lepra o sarcoidosis, SIDA, etc. Cuando existe daño en los pares craneanos se presenta la parálisis oculomotora y la oftalmoplejía. Clínicamente suelen tener rápida aparición, luego de dolores o molestias previas en la zona orbitaria durante este proceso se activan las fibras sensitivas del III par en el seno cavernoso, también se presentan cefaleas en forma de parálisis completa o parcial con ptosis palpebral, aunque con conservación de reflejo pupilar. Es común la afectación del III par craneal: motor ocular común y del IV par: patético. En general la recuperación es espontánea y total y se requiere de un buen control metabólico.

La neuropatía o radiculopatía tóraco abdominal tiene un inicio con dolores quemantes, por lo regular unilateral y más intenso por las noches, a nivel de metámeras de tórax o en la zona lumbar. Hay hipersensibilidad de la piel para el dolor y disestesias. Cuando afecta metámeras del abdomen se presentan hipotonía muscular. Los cuadros intensos también suelen presentar caquexia neuropática diabética de recuperación lenta. Son necesarios el control metabólico y el manejo del dolor.



## **Estudios complementarios para el diagnóstico de NPD**

Los materiales para realizar las exploraciones de la NPD son fáciles y sencillos de conseguir como son, un trazo de algodón para la sensibilidad, el filamento de 10 g., el diapason de 128 Hz y el martillo. Estos instrumentos son eficaces además de existir otros métodos para evaluar la presencia, la severidad y la evolución de la NPD.

A partir de los exámenes electrofisiológicos o de conducción nerviosa, se puede investigar la respuesta de los nervios y músculos ante la estimulación eléctrica, este examen evalúa la amplitud o magnitud de la respuesta, la latencia (el tiempo entre el estímulo y la respuesta generada) y la velocidad de la conducción a lo largo de la propagación del nervio (establece la velocidad saltatoria de la propagación nerviosa de las fibras largas mielinizadas).

Las pruebas psico - fisiológicas que evalúan objetivamente la percepción de fibras sensoriales para el diagnóstico y el seguimiento. Por ejemplo usando el biotensómetro se puede evaluar el umbral de percepción de vibraciones y también de sensación térmica cuantitativa.

Otra forma de evaluar es por medio de exámenes de fuerza y pruebas dinamométricas. En algunas oportunidades se utilizan estudios de imágenes de sistema óseo, ecografía o resonancia magnética.

## **Neuropatía autonómica diabética (NAD)**

La neuropatía diabética autonómica (NAD) es el daño al sistema nervioso autónomo causado por la diabetes o por las alteraciones de la pre - diabetes después de la exclusión de algún otro trastorno, la NAD afecta las funciones de los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, urogenital y sudomotor.

La NAD es el ataque del sistema nervioso

autónomo que puede presentarse al año de diagnóstico y puede afectar cualquier órgano o sistema corporal. En el momento del diagnóstico se pueden identificar anomalías en las funciones del aparato cardiovascular o vías gastrointestinales, sin embargo las manifestaciones no son fácilmente detectables a menos de que la persona con diabetes se someta a una investigación clínica. Entre los signos y síntomas se observan la taquicardia en reposo con intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, alteraciones en la sudoración y de la regulación de la irrigación de la piel, inadvertencia de los síntomas de hipoglucemia, retraso del vaciamiento gástrico, alteraciones como diarrea y estreñimiento, atonía vesical e incompetencia sexual en varones.

El sistema nervioso autonómico inerva en forma eferente al musculo liso, a las vísceras huecas, tejidos exocrinos y endócrinos, y participa del sensorio visceral de allí que sus lesiones generen modificaciones motoras, sensoriales y reflejas que repercuten sobre la funcionalidad de diferentes órganos y sobre respuestas neuroendocrinas a determinados estímulos. Los sistemas parasimpático y simpático se encuentran relacionados en la mayoría de los casos. La fibra nerviosa autonómica es predominantemente desmielinizada, más sensible a la noxa metabólica y puede dañarse en forma temprana por la diabetes.

La NAD aumenta conforme a la edad de la persona y al tiempo de evolución de la enfermedad, en el género femenino se relaciona con el peso corporal y como es oligosintomática, en la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza mediante estudios complementarios. Las primeras manifestaciones de la NAD son la hipotensión postural y la incompetencia sexual aunque otras manifestaciones pueden

ser las arritmias cardiacas, infarto silente al miocardio, la gastroparesia y la diarrea diabética.

La neuropatía diabética autonómica cardiaca (CAN por sus siglas en inglés Cardiovascular Autonomic Neuropathy) es definida como el daño al sistema cardiovascular debido a los cambios estructurales del sistema nervioso autonómico, los factores que intervienen en la prevalencia de la CAN son la edad del paciente, el tiempo de diagnóstico de la enfermedad, el control glucémico, presencia de neuropatía y retinopatía, presión sanguínea, obesidad, habito de fumar y altos niveles de triacilglicéridos. Se caracteriza por anomalías de la frecuencia cardiaca, hipotensión postural, y por falta de dolor en el curso de un infarto, además de producir baja tolerancia al ejercicio y presentar un mayor riesgo quirúrgico y anestésico. Se asocia a una menor sobrevida postinfarto.

La prueba por excelencia para detectar la CAN es la prueba de reflejo cardiovascular, esta prueba presenta una buena sensibilidad, especificidad, reproductibilidad además de no ser invasivo, seguro, estandarizado y fácil de realizar. La maniobra de Valsava no debe de ser realizada en pacientes con retinopatía

diabética proliferativa. Los métodos para evaluar la denervación se basan en estudios de estímulos de los reflejos que Ewing enmarcó en una batería de 5 pruebas, 3 evalúan la respuesta parasimpática, con valoración del espacio R - R del ECG bajo respiración profunda (6 ritmos respiratorios por minuto), la maniobra de Valsava (expiración forzada con la glotis cerrada) y el cambio de decúbito supino a la postura de pie, las otras 2 son maniobras para el sistema simpático y comprenden la medición de la presión arterial con los cambios de posición (caída ante la modificación postural) y la prueba de presión sobre un “hand grip” (resorte calibrado cuyo apretón tiene que provocar la elevación de la presión arterial).

El infarto indoloro suele presentarse en el 20% de las personas con diabetes y suelen descubrir sus fallas cardiacas en un examen de rutina o por estudios a una descompensación metabólica. Se ha descubierto la prolongación del tiempo entre el comienzo de la isquemia miocárdica y la percepción de dolor. La afectación del plexo subepicárdico puede explicar la falta de dolor, debido a la falta de transmisión del impulso. (Tabla 29-3).

**Tabla 29-3. Interpretación de los resultados de las pruebas cardiovasculares de acuerdo con Ewing.**

	Pruebas cardiovasculares		
	Normal	Dudosa	Anormal
<b>Maniobra de Valsava</b>	1.21 o más	-----	1.20 o menos
<b>Respiración profunda</b>	15 latidos o más	11 a 14 latidos	10 latidos o menos
<b>Cambio de decúbito</b>	1.04 o mayor	1.01 a 1.03	1.00 o menor
<b>Hipotensión postural</b>	10 mmHg	10 a 29 mmHg	30 mmHg o más
<b>Hand-Grip</b>	15 mmHg o más	11 a 14 mmHg	10 mmHg o menos

Fuente: Ewing DJ, Boland O, Neilson JM, Nuñez R, Jadzinsky M, Fox D, Rapaport M. Autonomic Neuropathy QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. Histologic evidence of their relationship. Diabetes 1977;26:1147-1158.

La neuropatía autonómica gastrointestinal a menudo es asintomática, aunque algunas veces el paciente suele presentar diarrea con incontinencia fecal o constipación pertinaz, disfagia, náuseas y vómitos, distensión o dolor abdominal, malabsorción, en cuanto a la disfunción esofágica suele ser difícil su detección, pero se observan constantes reflujos, situación que debe ser estudiada por medio de una endoscopía de esófago.

El compromiso gástrico generado por la NAD suele ser funcional en sus estadios iniciales, pero dado el tiempo puede generar gastroparesis. En casos somáticos suele presentarse en forma de náuseas y dispepsia, sensación de saciedad temprana y finalmente distensión y dolor abdominal. Se suele presentar el signo del “chapoteo” o “bazuqueo” gástrico y en los pacientes que controlan su glucemia con fármacos (agentes orales o insulina) se puede acentuar la hipoglucemia postprandial, pues los alimentos al llegar al estómago no son absorbidos y en cambio los agentes hipoglucemiantes continúan con su función.

La diarrea diabética se presenta en forma de deposiciones nocturnas y/o postprandiales, en general con incontinencia anal, precedida por borborigmos sin dolor, y las heces son voluminosas, acuosas y malolientes. El diagnóstico es por descarte de enfermedad celiaca u otras causas de diarrea crónica, se vincula que 25% de las personas con diabetes tienen constipación, que se vincula a la enfermedad.

La alteración en la sudoración se caracteriza clínicamente por anhidrosis por debajo del ombligo, que se acompaña de hiperhidrosis e incluso crisis de sudor y enrojecimiento de la parte superior del cuerpo que aparecen por calor ambiente, en situaciones bochornosas luego de comer o durante el sueño. Suele confundirse

con la hipoglucemia debido a que los pacientes refieren mojar almohadas o cobijas. Se interpreta como un mecanismo compensatorio reflejo de respuesta, con pérdida de calor ante la anhidrosis de la porción inferior del cuerpo. La falta de sudoración en miembros inferiores se asocia con la ulceración de los pies.

Las alteraciones vegetativas del aparato genitourinario son frecuentes en las personas con NAD, la calidad de vida de estas personas se ve amenazada por diferentes manifestaciones en la vejiga neurogénica y en la disfunción sexual tanto masculina como femenina. La vejiga neurogénica es la alteración de la función de la órgano causada por la poca sensibilidad al momento de que la vejiga aumenta de volumen con incapacidad muscular para la evacuación (poca sensibilidad a la distensión del músculo detrusor), quedando residuos postmicciones que favorece la aparición de infecciones urinarias. Las personas con diabetes orinan en menor frecuencia, pero evacuan con mayor volumen cada vez. Se realiza el diagnóstico si la primera micción matinal supera los 400 cc. Algunos pacientes orinan “por rebosamiento”. El gran volumen de la vejiga se palpa como “globo vesical” en el hipogastrio.

La diabetes es una de las principales causas de incompetencia sexual en los hombres y representa una evidencia temprana de la NAD, que se manifiesta con la alteración de la erección y/o eyaculación. La incompetencia eréctil es la incapacidad para lograr o sostener una rigidez peneana adecuada para una relación coital. El 50% de las personas masculinas con diabetes que presentan un curso de evolución de la enfermedad de más de 20 años, presentan algún grado de incompetencia eréctil, sea ausencia, insuficiencia o claudicación de la erección. Esta condición puede empeorar si se presenta descontrol metabólico, trastornos

nutricionales, enfermedad vascular, desordenes endócrinos, factores psicogénicos e incluso por algunos fármacos. En algunos casos esta condición se presenta con eyaculación retrógrada (el semen se expulsa hacia la vejiga y se detectan espermatozoides en la orina). Este problema suele asociarse con una vejiga neurógena (comparten la inervación) o asociarse con otros problemas como la ausencia de los reflejos bulbocavernosos y cremasteriano, junto con la disminución o pérdida de la sensación vibratoria. Es de alta utilidad la realización de potenciales evocados somatosensitivos dorsales y la biotensión peneana, la prueba de la tumescencia peneana detecta en forma objetiva la existencia de erecciones durante el sueño. La conservación de la erección orienta hacia la etiología psicógena y viceversa, su ausencia sugiere una causa orgánica de la incompetencia eréctil. Es de gran empleo el uso del sildenafil para el diagnóstico diferencial. También es de gran ayuda conocer los hábitos nocivos de la persona con diabetes como fumar, beber alcohol, drogas, conductas sexuales, ya que estas variables pueden impactar en la calidad de la erección.

En las mujeres con diabetes el efecto de la NAD ha recibido escasa atención y se considera que las alteraciones sexuales de la mujer con diabetes tienen una causa psicógena y no orgánicas. La disfunción sexual femenina vinculada con la NAD se presenta con la disminución o ausencia de la lubricación vaginal y la dispareunia (dolor al momento de coito), principalmente en las mujeres premenopáusicas, si se presenta con vejiga neurogénica sugiere que la dispareunia es de origen orgánico, se continúa investigando para realizar diagnósticos certeros sobre esta condición.

Otra manifestación de la NAD es la neu-

ropatía de Charcot, que se caracteriza por un cuadro severo que favorece la destrucción ósea y articular principalmente de las articulaciones del metatarso tarsiana, metatarso falángica y tibio astragalina. A veces en forma de un traumatismo mínimo inadvertido y otras de forma espontánea, la piel del pie se pone eritematosa, caliente y turgente acompañada o no de dolor. Debajo de la zona identificada comienza la destrucción osteoarticular y en corto tiempo se inician deformidades con fracturas y luxaciones que dan al pie un aspecto cúbico propio de esa patología. De manera temprana el centellograma óseo del pie puede mostrar una imagen “caliente” en las áreas donde se inician las lesiones activas. El estudio radiológico revela osteoporosis difusa, osteólisis, destrucción, fracturas espontáneas, telescopaje de falanges o de los huesos del tarso, luxaciones y subluxaciones y en ocasiones signos de osteomielitis.

### **Tratamiento de la neuropatía diabética**

El tratamiento de la neuropatía diabética puede dividirse en medidas generales y específicas, en cuanto a las específicas se incluye el control de la diabetes y farmacoterapias orientadas a la causa del conjunto de síntomas. Las medidas generales comprenden las de tipo sintomático, paliativo y de apoyos orientados al conjunto de manifestaciones que surgen:

- Mejoría del control metabólico,
- Terapéuticas etiológicas,
- Terapéuticas neurotróficas,
- Tratamiento sintomático (control del dolor).

### **Mejoría del control metabólico**

Se acepta que la hiperglucemia influye en el génesis de las lesiones neurológicas y se ha corroborado que el control estricto de

la glucemia mejora el estado general de la persona con diabetes, retardando la aparición de las complicaciones casadas por la NPD. Los resultados del DCCT multicéntrico han indicado, que después de descartar a las personas con la neuropatía sintomática el control riguroso de la diabetes disminuye 38 a 59% la prevalencia de indicadores sintomáticos, electrofisiológicos y del sistema autónomo de la neuropatía.

### **Terapéuticas etiológicas**

Entre los antioxidantes el único que se utiliza es el ácido lipóico, un poderoso secuestrante lipofílico de radicales libres, con efectos diversos sobre factores etiopatogénicos de la NPD. Es eficaz en la neuropatía periférica y autónoma cardíaca e incluso como terapéutica sintomática en la administración oral (600 a 1800 mg diarios) o por vía intravenosa.

### **Tratamiento neurotrófico**

El buen control metabólico de la diabetes y el ácido lipóico tienen acción neurotrófica. Se encuentran en desarrollo tecnologías recombinantes, aunque aún no se han adquirido resultados satisfactorios.

### **Tratamiento sintomático (control del dolor)**

El control del dolor en personas con NPD es uno de los problemas más frecuentes y frustrantes de las personas con diabetes, a menudo se presenta depresión que al parecer no depende de la intensidad de la NPD, sino que está focalizado hacia la sensación de desesperanza e inermidad. También se presentan episodios de debilidad que a veces no depende de la NPD sino de una sensación de desesperanza. El control farmacológico ha demostrado disminución del 50% de los

síntomas así mismo con el uso de placebos, cabe señalar que el médico o el educador en diabetes, deben de poseer habilidades como la empatía, la compasión y la comprensión hacia las personas con diabetes ya que estas conductas influyen positivamente sobre la esperanza de las personas con diabetes. Puede ser útil el uso de prendas ajustadas con el fin de disminuir el movimiento de los folículos pilosos.

Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina) son eficaces en el tratamiento, sus efectos colaterales pueden ser transitorios como la sequedad en mucosas y somnolencia. La amitriptilina no se debe usar con paciente con NAD cardíaca, ya que prolonga el segmento QT y mejor se ha incorporado el uso de antidepresivos como la duloxetina y venlafaxina.

Son eficaces los antiarrítmicos como el mexitilene y la infusión de lidocaína por vía intravenosa, pero su aplicación requiere de cuidados particulares al momento de su administración

### **Neuropatía autónoma diabética**

Las alteraciones en la motilidad del esófago y en la gastroparesia es necesario el uso de procinéticos, como la metoclopramida y la domperidona. La eritromicina que actúa como antagonista del receptor mitilina que favorece a la evacuación gástrica y se puede emplear por vía parental.

En la diarrea diabética se utilizan antibióticos como la ciprofloxacina u otras medicinas como loperamida, metronidazol, colestestiramina o clonidina.

En la hipotensión ortostática se emplean técnicas mecánicas, como la elevación de la cabecera unos 10 o 15 cm., con lo cual se reduce la presión sobre la arteria renal y mejora el aumento de secreción de renina con



mayor volumen sanguíneo. Así mismo evitar cambios bruscos de posición y emplear medias elásticas en los miembros inferiores o de fajas que cubran hasta la zona costal. Se recomienda el uso de efedrina y de no ser eficaz sustituir por el uso de fludrocortisona.

El tratamiento para la vejiga neurogénica se centra en mejorar la dinámica vesical y evitar el residuo postmiccional y las infecciones urinarias. Se usan fármacos como el Betanecol (para evacuar) o bloqueantes  $\alpha$  como doxazosin que es un relajante del cuello vesical interno. Sin embargo es necesario drenar el contenido con maniobras compresivas del hipogastrio y/o la colocación de un catéter tomando en cuenta los riesgos que implica esta maniobra quirúrgica.

Para los casos de incompetencia eréctil es de vital importancia la supresión de las sustancias nocivas para la salud como el consumo de alcohol, tabaco u otras drogas que afectan la erección. En el 60% de los hombres con diabetes actúan los fármacos erectogénicos orales como son sildenafil, tadalafino y bardenafilo. Se utiliza menos la fentolamina y la apomorfina. En casos de eyaculación retrógrada se ha utilizado la pseudoefedrina como simpaticomimético. En cuanto a la disfunción sexual en las mujeres se utilizan cremas y lubricantes para que disminuya la dispareunia.

En caso de úlceras neuropáticas (las cuales son de alto cuidado, ya que representan el máximo peligro de pérdida de extremidades en las personas con diabetes) es de suma importancia el chequeo riguroso y regular de los pies, así como la higiene de los mismos. Este tema se ahonda en capítulos de este libro.

## Conclusiones

La NPD es la afección más común en las personas con diabetes, afectando al 50% de las personas que presentan esta patología. A menudo genera notables complicaciones como polineuropatías dolorosas, úlceras neuropáticas y en algunos casos la muerte producida por la neuropatía del sistema autónomo. En sus primeros estadios la NPD es difícil de diagnosticar debido a la poca manifestación de sus síntomas, por eso es necesaria la exploración detallada de las funciones del sistema nervioso en las personas que tienen diabetes. Este capítulo ha propuesto diversos métodos para el diagnóstico ante las primeras manifestaciones de las complicaciones que genera la NPD. Es de suma importancia el control metabólico y el control glucémico en todas las personas que tienen diabetes, ya que de ello depende la presencia a temprana edad de las complicaciones que trae consigo la NPD y otras complicaciones crónicas. Aunado a lo anterior el control glucémico aminora el daño en diferentes estructuras, impactando en la calidad de vida del paciente, siendo hasta la fecha el mejor método para tratar la NPD.

Hasta el momento no existe un medicamento capaz de revertir la NPD, es importante que la persona con diabetes que presenta neuropatía en cualquiera de sus modalidades, sigan un tratamiento que regule los molestos síntomas, mejore su calidad de vida y muestre un óptimo control de la glucemia.



## Bibliografía

- American Academy of Neurology. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **1996**; 46, 873–880.
- Archer, A.G.; Watkins, P.J.; Thomas, P.K.; Sharma, A.K.; Payan, J. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **1983**; 46, 491.
- Boulton, A.J.; Gries, F.A.; Jervell, J.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* **1998**; 15, 508–514.
- Boulton, A.J. Treatment of Symptomatic Diabetic Neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* **2003**; 19, 16-21.
- Brown, M.J.; Asbury, A.K. Diabetic neuropathy. *Ann Neurol* **1984**; 15, 2.
- Cabezas-Cerrato, J. The prevalence of diabetic neuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetol* **1998**; 41, 1263-1269.
- Dyck, P.J.; Katz, K.M.; Karnes, J.L.; Litchy, W.J.; Klein, R.; Pach, J.M.; Wilson, D.M.; O'Brien, P.C.; Melton, L.J.; Service, F.J. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurol* **1993**; 43, 817-824.
- Faerman, I.; Faccio, E.; Milei, J.; Nuñez, R.; Jadzinsky, M.; Fox, D.; Rapaport, M. Autonomic Neuropathy and Painless Myocardial Infarction in Diabetic Patients: Histologic evidence of their relationship. *Diabetes* **1977**, 26, 1147-1158.
- Gaede, P.; Vedel, P.; Parving, H.H.; Pedersen, O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* **1999**, 353, 617–622.
- Gagliandi, A.R.T. Neuropatía diabética periférica. *J Vasc Br* **2003**; 2, 67-74.
- Gazzaruso, C.; Giordanetti, S.; De Amici, E.; Bertone, G.; Falcone, C.; Geroldi, D.; Fratino, P.; Solerte, S.B.; Garzaniti, A. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* **2004**, 110, 22–26.
- Greene, D.A.; Pfeifer, M.A. Diabetic neuropathy. In: *Diabetes mellitus: management and complications*. 3a. ed.; Olefsky JM, Sherwin RS, Eds.; New York: Churchill Livingstone, USA, 1985, 223.
- Hamdan, F.B.; Al-Matubsi, H.Y. Assessment of erectile dysfunction in diabetic patients. *Int J Androl* **2009**, 32, 176–185.
- Hernández, C.M.; Landrian, B.; Alegret, R.; Tejidor, J. Vasculopatía periférica en el diabético. Su importancia con la retinopatía. Importancia de los factores de riesgo. *Angiología* **1994**; 3, 112-17.
- Hernández, C.M.; Tejidor, J.; Segura, R.; Pila, R. Vasculopatía diabética, su relación con uso de hipoglicemiantes, tiempo de evolución y edad de los pacientes. *Angiología* **1991**; 6, 235-240.
- Low, P.A.; Benrud-Larson, L.M.; Sletten, D.M.; Opfer-Gehrking, T.L.; Weigand, S.D.; O'Brien, P.C.; Suarez, G.A.; Dyck, P.J. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population- based study. *Diabetes Care* **2004**, 27, 2942–2947.
- Martínez-Conde, A.; Paredes, C.; Zacarías, R.

- Neuropatía diabética. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* **2002**; 5, 7-23.
- Pfeifer, M.A.; Weinberg, C.R.; Cook, D.L.; Reenan, A.; Jeffrey, B.H.; Ensinnck, J.W.; Porte, D. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetes subjects. *Diabetes Care*. **1984**, 7, 447.
- Pop-Busui, R.; Low, P.A.; Waberski, B.H.; Martin, C.L.; Albers, J.W.; Feldman, E.L.; Sommer, C.; Cleary, P.A.; Lachin, J.M.; Herman, W.H.; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* **2009**, 119, 2886–2893.
- Romero, J.C.; Licea, M.E. Patogénesis de la polineuropatía diabética. *Rev Cubana Endocrinol* **1996**, 7, 1-7.
- Said, G. Diabetic neuropathy: an update. *J Neurol* **1996**, 243, 431-440.
- Tentolouris, N.; Marinou, K.; Kokotis, P.; Karanti, A.; Diakoumopoulou, E.; Katsilambros, N. Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. *Diabet Med* **2009**, 26, 302–305.
- Tesfaye, S.; Stevens, L.K.; Stephenson, J.M.; Fuller, J.H.; Plater, M.; Ionescu-Tirgoviste, C.; Nuber, A.; Pozza, G.; Ward, J.D. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* **1996**, 39, 1377-1384.
- Thomas, P.K.; Eliasson, S.G. *Diabetic neuropathy*, Peripheral Neuropathy, 2da ed.; Dyck P.J., Thomas P.K., Lambert E.H., Bunge R. Eds.; W.B. Saunders: Philadelphia, USA, 1984, pp. 1773-1810.
- Valensi, P.; Parie's, J.; Attali, J.R. French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications—the french multicenter study. *Metabolism* **2003**; 52, 815–820.
- Vinik, A.I.; Holland, M.T.; LeBeau, J.M.; LeBeau, J.M., Liuzzi, F.J.; Stansberry, K.B., Colen, L.B. Diabetic Neuropathies. *Diabetes care* **1992**; 15, 1926-1975.
- Vinik, A.I.; Ziegler, D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* **2007**, 115, 387–397.
- Ward, J.D. Improving prognosis in type 2 diabetes. Diabetic neuropathy is in trouble. *Diabetes Care*, **1999**, 22, 84-88.
- Witte, D.R.; Tesfaye, S.; Chaturvedi, N.; Eaton, S.E.; Kempler, P.; Fuller, J.H. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* **2005**, 48, 164–171.
- Young, M.J.; Boulton, A.J.; McLeod, A.F.; Williams, D.R.; Sonksen, P.H. A multicenter study of prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* **1993**, 36, 150-154.



---

## Aspectos fisiopatológicos de la vejiga neurogénica en el paciente con diabetes

---

Sotero RAMÍREZ GARCÍA  
José GUTIÉRREZ SALINAS  
Norma Rebeca NÚÑEZ RAMOS  
Pilar Hazel CARRANZA CASTRO  
Liliana GARCÍA ORTIZ  
Sergio HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

**L**A DIABETES es un desorden metabólico provocado por la deficiencia absoluta o relativa de insulina siendo una enfermedad que presenta múltiples y serias complicaciones a corto y largo plazo. Las complicaciones del tracto urinario inferior son quizá las más frecuentes que se presentan en los pacientes diabéticos. De estas complicaciones, la cistopatía diabética o también llamada vejiga neurogénica del diabético, es la más frecuente tanto en mujeres como en hombres.

La vejiga neurogénica de pacientes con diabetes es una disfunción caracterizada por problemas de micción, en donde existe un problema de llenado y vaciado de la vejiga lo que resulta en una incontinencia. Evidencias clínicas y experimentales recientes señalan que en las fases iniciales de la diabetes, existe una fase temprana de daño a la vejiga caracterizada por una fase compensatoria funcional y en la

fase tardía provoca una descompensación de la función vesical.

Esta teoría temporal de daño vesical ha identificado el papel que juegan diversos mecanismos de daño, como son la poliuria por hiperglucemia que deriva en estrés oxidativo, así como la neuropatía agregada. Todo ello produce la descompensación del aparato contráctil de la vejiga dando origen a las manifestaciones clínicas y funcionales de la disfunción de la vejiga en el diabético.

### Introducción

La función del tracto urinario inferior consiste en la acumulación de orina (en la vejiga) y la salida de ésta a través de la uretra, para ser depositada fuera del cuerpo. Este proceso aparentemente simple es regulado de forma

muy precisa por sistemas de control localizados en el cerebro y en la médula espinal, los cuales actúan en concordancia para regular a la vejiga urinaria (principal actor del proceso de la micción) y su vaciamiento. De esta forma, cualquier alteración del sistema nervioso (incluyendo alteraciones en los nervios periféricos en S2 - S4 y el nervio hipogástrico en T10 y L1) que controle la función de los componentes del tracto urinario inferior, puede resultar en una disfunción neurogénica de los mismos. Dependiendo de la extensión y localización del daño, será el tipo de alteración de la función del tracto urinario inferior, el cual puede ser sintomático o asintomático, sin embargo, cualquier tipo de alteración puede desencadenar a largo plazo una serie de complicaciones que pueden desembocar en una alteración renal por lo que se debe detectar a tiempo cualquier tipo de alteración y determinar si el paciente presenta un bajo o alto riesgo para desarrollar algún tipo de complicación. Actualmente se reconoce que un aumento de la presión de almacenamiento de la vejiga, ya sea sola o en combinación con la presencia del reflujo vesicoureteral, es el mayor factor de riesgo para desarrollar daño renal.

La elevación sostenida en la presión de la vejiga por retención de orina, es principalmente debida a la combinación de alteraciones en la actividad del esfínter urinario y del detrusor durante la fase de almacenamiento (por una hiperactividad o disminución de su sensibilidad), combinado con la presencia de una dissinergia esfínter/detrusor. La presencia de estos dos factores es patognomónico de la existencia de una enfermedad que tiene como base un problema neural, la cual puede estar afectando centros de control en el sistema nervioso central, en médula espinal, los nervios periféricos o los centros terminales en vejiga y esfínteres.

La disfunción neurológica del tracto urinario inferior puede ser causada por un sin fin de enfermedades locales o patologías generales, que afecten al sistema nervioso que controla la función del tracto urinario inferior. El tipo de alteración dependerá de la localización y extensión de la lesión neurológica así como del tipo de patología de base. Al respecto de este último punto, la neuropatía periférica secundaria a diabetes es una de las principales causas de la llamada vejiga neurogénica la cual, es un padecimiento que se desarrolla en forma subclínica por muchos años antes de que sea detectada por lo que generalmente se establece un tratamiento en forma tardía.

En la actualidad no se tienen cifras exactas de en qué momento se desarrolla la neuropatía periférica en los diabéticos y mucho menos, cuando desarrollan una vejiga neurogénica; sin embargo, se considera en forma general que cerca del 50% de los pacientes con diabetes tipo 1 o 2 desarrollan algún tipo de neuropatía somática, y que el 43 - 87% de ellos desarrollarán algún tipo de “cistopatía diabética”, sobre todo si son insulino-dependientes, mientras que cerca del 25% de ellos desarrollarán este tipo de afecciones cuando son afectados de diabetes tipo 2 y que están tomando hipoglucemiantes orales.

### **Definición de vejiga neurogénica**

Los nervios llevan mensajes desde la vejiga hacia el cerebro y emiten señales cuando la vejiga está llena. El cerebro responde al emitir señales hacia los músculos de la vejiga para que se contraigan o se relajen. La vejiga neurogénica o neurógena es un trastorno en el cual los nervios que transmiten estos mensajes funcionan mal, por lo que esta insuficiencia interfiere con el control de la vejiga y con su capacidad para actuar como un reservorio para orina.

La función inadecuada de los nervios que inervan a la vejiga puede dar por resultado una vejiga flácida y distendida que constantemente deja salir pequeñas cantidades de orina (vejiga neurogénica hipotónica). En otros individuos, los nervios que controlan el músculo detrusor generan un vaciamiento involuntariamente (vejiga neurogénica espástica). Por otro lado, a veces los músculos de la vejiga no reciben el mensaje de que es hora de contraerse, de modo que la vejiga permanece llena. En esas circunstancias, la vejiga se distiende demasiado y la orina puede regresar hacia los riñones, lo que causa presión excesiva con daño de los tejidos del riñón; por otro lado, la orina estancada que permanece en la vejiga durante periodos prolongados es susceptible a infección.

Los síntomas que surgen por una vejiga neurogénica dependen de la función de los nervios afectados. Tal como se mencionó en párrafos anteriores, la función inadecuada de los nervios que inervan la vejiga puede originarse como consecuencia de una patología de base que afecte al sistema nervioso, tal como lo es la diabetes.

La diabetes se puede definir como un trastorno crónico en donde existe una insuficiencia absoluta o relativa de insulina o bien una insensibilidad o resistencia a su acción metabólica por parte de los tejidos diana. Esta patología trae como consecuencia un mal funcionamiento de todos los tejidos de la economía, con especial atención a las afecciones sobre el sistema nervioso (principalmente periférico y autónomo) dando como resultado un proceso conocido como neuropatía diabética que puede afectar cualquier parte del sistema nervioso con excepción probablemente del encéfalo. No se conocen con exactitud los mecanismos etiopatogénicos de la neuropatía diabética, sin

embargo, el uso de modelos experimentales y estudios en humanos han señalado que los casos afectados con diabetes tipo 1 o 2, presentan una disminución del tamaño de las fibras nerviosas así como cambios paranodales y alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa (principalmente motora). Además, se ha descrito que puede existir un proceso de desmielinización segmentaria y degeneración Walleriana con negligente pérdida axonal.

Bajo el término neuropatía diabética se incluye un grupo diverso de síndromes de alta prevalencia en pacientes diabéticos y para definirla, se pueden aludir conceptos clínicos, bioquímicos y patológicos. La neuropatía diabética es la complicación crónica progresivamente incapacitante más frecuente y se presenta comúnmente a los 10 años del diagnóstico inicial de diabetes y, aunque rara vez ocurre la muerte por cambios neuropáticos aislados, la calidad de vida deteriorada notablemente de estos pacientes puede atribuirse a complicaciones de esta índole. Con la evolución de la enfermedad suele estar presente un componente autonómico que provoca hipotensión postural, desórdenes de la motilidad intestinal, disfunción eréctil y vejiga neurogénica. En términos generales, podemos decir en cierto sentido, que la alteración de la dinámica miccional cuyo origen está en el sistema nervioso (excluyendo el psicógeno), recibe el nombre de vejiga neurógena y constituyen una de las patologías urológicas más frecuentes en los pacientes afectados de diabetes tipo 1 o 2.

Dentro de las causas que producen la lesión neurógena vesical, se encuentra la alteración del metabolismo de los nervios periféricos, sobre todo de los nervios pélvicos como son el pudendo del plexo sacro (a nivel S2 - S4 que llevan vías somáticas y motoras); así como del nervio hipogástrico (T10 y L2 que



son vías mixtas simpáticas y parasimpáticas) de la medula espinal, que es el lugar en donde se encuentra el centro de la micción. Por otra parte, histológicamente podemos decir que se produce una lesión de la célula de Schwann, que ocasiona degeneración de la vaina mielínica de las terminales nerviosas, provocando la desmielinización segmentaria, fragmentación y posteriormente, pérdida de los axones de los nervios anteriormente mencionados. Generalmente, el metabolismo de los nervios periféricos depende de la oxidación de la glucosa que no es regulada por el déficit de insulina o la alta concentración de glucosa en este sitio. El mecanismo bioquímico por el cual el déficit de insulina induce a las lesiones neurológicas, es desconocido, aunque se proponen cuatro teorías:

- a) La acumulación de sorbitol, cuya concentración en los nervios periféricos del paciente diabético es 2 a 10 veces superior a la normal, partiendo de la base que en ellos el exceso de glucosa, que no puede metabolizarse por la vía de la glucosa - 6 - fosfato por lo que escoge la vía del sorbitol, que no requiere insulina.
- b) La hipótesis alternativa del meso - inositol se basa en que las concentraciones de esta sustancia están reducidas en la diabetes, provocando la alteración de la velocidad de conducción nerviosa, es por ello que estos pacientes mejoran su funcionamiento nervioso, al proveer mediante la dieta el meso - inositol.
- c) Otros investigadores postulan que una síntesis reducida de mielina, sería la alteración primaria de la neuropatía diabética.
- d) Finalmente la última teoría afirma que la disfunción que se observa en los troncos nerviosos de los diabéticos, es el resultado

de la progresiva esclerosis y posterior infarto, que sufren una o más de las ramas de la *vasa vasorum* o *vasa nervorum* que nutren al nervio.

Por otro lado, algunos autores sostienen que existen factores hereditarios o rasgos genéticos que pueden hacer que ciertas personas sean más susceptibles de padecer una neuropatía diabética que otras.

### **Aspectos fisiopatológicos de la disfunción de la vejiga en el diabético**

La disfunción de la vejiga del diabético se refiere a un grupo de síntomas de la vejiga que ocurren en pacientes afectados por esta enfermedad y que se presentan como un amplio espectro de síntomas clínicos, que a su vez representan una amplia gama de alteraciones fisiológicas que van desde una sobreactividad de la vejiga a una disminución de su contracción. Además, factores como la edad y la presencia de hiperplasia benigna de la próstata, son elementos que incrementan la aparición de disfunción miccional en el diabético sin que el problema de base (que es la falta de insulina) necesariamente tenga un papel en ello.

Por otro lado, el término de “cistopatía diabética” fue acuñado para describir a la sintomatología en el tracto urinario inferior debido a una neuropatía diabética. La cistopatía diabética se caracteriza por un incremento en el volumen residual post miccional acompañado de un aumento en la capacidad de la vejiga que junto con una disminución en la sensibilidad y contracción de la vejiga, secundario al daño en diferentes fibras aferentes de la pared de la vejiga. El proceso de deterioro es insidioso y causa gradualmente cambios en el comportamiento miccional del paciente, acompañado de una disminución en el deseo de orinar, el

cual ocurre como resultado de un incremento en el volumen en la vejiga. Estos pacientes comúnmente experimentan dificultad para iniciar y mantener la micción puesto que los reflejos miccionales parecen lentos y se produce una elevación asintomática tanto de la capacidad vesical y de la retención de orina.

Por otro lado, la disfunción de la vejiga en el diabético puede presentarse como un síndrome de vejiga hiperactiva con o sin incontinencia, acompañada de un aumento en la frecuencia de micciones y nicturia ya que la presencia de hipersensibilidad y/o hipercontractilidad de la vejiga son más comunes que la hipocontractilidad. Se ha reportado que más de la mitad (55%) de los pacientes diabéticos, tienen hiperreflexia del detrusor, mientras que otro 23% presentan una reducción en su contractilidad y un 10% muestran una arreflexia del detrusor; mientras que existe cerca de un 11% que muestra resultados indeterminados. Basado en estudios hechos en animales de laboratorio y experimentales en humanos, se propuso la “teoría temporal de disfunción de la vejiga diabética”, la cual propone que la poliuria inducida por la hiperglucemia del diabético, desempeña un papel fisiopatológico importante durante las primeras etapas de la diabetes, causando la hipertrofia compensatoria de la vejiga asociado a alteraciones miogénicas y neurogénicas. Esta etapa es compatible con los hallazgos de una vejiga hiperactiva durante la evaluación urodinámica, cuando los pacientes presentan problemas de almacenamiento de la vejiga (urgencia o incontinencia de urgencia). Con el tiempo y la acumulación de metabolitos tóxicos, se produce la descompensación de la función del tejido de la vejiga dando lugar a los signos y síntomas clásicos característicos de la cistopatía diabética (que denotan un detrusor o vejiga atónica hipocontractil) en pacientes de ambos sexos.

## **Aspectos fisiopatológicos de la disfunción vesical diabética**

La más común de las complicaciones que causan molestias en el tracto urinario inferior en pacientes con diabetes es la disfunción vesical diabética, de la cual poco se sabe sobre su historia natural y fisiopatología, lo que dificulta el desarrollo de métodos de prevención y tratamiento.

La vejiga tiene dos funciones principales distintas que incluyen el almacenamiento de la orina y su eliminación. Una clasificación muy simple de la disfunción de la vejiga es la que considera las alteraciones por almacenamiento de orina y las alteraciones de la micción, en donde los estudios urodinámicos son de gran utilidad para proporcionar más información sobre la naturaleza de estos dos tipos de alteraciones.

La disfunción vesical diabética tradicionalmente se describe como una tríada en donde se conjuga una disminución de la sensibilidad, junto con un aumento de la capacidad vesical y un pobre vaciado vesical. Sin embargo, es muy frecuente encontrar en la práctica clínica, muchas inconsistencias a este modelo clásico tripartita. En la mayoría de los pacientes asintomáticos que padecen diabetes de larga evolución, se ha descrito que presentan un mayor volumen de la vejiga, que desata una sensación primaria de micción, junto con una disminución en la contractilidad del detrusor con el consiguiente aumento del volumen post - vaciado de orina residual. A decir de éste último, también ha sido descrito que cerca del 25% de los pacientes presentan una hiperactividad en el detrusor, lo que revela un componente mixto en donde existe una combinación de problemas por almacenamiento de la vejiga y en la función de la micción.

Estudios realizados en modelos experimen-

tales con animales a los que se les ha inducido diabetes, han demostrado que poco tiempo después que se desarrolla la sintomatología propia de la enfermedad, se desarrolla una hipertrofia de la vejiga junto con una remodelación en su estructura funcional que consisten principalmente en cambios en la contractilidad del músculo liso, así como cambios neurogénicos mientras que se encontró una disminución en el pico de la presión máxima de micción en fases posteriores del desarrollo de la diabetes. Estos estudios han dado pie a proponer que la disfunción vesical en el diabético puede desarrollarse en dos fases llamadas temprana y tardía.

En la fase temprana, la poliuria osmótica inducida por la hiperglucemia es el principal factor mecánico que causa una hipertrofia compensatoria de la vejiga y se asocia a la presencia de alteraciones miogénica y neurogénicas. En la fase tardía, existe el desarrollo de un estrés oxidativo, el cual genera productos tóxicos causados por la hiperglucemia prolongada, lo que provoca una descompensación en los tejidos y una alteración en la función de la vejiga. El esquema propuesto anteriormente puede ser un importante auxiliar para entender la fisiopatología del desarrollo de la llamada “cistopatía diabética” al poder unificar de alguna forma, la participación en la fisiopatología de la enfermedad, de los diversos componentes del tracto urinario inferior como son el detrusor, el urotelio, los nervios autonómicos, la uretra y por supuesto, la vejiga.

### **Efecto de la hiperglucemia en el tracto urinario inferior**

La poliuria provocada por la hiperglucemia que se presenta en la etapa temprana del desarrollo de la diabetes hacen que la vejiga, a diferencia de otros órganos de la economía, se enfrente a un problema doble que consiste en

el problema metabólico de la hiperglucemia en sí mismo, y el problema mecánico que implica un volumen excepcionalmente alto en la producción de orina. Usando modelos experimentales con animales de laboratorio a los cuales se les indujo una diuresis por aplicación de soluciones hiperosmolares de sacarosa, han señalado que la poliuria derivada del cambio en la osmolaridad, causa una rápida hipertrofia de la vejiga junto con un aumento en la contractilidad vesical, así como de su capacidad residual lo que se asemeja mucho a lo encontrado en los diabéticos. Este tipo de estudios han sugerido que la hipertrofia de la vejiga en el diabético, puede ser el resultado de una adaptación física al aumento sostenido en la producción de orina lo que además, induce un estrés oxidativo sostenido que influye en un futuro en la función vesical.

La acumulación de productos tóxicos derivados del desarrollo de estrés oxidativo es una de las características prominentes de la hiperglucemia prolongada y por ende, de la diabetes. El estrés oxidativo desarrollado en el diabético, puede proceder de diversos mecanismos bioquímicos como son la producción incontrolada de radicales libres derivados del oxígeno, que provoca un incremento en la lipoperoxidación de los lípidos, la auto-oxidación de la glucosa, un aumento en las proteínas glucosiladas, la estimulación de la actividad del citocromo P450, alteración en el balance oxidativo entre moléculas óxido-reductoras como los pares NAD/NADH y FAD/FADH, así como alteraciones en la vía metabólica de los polioles provocado por el exceso de la glucosa.

El estrés oxidativo se define como la condición metabólica en la que existe un exceso de radicales libres, principalmente derivados del oxígeno (aunque también pueden ser derivados del nitrógeno, en cuyo caso se

describe como estrés nitrosativo), ya sea por sobreproducción o por falta de eliminación por los sistemas antioxidantes del organismo. El estrés oxidativo es responsable directo del aumento en la generación de radicales libres (átomos o moléculas que presentan un electrón desapareado y por consiguiente, presentan una alta reactividad química); principalmente el radical superóxido, el cual hace que se incremente la actividad de las enzimas antioxidantes como son la enzima superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, entre otras más.

Los radicales libres interactúan con los diversos componentes macromoleculares, siendo las más dañinas, las interacciones con los ácidos nucleicos (ADN y ARN) en donde se ha observado que los radicales libres, rompen las cadenas de nucleótidos y altera el metabolismo en general. Si bien existen numerosos estudios sobre el papel del estrés oxidativo en la patogénesis de las complicaciones diabéticas en los ojos, sistema nervioso, los riñones y el sistema cardiovascular, actualmente no se ha investigado con detalle el efecto de esta condición metabólica, en el desarrollo de las complicaciones del sistema urinario inferior.

Los esfuerzos que se han hecho en la actualidad para entender el papel del estrés oxidativo en el desarrollo de los problemas del sistema urinario inferior, han sido dirigidos principalmente al efecto sobre la disfunción eréctil, en donde el estrés nitrosativo es más importante. Sin embargo, los estudios hechos en sujetos con cistopatía diabética, indican la importancia del estrés oxidativo en la patogénesis de las complicaciones urológicas.

Usando modelos experimentales en animales de laboratorio se ha observado que la disminución en la contractilidad de la vejiga urinaria se asocia con una sobre-expresión en la vejiga de la enzima aldosa reductasa y

un aumento local en la peroxidación de lípidos (indicativo de que existe un aumento en la producción de radicales libres derivados del oxígeno). En el estado hiperglucémico, la vía de la hexoquinasa (que convierte a la glucosa en glucosa - 6 - fosfato) se satura y la afinidad de la aldosa reductasa para la glucosa aumenta, lo que causa un aumento en la producción y acumulación del sorbitol, el cual se transforma en fructosa mediante la acción de la enzima sorbitol deshidrogenasa. Estas reacciones están acompañadas por oxidación (y consumo) de NADPH a NADP<sup>+</sup>, y la reducción de NAD<sup>+</sup> a NADH. Los anteriores metabolitos son cofactores necesarios en reacciones redox y su reducción intracelular conduce a disminución en la síntesis de glutatión y otros antioxidantes tales como la taurina, acompañándose de una mayor producción de radicales libres. Tanto el sorbitol como algunos glúcidos, alteran los grupos funcionales con átomos de nitrógeno en las proteínas (como el colágeno) y los productos de estas reacciones resultan en productos glucosilados secundarios, que afectan el funcionamiento general de la célula. Por otro lado, la activación de la vía de la aldosa reductasa en las células humanas de músculo liso de la vejiga en condiciones de hiperglucemia, también induce la activación de la proteína cinasa C (una proteína de transducción de señales) que altera el metabolismo intermedio en todos los tejidos y un aumento sostenido en la concentración del sorbitol. La exposición de las células de músculo liso de la vejiga al sorbitol, induce un incremento en el estado redox en las mitocondrias que a su vez incrementan la producción de radicales libres que son los responsables directos de la peroxidación de los lípidos y el daño al ADN en las células. Las mitocondrias son la principal fuente de radicales libres tipo superóxido, peroxinitrito e hidroxilo y se ha demostrado por experimen-

tos hechos *in vitro*, que las células del músculo liso de la vejiga y las que componen al urotelio, incrementan la producción de este tipo de especies reactivas cuando son expuestas a cantidades crecientes de glucosa, lo que a su vez da como resultado, una disminución en la contractilidad de la fibra muscular lisa al disminuir la producción de ATP (necesario para la generación de la fuerza contráctil) junto con el daño general al metabolismo intermedio, principalmente de la mitocondria.

Por otro lado, bajo condiciones normales, los antioxidantes endógenos limitan o destruyen el efecto de los radicales libres, por lo que se mantiene un equilibrio celular. Sin embargo, en el caso de la diabetes, los sistemas de defensa antioxidantes se encuentran deficientes o nulos lo que genera un incremento en la cantidad de radicales libres y por tanto, se genera el estrés oxidativo. Así por ejemplo, se ha visto que la ingesta de antioxidantes como la vitamina E y el ácido  $\alpha$ -lipoico (que funciona como un cofactor de varios complejos enzimáticos mitocondriales), han logrado revertir en forma importante el estrés oxidativo producido por la hiperglucemia en las personas con diabetes y en modelos animales. El tratamiento con ácido  $\alpha$ -lipoico por vía oral durante 5 semanas mejoró el déficit neuropático en pacientes con diabetes y la polineuropatía simétrica distal, con mejora en la función vesical y disminución de la lipoperoxidación.

## **Disfunción del detrusor, el urotelio y las inervaciones nerviosas**

### **Papel del detrusor**

Ha sido demostrado que los pacientes diabéticos presentan una alteración en la

composición y la función de los tejidos que componen a la vejiga, principalmente en las células de músculo liso. Se ha observado en modelos experimentales que existe una hipertrofia del detrusor inducido por un aumento en la diuresis hiperglucémica como respuesta inicial de la enfermedad y los cambios en las propiedades mecánicas de la pared de la vejiga ocurren posteriormente. Como consecuencia del efecto de diuresis, existe un remodelamiento del tejido vesical el cual se ha asociado a una desregulación en la expresión del RNA mensajero de la colágena, junto con un aumento en la síntesis de elastina, asociados a la producción del factor de crecimiento  $\beta$ -1 (TGF- $\beta$ 1).

Los cambios en la fisiología del músculo detrusor encontrados en pacientes con diabetes se atribuyen a diferentes mecanismos tales como:

- a) Cambios en las conexiones intercelulares y la excitabilidad nerviosa;
- b) Cambios en la densidad y distribución de receptores;
- c) Alteraciones en la señalización intracelular, y
- d) Cambios genéticos.

Sin embargo, hay varias incertidumbres y controversias relacionadas con la magnitud y la evolución temporal de estos cambios, y hasta donde sabemos, casi todas estas conclusiones se basan en estudios con animales y con relevancia desconocida para la fisiopatología humana.

Ha sido reportado que el músculo detrusor presenta una mayor respuesta a los agonistas muscarínicos en personas con diabetes. Lo anterior puede ser debido a un aumento en la densidad de receptores o al aumento de la sensibilidad del músculo liso al calcio.



En cualquiera de los casos anteriores, el resultado de estos cambios es la existencia de un aumento a la sensibilidad al carbacol, los cambios de concentración en el potasio y un incremento en la estimulación de los campos eléctricos neuronales en la vejiga. Por otro lado, además de la alteración en la expresión de los receptores muscarínicos, la hipertrofia de la vejiga induce un cambio en la composición de las isoformas de la miosina tipo II, junto con un incremento en la expresión de las quinasas Rho y Rho A, lo que se asocia con una reducción en la actividad de fosforilación de la miosina unido a un aumento en el tiempo de respuesta al estímulo de despolarización inducido por potasio. Las alteraciones moleculares anteriormente descritas pueden ser un factor determinante para la presencia de alteraciones en la biomecánica de la contracción del músculo, que se traduce en una disminución o aumento en la contracción y la fuerza del detrusor que dan como resultado general la disfunción de la vejiga en el diabético.

### **Papel del urotelio**

Una función importante pero mal entendido de las células epiteliales de la vejiga, es la capacidad que tienen para detectar cambios en el entorno extracelular y comunicar estos cambios a los tejidos subyacentes como son el nervioso, conjuntivo y muscular. Esta comunicación es muy importante ya que estos tejidos forman parte de todos los órganos tubulares tales como los vasos sanguíneos, uretra y vejiga, los cuales deben estar en perfecta sincronización para regular el proceso de la micción. Dicha comunicación y regulación puede ser generada a través de estímulos que sean iniciados por el endotelio, el cual jugaría un papel muy importante como censor del medio intra y extra celular.

Estudios hechos con ratas diabéticas indican que existe un aumento en la proliferación de las células del uroendotelio de la vejiga, lo que hace suponer que exista una alteración en la fisiología urotelial, al modificar la intercomunicación con el tejido vesical ya que, a mayor cantidad de células epiteliales, se tiene la posibilidad de tener mayor expresión de receptores celulares lo que a su vez altera la liberación de moléculas de señalización como son los neurotransmisores. Esto a su vez podría afectar/modificar la actividad del músculo liso subyacente así como de las terminaciones nerviosas y contribuir a la modificación de la función de la vejiga en personas con diabetes.

Además de todo lo anterior, ha sido reportado que existe una alteración en la liberación de prostaglandinas en las células uroteliales, lo que puede afectar la función de barrera de este epitelio puesto que estas sustancias tienen un papel importante en el mantenimiento de la integridad del epitelio. Por otro lado, también se ha propuesto que las infecciones del tracto urinario que frecuentemente afectan al paciente con diabetes (que se deben en parte a la inmovilización de la vejiga); puede ser el resultado de una alteración en la expresión de los receptores de las células uroteliales y que los factores de adherencia de las bacterias reconocen como propios y con ello se facilita la colonización del tejido.

Las anomalías del urotelio pueden afectar la función de la liberación de mediadores químicos y la excitabilidad de fibras sensoriales en la vejiga, los cuales pueden ser problemas subyacentes a los cambios metabólicos/mecánicos del detrusor y/o cambios en la capacidad de la vejiga. Es por eso que el urotelio es un participante activo en la función normal de la vejiga, al ser una parte integral de la red sensorial que existe entre los tejidos nervioso y muscular en donde el urotelio comunica



el grado de llenado de la vejiga y afecta su función. Esta comunicación es posible gracias a vías de entrada y salida del urotelio que le permiten responder al medio ambiente en cuanto a su composición química así como el físico; de tal manera que puede participar en la comunicación multidireccional con las células vecinas en los tejidos subyacentes, los cuales se ven afectados por la diabetes.

Por otro lado, existe una relación directa del urotelio con la presencia del óxido nítrico ya que éste se produce por este tejido como un mediador químico del músculo liso y estriado; de los nervios y vasos sanguíneos, así como del mismo urotelio del tracto urinario inferior. El óxido nítrico es sintetizado por una familia de enzimas conocidas como óxido nítrico sintetasas, de las cuales existen tres tipos: endotelial (eNOS), inducible (iNOS), y neuronal (nNOS). Se ha descrito que el óxido nítrico tiene un efecto relajante del músculo liso en el músculo detrusor y es parte importante en la activación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos por vía de la adenilato ciclasa en las células epiteliales de la vejiga, lo que hace que se afecten las pozas de calcio intracelular y así regular la contractilidad de las fibras musculares. Por otro lado, el óxido nítrico también puede tener un efecto regulador en el suministro de sangre de la vejiga, durante las fases de vaciado y llenado ya que tiene efecto directo sobre el músculo liso del endotelio vascular el cual, al contraerse o relajarse puede aportar menor o mayor flujo sanguíneo a los tejidos. Además, se piensa que la producción del óxido nítrico puede tener un efecto protector sobre la apoptosis inducida por la isquemia - reperfusión en la vejiga así como de la uretra y el esfínter uretral al participar este metabolito, en el proceso de espasticidad del músculo liso de estas estructuras. También, el óxido nítrico puede participar como mediador

químico no adrenérgico y no colinérgico del sistema nervioso del tracto urinario inferior.

### **Papel de la red nerviosa**

El control neuronal de la función del sistema urológico inferior, principalmente de la vejiga, implica una interacción sofisticada y compleja entre vías aferentes y eferentes; autónomas y somáticas. Tal como fue mencionado en otra parte de esta revisión, la hiperglucemia puede ejercer sus efectos tóxicos a través del daño neuronal, en donde interviene la formación de radicales libres, así como la activación de la vía de los polioles que resultan en la acumulación de sorbitol y fructuosa, que a su vez activan a la proteína quinasa C, con un aumento importante en los productos glucosilados. Estos cambios metabólicos pueden ser responsables de una disminución en la actividad de la enzima acetilcolinesterasa en la vejiga de pacientes diabéticos lo que puede ser debido a la degeneración axonal por un proceso de desmielinización, en donde la proliferación de células de Schwann se ve alterada. El uso de modelos de experimentación ha permitido saber que este tipo de alteraciones metabólicas conducen a la degeneración axonal y a la alteración de la conducción nerviosa que más tarde se manifestará como hiposensación en la vejiga.

Por otro lado, dentro de los cambios bioquímicos más importantes que se han descrito, está la disminución de la síntesis del factor de crecimiento nervioso (NGF) en la vejiga así como un defecto en el transporte de éste factor, en los ganglios de la raíz dorsal lumbosacra que está asociado con la neuropatía diabética y la disfunción de la vejiga en el paciente diabético.

El NGF es un miembro de la familia del factor de neurotrofina el cual es necesario para mantener la función normal y maduración

de las neuronas sensoriales y simpáticas, además de su capacidad para promover la supervivencia de las neuronas durante su desarrollo. También ha sido sugerido su papel en los procesos de inflamación y desarrollo del dolor crónico, como producto de la disminución del transporte retrógrado axonal en la inducción de neuropatía sensitiva en animales de experimentación en los que se ha provocado diabetes y presentan cistopatía. La neuropatía diabética puede afectar las vías neuronales de todo el tracto urinario, incluyendo la de los músculos del suelo pélvico los cuales pueden presentarse areflexicos con el consiguiente aumento en el esfuerzo por orinar y, en ciertos casos graves, provocar un cistocele (en mujeres), y un mayor riesgo de incontinencia urinaria de esfuerzo y el vaciado incompleto de la vejiga.

Por otro lado, desde un punto de vista general, se ha considerado tradicionalmente que la disfunción de las fibras nerviosas aferentes tipo A $\delta$  y tipo C de la vejiga urinaria, son responsables de la llamada “vejiga neurogénica del diabético”. Las fibras nerviosas aferentes tipo A $\delta$  intramurales de la vejiga que se encuentran asociadas estrechamente con el músculo detrusor de la vejiga, son los factores más importantes para detectar la sensación de llenado de la vejiga y con ello, regular el proceso de la micción en el humano. La disminución en la sensación de llenado de la vejiga, produce una falta de respuesta en el vaciado y es una causal de una sobre - distensión que a su vez, produce una hipocontractilidad de la vejiga en el diabético. De esta forma, la afectación de las fibras nerviosas locales tipo A $\delta$  debido a problemas metabólicos, puede ser un factor importante en la alteración de la fisiología normal del tracto urinario inferior. Además de lo anterior, existe un incremento en el umbral de las fibras

tipo C en su vía aferente, lo que produce una disminución de la actividad en el músculo detrusor, junto con una disminución en la sensibilidad a los procesos inflamatorios de la vejiga, lo que es causal del desarrollo de una infección asintomática en el diabético.

Por otro lado, la presencia de una alteración en la conducción de las vías eferentes en la vejiga del paciente diabético, es considerada como una causal de la sobreactividad del detrusor junto con una alteración en su contractilidad. La desmielinización y la degeneración axonal de las vías eferentes que están presentes en el diabético, producen una disminución en la actividad de la enzima acetil - colinesterasa junto con una alteración en la regulación de los receptores muscarínicos tipo 2. Se ha descrito en modelos experimentales con animales diabéticos que un incremento en la presencia de receptores muscarínicos tipo 2, inhiben el proceso de relajación de la vejiga lo que produce diversas alteraciones como son la presencia de una sobre - actividad del detrusor; una disminución en la transmisión colinérgica y una falta de respuesta en la contracción del detrusor cuando es expuesto al ATP o al cloruro de potasio.

## Conclusiones

El impacto de la diabetes ya sea tipo 1 o 2, sobre el tracto urinario inferior es multifactorial. Además de todo lo mencionado con anterioridad, se suman los factores generales tales como la presencia de obesidad, hiperlipidemia, hipertensión arterial, daño a la microvasculatura, etc. Durante años, se ha investigado mucho sobre los mecanismos fisiopatológicos que pueden estar involucrados en el desarrollo de la sintomatología del tracto urinario inferior y cómo pueden ayudar

para desarrollar una probable terapia, que sea cada vez más efectiva en el tratamiento de la cistopatía del diabético. A pesar de los avances en todos los campos, parece ser que la aplicación de medidas generales tales como la modificación en el estilo de vida, pérdida de peso y ejercicio así como la modificación de los hábitos alimenticios, puede disminuir el efecto del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. Por otro lado, en cuanto al aspecto netamente urológico, el paciente diabético puede ser instruido para llevar a cabo diversas acciones encaminadas a mantener una vigilancia estrecha en su hábito de micción, como es el tener un registro de su frecuencia así como mantener una vigilancia estrecha en su higiene personal para mantener esterilidad de la orina; lo que redundaría en su beneficio porque detectaría a tiempo una retención urinaria así como evitaría un proceso infeccioso.

El implemento de nuevas tecnologías de diagnóstico no invasivas, tales como las pruebas de urodinamia, ultrasonido, así como la determinación del estatus funcional de la vejiga, junto con la capacidad de flujo sanguíneo, así como la capacidad de oxigenación en tiempo real por medio de tecnología que usa la espectroscopía de luz del infrarrojo cercano (NIRS por sus siglas del inglés para Near-Infra-Red Spectroscopy), han sido auxiliares invaluable para detectar las anomalías de la vejiga, sobre todo del detrusor, así como las alteraciones en la funcionalidad del esfínter. Además, nuevas investigaciones se están realizando actualmente con modelos experimentales en animales en donde la terapia génica puede ser prometedora, sin embargo aún falta mucho camino por recorrer y al momento, a pesar de todos los avances sobre los eventos fisiopatológicos que pueden dar lugar al desarrollo de las alteraciones en

la micción en el paciente diabético, aún no se tiene una terapia preventiva o definitiva, sin embargo mejorar su calidad de vida, debe ser prioridad para su tratamiento.

## Bibliografía

- Apodaca, G. The uroepithelium: not just a passive barrier. *Traffic* **2004**, 5, 117-128.
- Apodaca, G.; Kiss, S.; Ruíz, W.; Meyers, S.; Zeidel, M.; Birder, L. Disruption of bladder epithelium barrier function after spinal cord injury. *Am J Physiol Renal* **2003**, 284, F966-F976.
- Beshay, E.; Carrier, S. Oxidative stress plays a role in diabetes-induced bladder dysfunction in a rat model". *Urology* **2004**, 64, 1062-1073.
- Bradley, W.E. Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 92, 323-326.
- Brown, J.S.; Wessells, H.; Chancellor, M.B.; Howards, S.S.; Stamm, W.E.; Stapleton, A.E.; Steers, W.D.; Van Den Eeden, S.K.; McVary, K.T. Urologic complications of diabetes. *Diabetes Care*, **2005**, 28, 177-185.
- Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, **2001**, 13, 813-820.
- Changolkar, A.; Hypolite, J.; DiSanto, M.E.; Oates, P.; Wein, A.J.; Chacko, S. Diabetes-Induced Decrease in Detrusor Smooth Muscle Force is Associated with Oxidative Stress and Overactivity of Aldose Reductase. *J Urol* **2005**, 173, 309-313.
- Christ, G.J.; Hsien, Y.; Zhao, W.; Schenk, G.; Venkateswarlu, K.; Wang, H.Z.; Tar, M.T.; Melman, A. Effects of streptozotocin-induced diabetes on

- bladder and erectile (dys)function in the same rat in vivo. **2006**, *BJU* 97, 1076-1082.
- Daneshgari, F.; Liu, G.; Birder, L.; Hanna-Mithcell, A.T.; Chackos, S. Diabetic bladder dysfunction. Current translational knowledge." *J Urol* **2009**, 182, S18-S26.
- Ellenberg, M. Development of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* **1982**, 92, 321-323.
- Farag, F.F.; Martens, F.M.; D'Hauwers, K.W.; Feitz, W.F.; Heesakkers, J.P. Near-infrared spectroscopy: a novel noninvasive, diagnostic method for detrusor overactivity in patients with overactive bladder symptoms-a preliminary and experimental study. *Eur Urol* **2011**, 59, 757-762.
- Fernyhough, P.; Huang, T.J.; Verkhatsky, A. M. Mechanism of mitochondrial dysfunction in diabetic sensory neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* **2003**, 8, 227-235.
- Frimodt-Møller, C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med* **1980**, 92, 318-321.
- Geerlings, S.E.; Meiland, R.; Vanlith, E.C.; Brouwer, E.C.; Gastra, W.; Hoepelman, A.I. Adherence of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial cells: more in diabetic women than in control subjects. *Diabetes Care* **2002**, 25, 1405-1409.
- Gerritzen, R.G.; Thijssen, A.M.; Dehoux, E. Risk factors for upper tract deterioration in chronic spinal cord injury patients. **1992**, *J Urol* 147, 416-418.
- Golbidi, S.; Laher, I. Bladder dysfunction in DM. *Frontier Pharmacol* **2010**, 1(A-136),1.
- Gray, M.A.; Wang, C.C.; Sacks, M.S.; Yoshimura, N.; Chancellor, M.; Nagatomi, J. Time-dependent alterations of select genes in streptozotocin-induced diabetic rat bladder. *Urol* **2008**, 71, 1214-1219.
- Gutiérrez-Salinas, J. ¿Qué sabe usted acerca de radicales libres? *Rev Mex Cienc Farm.* **2006**, 37, 69-73.
- Hellweg, R.; Hartung, H.D. Endogenous levels of nerve growth factor (NGF) are altered in experimental diabetes mellitus: a possible role for NGF in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *J Neurosci Res* **1990**, 26, 258-267.
- Hill, S.R.; Fayyad, A.M.; Jones, G.R. Diabetes mellitus and female lower urinary tract symptoms: a review. *Neurourol Urodyn* **2008**, 27:362-367.
- Ho, M.H.; Bhatia, N.N.; Khorram, O. Physiologic role of nitric oxide and nitric oxide synthase in female lower urinary tract. *Curr Opin Obstet Gynecol* **2004**, 16, 423-429.
- Ishigooka, M.; Hashimoto, T.; Hayami, S.; Suzuki, Y.; Ichianagi, O.; Nakada, T. Thermoreceptor mediated bladder sensation in patients with diabetic cystopathy. *Int Urol Nephrol* **1997**, 29:551-555.
- Jude, E. B.; Boulton, A.J.M. End-stage complications of diabetic neuropathy. *Diab Rev* **1999**, 7, 395-410.
- Kaplan, S.A.; Te, A.E.; Blaivas, J.G. Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol.* **1995**, 153:342-344.
- Kebapci, N.; Yenilmez, A.; Efe, B.; Entok, E.; Demirustu, C. Bladder dysfunction in type 2 diabetic patients *Neurourol Urodyn* **2007**, 26, 814-819.
- Khullar, V.; Cardozo, L.D.; Salvatore, S.; Hill, S. Ultrasound: a noninvasive

- screening test for detrusor instability. *Br J Obstet Gynaecol* **1996**, 103, 904-908
- King, G.L.; Loeken, M.R. Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem Cell Biol* **2004**, 122, 333-338.
- Lee, W.C.; Chien, C.T.; Yu, H.J.; Lee, S.W. Bladder dysfunction in rats with metabolic syndrome induced by longterm fructose feeding. *J Urol* **2008**, 179:2470-6.
- Liu, G.; Daneshgari, F. Alterations in neurogenically mediated contractile responses of urinary bladder in rats with diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* **2005**, 288:F1220-F1227.
- Liu, G.; Daneshgari, F. Temporal diabetes- and diuresis-induced remodeling of the urinary bladder in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **2006**, 291:R837-R843.
- Lorenzetti, F.; Dambros, M.; Castro, M.; Ribeiro, M.L.; Miranda, D.D.; Ortíz, V. Influence of oxidative stress and alpha tocopherol supplementation on urothelial cells of the urinary bladder in ovariectomised rats. *Int Urogynecol Pelvic Floor Dysfunct* **2007**, 18, 1351-1356.
- Mamas, M.A.; Reynard, J.M.; Brading, A.F. Nitric oxide and the lower urinary tract: current concepts, future prospects. *Urology* **2003**, 61, 1079-1085.
- Manning, J.; Korda, A.; Benness, C.; Solomon, M. The association of obstructive defecation, lower urinary tract dysfunction and the benign joint hypermobility syndrome: a casecontrol study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* **2003**, 14, 128-132.
- Maratínez,-Conde, A.; Paredes, C.M.; Zacarías, R. Neuropatía diabética. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* **2002**, 5, 7-23.
- Mumtaz, F.H.; Khan, M.A.; Thompson, C.S.; Morgan, R.J.; Mikhailidis, D.P. Nitric oxide in the lower urinary tract: physiological and pathological implications. *BJU Int* **2000**, 85, 567-578.
- Pannek, J.; Stöhrer, M.; Blok, B.; Castro-Díaz, D.; Del Popolo, G.; Kramer, G.; Radziszewski, G. Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *European Association Urology*. **2011**, 1-64.
- Peters, S.L.; Schmidt, M.; Michel, M.C. Rho kinase: a target for treating urinary bladder dysfunction?. *Trends Pharmacol Sci* **2006**, 27, 492-497.
- Rizk, D.; Padmanabhan, R.K.; Tariq, S.; Shafiullah, M.; Ahmed, I. Ultrastructural morphological abnormalities of the urinary bladder in streptozotocin-induced diabetic female rats. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* **2006**, 17, 143-154.
- Rolo, A.P.; Palmeira, C.M. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol* **2006**, 212, 167-175.
- Sasaki, K.; Chancellor, M.B.; Phelan, M.W.; Yokoyama, T.; Fraser, M.O.; Seki, S.; Kubo, K.; Kumon, H.; Groat, W.C.; Yoshimura, N. Diabetic cystopathy correlates with a long-term decrease in nerve growth factor levels in the bladder and lumbosacral dorsal root Ganglia. *J Urol* **2002**, 168, 1259-1264.
- Schäfer, W.; Abrams, P.; Liao, L. Mattiasson, A.; Pesce, F.; Spangberg, A.; Sterling, A.M. Zinner, N.R.; van Kerrebroeck, P.; International Continence Society. Good urodynamic practices: uroflowmetry,



- filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* **2002**, 21, 261-274.
- Sima, A.A.K.; Sugimoto, K. Experimental diabetic neuropathy: an update. *Diabetol* **1999**, 42, 773-788.
- Smith, D.B. Urinary incontinence and diabetes: a review. *J Wound Ostomy Continence Nurs* **2006**, 33, 619-623.
- Stöhrer, M.; Blok, B.; Castro-Diaz, D.; Chartier-Kastler, E.; Del Popolo, G.; Kramer, G.; Pannek, J.; Radziszewski, P.; Wyndaele, J. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* **2009**, 56, 81-88.
- Stöhrer, M.; Goepel, M.; Kondo, A.; Kramer, G.; Madersbaches, H.; Millard, R.; Rossier, A.; Wyndale, J. The standardization of terminology in neurogenic lower urinary tract dysfunction with suggestions for diagnostic procedures. International Continence Society Standardization Committee. *Neurourol Urodyn* **1999**, 18, 139-158.
- Tong, Y.C.; Cheng, J.T.; Hsu, C.T. Alterations of M(2)-muscarinic receptor protein and mRNA expression in the urothelium and muscle layer of the streptozotocin-induced diabetic rat urinary bladder". *Neurosci Lett* **2006**, 406, 216-221.
- Torimoto, K.; Fraser, M.O.; Hirao Y.; De Groat, W.C.; Chancellor, M.B.; Yoshimura, N. Urethral dysfunction in diabetic rats. *J Urol* **2004**, 171, 1959-1964.
- Ueda, T.; Tamaki, M.; Kageyama, S.; Yoshimura, N.; Yoshida, O. Urinary incontinence among community-dwelling people aged 40 years or older in Japan: prevalence, riskfactors, knowledge and self-perception. *Int J Urol* **2000**, 7, 95-104.
- Ueda.; T.; Yoshimura, N.; Yoshida, O. Diabetic cystopathy: relationship to autonomic neuropathy detected by sympathetic skin response. *J Urol* **1997**, 157, 580-584.
- Urovirtual.net 2002-2012. Portal de urología, andrología y nefrología. Disponible en línea: <http://www.urovirtual.net/>
- Van Poppel, H.; Stessens, R.; Van Damme, B.; Carton, H.; Baert, L. Diabetic cystopathy: neuropathological examination of urinary bladder biopsies. *Eur Urol* **1998**, 15, 128-131.
- Vinik, A.I.; Park, T.S.; Stansberry, K.B.; Pittenger, G.L. Diabetic neuropathies. *Diabetol* **2000**, 43, 957-973.
- Wang, C.C.; Nagatomi, J.; Toosi, K.; Yoshimura, N.; Hsieh, J.H.; Chancellor, M.B.; Sacks, M.S. Diabetes-induced alterations in biomechanical properties of urinary bladder wall in rats. *Urol* **2009**, 73, 911-915.
- Wei-Chia, L. The impact of diabetes on the lower urinary tract dysfunction". *JTUA* **2009**, 20, 155-161.
- Yamaguchi, C.; Sakakibara, R.; Uchiyama, T.; Liu, Z.; Yamamoto, T.; Ito, T.; Awa, Y.; Tamamoto, K.; Kinou, M.; Yamanishi, T.; Nomura, F.; Hattori, T. Bladder sensation in peripheral nerve lesions. *Neurourol Urodyn* **2006**, 25:763-769.
- Yang, Z.; Dolber, P.C.; Fraser, M.O. Diabetic urethropathy compounds the effects of diabetic cystopathy. *J Urol* **2007**, 178, 2213-2219.
- Yohannes, E.; Chang, J.; Christ, G.J.; Davies, K.P.; Chance, M.R. Proteomics analysis identifies molecular targets related to diabetes mellitus-associated bladder dysfunction. *Mol Cell Proteo* **2008**, 7,



1270-1285.

Yono, M.; Latipour, J.; Yoshida, M.; Ueda, S.

Age-related alterations in the biochemical and functional properties of the bladder in type 2 diabetic GK rats. *J Recept Signal Transduct Res* **2005**, 25, 147-157.

# Sección V

---

---

Tópicos selectos de la diabetes

---



---

## Disfunción sexual en hombres y mujeres con diabetes

---

Arturo DEL CASTILLO ARREOLA  
Juan Patricio MARTÍNEZ MARTÍNEZ  
Gloria SOLANO SOLANO

**L**AS ENFERMEDADES crónicas y terminales son padecimientos que generalmente afectan la calidad de vida de los sujetos que la padecen, de ahí que en la última década se haya incrementado notablemente el interés y los estudios acerca de la calidad de vida de las personas que padecen este tipo de padecimientos.

Por lo que se refiere a la diabetes tipo 2, la investigación señala que los pacientes que la padecen, experimentan un decremento importante en su calidad de vida en comparación con sujetos sanos, que la calidad de vida irá en decremento a medida que aumente la severidad de las complicaciones médicas de la enfermedad, y que esta influirá de forma significativa en el control metabólico del paciente.

Uno de los aspectos de mayor importancia en la calidad de vida del paciente con diabetes corresponde a la posibilidad de contar con una vida sexual plena y satisfactoria. Sin embargo, dentro de los factores psicológicos relevantes en el manejo de la enfermedad, el estudio de

la sexualidad y de los trastornos sexuales en pacientes con este padecimiento, es uno de los que menor atención ha recibido. De ahí que el presente capítulo tenga como objetivo mostrar al lector una síntesis de los principales estudios que se han realizado en esta materia y brindar al equipo de salud puntos esenciales para la evaluación de la problemática sexual durante la consulta al paciente con diabetes.

En sus primeras páginas el capítulo muestra un panorama general de la situación epidemiológica actual y su relación con la diabetes en México. Se hace mención de la importancia en la atención de factores psicosociales relevantes para un adecuado manejo de la enfermedad, de entre dichos factores, se destacan aquellos relacionados con trastornos sexuales experimentados por pacientes con diabetes. Así mismo, se hace un recuento de los primeros hallazgos científicos respecto a esta problemática, su relación con la diabetes, las investigaciones y literatura existentes, así como la clasificación de estos trastornos.

Posteriormente, se describe la prevalencia, definición y etiología del concepto de disfunción sexual eréctil y su relación con la diabetes, desde un modelo multifactorial considerando a todos aquellos factores de riesgo que pueden ser desencadenantes de la misma. Dentro de dichos factores, se enfatizan aquellos de origen orgánico y psicológico que participan y están involucrados para que la disfunción eréctil se haga presente en los varones con diabetes. Finalmente, al término de esta sección se abordan aspectos importantes a considerar para una adecuada evaluación y tratamiento de la problemática.

Un siguiente rubro abarca los desórdenes sexuales en las mujeres que padecen diabetes, se hace mención de la prevalencia y definición de los mismos, así como también, se explica la etiología que aborda los posibles factores orgánicos y sobre todo psicológicos que intervienen en la génesis y mantenimiento de los desórdenes sexuales en estas mujeres. Así mismo, se hace referencia a las consecuencias que la presencia de estos factores trae a las pacientes con diabetes. Finalmente, al igual que en el apartado anterior, se hace mención de las características que debería de incluir una evaluación exitosa y eficaz de dicha problemática en mujeres con diabetes y así brindar en tanto sea posible las mejores opciones de tratamiento.

Por último, se contemplan las conclusiones, donde se puntualiza la falta de investigación en este rubro y la importancia de tomar en cuenta las diferencias entre hombres y mujeres, dentro de la evaluación y determinación de los distintos factores que pudiesen estar relacionados con la prevalencia de alteraciones sexuales respectivamente, así como la formulación de alianzas con otros profesionales de la salud para atender de manera eficaz e integral el problema y evitar

un deterioro significativo en la salud de los individuos.

### **Disfunción sexual y diabetes**

México como la mayor parte de los países del mundo está viviendo desde hace unas décadas un cambio importante en su distribución poblacional y en su situación epidemiológica. El establecimiento de medidas preventivas para la aparición de enfermedades infecciosas, así como el avance en los tratamientos y procedimientos médicos, han contribuido al aumento en la expectativa de vida de los mexicanos, pero también han situado a los padecimientos crónico degenerativos como la diabetes, dentro de las enfermedades de mayor prevalencia en el país.

Los factores psicosociales son relevantes para prácticamente todos los aspectos relacionados con el manejo de la enfermedad. El impacto psicosocial de la diabetes es reconocido como un predictor potente de mortalidad en pacientes con diabetes arriba de muchas variables fisiológicas. Dentro de este grupo de factores, uno en el que se tiene menor investigación es el relacionado con los trastornos sexuales en hombres y mujeres con diabetes.

La relación entre diabetes y trastornos sexuales se identificó desde hace varios siglos. Avicenna (960 - 1037) fue el primero en mencionar los problemas en la función sexual, como una complicación de la diabetes. En los siguientes siglos varios autores confirmaron esta asociación, entre ellos Naunyn (1906) quien señaló a la impotencia, como uno de los síntomas más comunes de la diabetes.

Sin embargo, el estudio de los problemas sexuales en pacientes con diabetes se dejó de lado durante la primera mitad del siglo pasado. Fue hasta la década de los cuarenta cuando se volvió a estudiar el tema de la sexualidad,

aunque sólo se consideró la masculina. En los años cincuenta se comenzó a estudiar la disfunción sexual en hombres y fue hasta la década de los setenta cuando se comenzó el estudio de la disfunción sexual femenina asociada a esta enfermedad.

Actualmente la mayor parte de la investigación en el tema continua dirigiéndose primordialmente a estudiar los factores que inciden en la disfunción sexual del hombre, mientras que los estudios que tocan este asunto en la mujer siguen siendo escasos. Una búsqueda bibliográfica que hace Dominzain (2009) sobre disfunción sexual en los hombres con diabetes revela cerca de dos mil artículos, en tanto que, una exploración similar dirigida al tema de las mujeres con diabetes deja ver menos de veinte escritos; además de esto, la autora refiere que la información que existe, además de escasa, es en muchos puntos contradictoria.

La disfunción sexual acompaña al ser humano desde el inicio de la historia, y afecta a partir de la adolescencia, a hombres y mujeres de cualquier edad. Su evaluación es un problema complejo debido a la diferencia que existe entre hombres y mujeres en la manera de percibir y expresar temas relacionados con la sexualidad. De acuerdo con el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSMIV (APA, 2004), los trastornos sexuales se clasifican en: deseo sexual hipoactivo, trastorno por aversión al sexo, trastorno de la excitación en la mujer, trastorno de la erección en el hombre, trastorno orgásmico femenino, trastorno orgásmico masculino, eyaculación precoz, dispareunia y vaginismo. A éstos se agrega la disrritmia que indica la incapacidad persistente y recurrente de obtener satisfacción en una de las parejas, debido a la diferencia en la frecuencia con que se desea llevar a cabo la actividad sexual.

Dentro de este grupo de trastornos, el más común en el hombre es la disfunción eréctil y en el caso de la mujer el trastorno de la excitación. A continuación se describen los principales hallazgos relacionados con este tema.

## **Disfunción sexual masculina asociada a la diabetes**

### ***Prevalencia***

A pesar de la creciente demanda de atención para la disfunción eréctil y el impacto en las relaciones de pareja y en la calidad de vida de quienes la padecen, existen pocos estudios que muestren la prevalencia de este trastorno.

Estudios realizados en Estados Unidos señalan una prevalencia del 33% en hombres de 18 años a 90 años de edad. El riesgo relativo de padecer disfunción eréctil es tres veces mayor en hombres de 50 años a 59 años en comparación con hombres de 18 años a 29 años. Así, la prevalencia aumenta hasta un 55% y 65% en hombres de 75 años y 80 años respectivamente.

Considerando su nivel de gravedad, el estudio DENSA (Disfunción eréctil en el norte de Sudamérica) determinó una prevalencia de 53.4%, donde 33% de los casos fueron catalogados como leves, 16% como moderados y 4% como severos o con disfunción eréctil completa.

En México, se estima que la prevalencia de este trastorno en hombres mayores de 40 años es del 55% con una tendencia a incrementarse con la edad, mientras que en el grupo de 18 años a 40 años fue del 9.7%; de ellos el 7.9% correspondió a disfunción eréctil leve, 1.2% moderada y 0.6% severa.

La disfunción eréctil es un problema



muy común en varones con diabetes, su prevalencia se estima entre el 50% y 70%. El cincuenta por ciento de los pacientes tiende a desarrollar esta patología dentro de los diez primeros años de diagnóstico, su prevalencia incrementa con la edad y llega a ser del 95% en pacientes mayores de 70 años. Un estudio epidemiológico con 15,770 pacientes con diabetes mostró que el 22% de los varones con diagnóstico reciente ya tenían disfunción eréctil, y que la prevalencia para diabetes tipo 1 aumentó de 6% en el grupo de 30 años y 40 años, a 55% en los de 60 años a 70 años. En el caso de los pacientes con diabetes tipo 2 la prevalencia se incrementó del 4% al 48% para los mismos grupos de edad.

Los hombres con diabetes tienen de dos a tres veces más probabilidades de sufrir disfunción eréctil y suelen presentar problemas de erección de 10 años a 15 años antes que aquellos que no presentan esta enfermedad. La disfunción eréctil puede ser un marcador temprano de diabetes, sobre todo en hombres alrededor de los 45 años y menores.

## **Etiología**

La disfunción sexual eréctil es una condición médica que se define como la incapacidad para lograr y/o mantener una erección suficiente para una actividad sexual satisfactoria. Es característico de esta condición el no mostrar afectación de la libido, la sensibilidad, el orgasmo, ni de la eyaculación pero sí de la erección.

La erección se produce normalmente de manera involuntaria durante el sueño en 2 a 4 episodios de 20 a 40 minutos de duración, lo cual puede ser registrado mediante aros extensibles que situados alrededor del pene y conectados a un inscriptor, registran la cantidad, duración y calidad de las estas erecciones (monitoreo peneano). En la relación

sexual, o en la masturbación, la erección es también involuntaria y es el resultado del proceso de excitación sexual; cuando esta se hace por vía sensorial sin estímulos locales directos, la erección es central, y cuando es el resultado de estímulos táctiles directos, se denomina refleja. Para que aparezca una erección, se requiere que los tejidos propios del pene, albugínea y cuerpos cavernosos, tengan integridad anatómica y funcional, así como que exista una integridad de los mecanismos neurovasculares que la desencadenan y mantienen.

La disfunción eréctil es el resultado de la alteración de los mecanismos del proceso de la erección. La erección durante el sueño es un proceso neuro – endocrino -vascular y peneano y en vigilia es un proceso que incluye el factor emocional. Dado que se trata de una concatenación de eventos, se deberán analizar cada uno de los sectores que intervienen en el mecanismo erectivo, de tal manera que en esta forma se puedan determinar las causas que puedan interferir parcial o totalmente en él. Podrá entonces existir una causa única y definida o combinarse varias de ellas en diversas proporciones. A tal punto importante esta última consideración, que se dice que la disfunción eréctil es multifactorial. Los factores se combinan aunque unos influyen más que otros.

Considerando la etiología del trastorno, la disfunción eréctil se clasifica en:

- a) *Orgánica*, la cual es causada por lesiones neurológicas y/o vasculares (arteriales y/o venosas), lesión de los cuerpos cavernosos o trastornos hormonales, secundarios a endocrinopatías;
- b) *Psicógena*, también llamada *emocional* - situacional, que es causada por inhibición central de los mecanismos de la erección,

en ausencia de un daño orgánico; y  
 c) *Mixta* la cual se debe a la presencia de factores tanto orgánicos como psicogénicos.

Siguiendo el proceso del mecanismo de la erección, la disfunción de origen orgánico podrá deberse a una patología neurológica, vascular, peneana, endócrina, o de otro orden que interfiera uno o varios de estos sistemas. La diabetes sola puede representar hasta un 20% de las causas de disfunción eréctil. Suele considerarse como una entidad aparte de las etiologías endócrinas, de las vasculares y de las neurológicas, en virtud de sus especiales características.

La etiología de la disfunción sexual eréctil en el paciente con diabetes también es multifactorial y se asocia a factores tales como: incremento de la edad, bajo control metabólico, mayor tiempo de evolución de la diabetes, hábito de fumar, consumo de bebidas alcohólicas, depresión, uso de algunos fármacos y complicaciones microvasculares, así como neuropatía diabética, disminución del flujo sanguíneo y enfermedad vascular periférica.

La neuropatía diabética periférica contribuye a la disminución de la actividad de los reflejos, los que son necesarios para que ocurra una erección normal. La neuropatía autonómica del pene también compromete la respuesta eréctil en las personas con diabetes. Conjuntamente el grado de engrosamiento de la pared y de la membrana basal en los microvasos del endoneuro, se asocia con la severidad de las anomalías neurológicas observadas en la polineuropatía diabética.

La vasculopatía incluye trastornos de la erección en personas en las que se comprueban venas grandes que salen de los cuerpos cavernosos, así como presencia de canales venosos alargados causados por

distorsión de la túnica albugínea, como se observa en la enfermedad de Peyronie o en el debilitamiento de la túnica asociado a la vejez, ante la incapacidad del músculo liso del seno cavernoso de relajarse por fibrosis, degeneración o disfunción de los *gap junctions*. De esta forma, cuando existe una anormal comunicación entre el cuerpo cavernoso y esponjoso o glande, de causa congénita, traumática o después de un procedimiento quirúrgico de *shunt* por un priapismo. También, cuando existe una liberación inadecuada de neurotransmisores, en particular el óxido nítrico, como sucede en los casos de disfunción sexual eréctil psicógena o neurogénica o en la disfunción endotelial. Asimismo a la aterosclerosis de los vasos arteriales de grueso calibre, se le ha hecho responsable de la disminución del aporte de sangre a los tejidos. La aterosclerosis de la arteria aorta terminal y/o las ilíacas se asocian a una alta frecuencia de disfunción sexual eréctil. Aproximadamente la mitad de los hombres que presentan una disfunción sexual eréctil tienen una flujometría anormal del pene; además en ésto se suele asociar una microangiopatía, la que no puede ser demostrada por la flujometría Doppler.

Otro factor involucrado en el desarrollo de la disfunción eréctil en pacientes con diabetes es la miopatía peneana. La contracción de los músculos bulbocavernosos y bulboesponjosos contribuye a darle rigidez adicional al pene. La estimulación de los músculos bulbocavernosos incrementa la presión en la uretra bulbar y del cuerpo esponjoso, y la estimulación de los músculos bulbocavernosos aumenta la presión del cuerpo cavernoso. Por tanto, los músculos isquiocavernosos desempeñan su función en el mecanismo de la erección al aumentar la presión intracavernosa, y los músculos bulbocavernosos ayudan a eyectar el semen de

la uretra posterior a la anterior. En la diabetes ocurre glicosilación de las fibras elásticas y se compromete la relajación del cuerpo cavernoso. Asimismo, se ha confirmado por estudios electrofisiológicos anomalías del tejido muscular liso del pene, lo que también se ha demostrado en estudios *in vitro* a través de la estimulación eléctrica y farmacológica (colinérgica) de tejido muscular liso de hombres diabéticos.

De igual forma el tipo de colágeno más frecuente en el tejido cavernoso es el tipo III, de fibras más delgadas y distensibles, que representa el 60% del total, con predominio sobre las de tipo I, de fibras más gruesas y firmes, que se encuentran en proporción de un tercio, con respecto a la anterior. La relación de la colágena III/I se reduce con la edad, la presencia de diabetes y de vasculopatía y altera las características fibroelásticas del tejido eréctil. Además la fibrosis de los cuerpos cavernosos origina un flujo sanguíneo inadecuado y de una oxigenación anómala. Se puede añadir a lo anterior que la sobre expresión de colágena impide, por restricción de su elasticidad, disrupción del mecanismo venoclusivo con un vaciamiento incompleto. De esta manera, todos estos eventos comprometen la relajación completa de los cuerpos cavernosos y determinan que se produzca el fallo eréctil.

Se ha discutido si es el factor vascular o es la neuropatía quien causa la disfunción eréctil, en la mayoría de las series resulta ser la vasculopatía el factor etiológico más frecuente, aunque también es frecuente que resulten afectados ambos sectores. Algunos autores señalan a la vasculopatía como la causa más directa y relacionada a su vez con la severidad de la diabetes siendo más frecuentes en pacientes con diabetes tipo 1. Sin embargo, otros autores indican que la neu-

ropatía diabética se presenta desde un principio en todos los casos, en especial por la alteración de las fibras sensitivas antes que las motoras.

Los factores psicológicos que están involucrados en la presencia de disfunción eréctil incluirán aquellos propios del individuo y aquellos asociados a la relación de pareja. Dentro de los factores asociados al individuo encontramos en primer término factores cognitivos donde se encuentran todas aquellas creencias, normas y valores que desencadenan una serie de reacciones emocionales que inciden en la respuesta sexual del individuo y en su capacidad para disfrutar de su vida sexual. Dentro de ellas, las más ligadas a la disfunción serán aquellas creencias y demandas distorsionadas con respecto al rendimiento o desempeño sexual, que forman el llamado “síndrome de desempeño” que aumenta los niveles de ansiedad en los individuos que lo padecen y disminuyen la satisfacción de la experiencia sexual. Estas creencias se verán reforzadas en ocasiones por explicaciones inadecuadas por parte de médicos o miembros del equipo de salud que por desconocimiento relacionan la presencia de disfunción eréctil a factores como los antecedentes de enfermedades sexualmente transmisibles, “excesos” coitales o masturbatorios anteriores entre otros.

También dentro de este grupo de factores se encontraran aquellas ideas relacionadas con la posibilidad de adquirir una enfermedad de transmisión sexual o de ocasionar un embarazo, ideas de orden religioso o tradicionalista de tipo restrictivo que resaltan la peligrosidad de la actividad sexual, mitos y creencias contrarias a la actividad hedónica sexual que bloquean el inicio del proceso de la respuesta sexual.

Existirán también factores de aprendizaje

se encuentran la presencia de abuso sexual en la infancia, primeras experiencias sexuales traumáticas, eyaculación precoz reiterativa y angustiante desde las primeras relaciones o masturbaciones, así como rigidez e inflexibilidad para desempeñar la actividad sexual. Dentro de los factores emocionales se encuentra la presencia de ansiedad general, sentimientos de culpa, trastornos afectivos, baja autoestima general y sexual, depresión, conflictos de identidad y homosexualidad egodistónica.

Los factores asociados a la relación de pareja incluyen el bajo deseo específico, ambiente antierótico, interacción sexual pobre, exigencias y presiones al interior de la pareja, la hostilidad y la desconfianza, la celotipia, las divergencias serias en cuanto a las preferencias relacionadas con la mecánica sexual, la monotonización de las relaciones interpersonales y sexuales, así como todas aquellas situaciones asociadas a la disfunción en la pareja.

Los estudios señalan una mayor asociación entre los factores orgánicos y la presencia de disfunción sexual en hombres a comparación de mujeres en quienes los factores psicológicos parecen tener un mayor peso. En hombres se han encontrado asociaciones con una mayor edad, menor control glucémico, mayor duración de la diabetes y presencia de complicaciones. Modelos predictivos señalan la edad y la presencia de complicaciones como los factores predictivos más importantes.

La disfunción eréctil también está asociada a niveles más altos de malestar emocional (*distress*) relacionado con la enfermedad,

menor adaptación psicológica a la diabetes y una menor satisfacción sexual.

### ***Evaluación***

La evaluación de la presencia de disfunción eréctil en pacientes con diabetes es rara vez realizada dentro de la consulta médica, en un estudio con 1,500 pacientes con diabetes, el 63% informó que sus médicos nunca habían explorado ningún síntoma relacionado con una disfunción sexual.

Se recomienda que esta evaluación incluya una historia clínica exhaustiva que descarte causas orgánicas, considerando cirugías, enfermedad endócrina, neurológica, psiquiátrica, infecciones de transmisión sexual, así como el uso de medicamentos y sustancias tales como: antihipertensivos, antiarrítmicos,  $\beta$ -bloqueantes, antidepresivos, antiandrógenos, bloqueantes H<sub>2</sub> para la úlcera, alcohol, tabaco y drogas ilegales que pueden inducir disfunción eréctil en este tipo de pacientes.

En el caso de la evaluación de un origen psicológico emocional-situacional, se recomienda ubicar si las causas anteriormente mencionadas están en el individuo mismo, en la otra persona o en el medio ambiente; o tal vez en la combinación de varios de estos tres elementos. Se recomienda incorporar a la historia clínica y sexual preguntas que evalúen, si en los últimos meses el individuo ha tenido masturbaciones con erecciones firmes, prolongadas y del todo satisfactorias, así como erecciones nocturnas y matinales firmes y duraderas perceptibles fácilmente por el individuo varias veces en la semana.

## Disfunción sexual femenina asociada a diabetes

### Prevalencia

La prevalencia de disfunción sexual en mujeres entre 18 años y 59 años es del 43% y se asocia a características demográficas que incluyen edad, nivel educativo y origen racial.

En algunos estudios se ha observado que esta prevalencia aumenta con la edad de 22.2% en mujeres de 40 a 44 años, a 66% en el grupo de 60 a 64 años. El riesgo de padecer disfunción sexual aumenta en mujeres en la menopausia, con histerectomía y con parejas que también presentan disfunción sexual.

En México la prevalencia es del 52%, de ellos el 23.4% presentó disrritmia, 22.6% inhibición en el orgasmo, 18.4% dispareunia, 9.1% vaginismo y 8.8% aversión al sexo.

El funcionamiento sexual de las mujeres con diabetes, ha recibido mucho menos atención comparada con la respuesta sexual del hombre con este padecimiento. Sin embargo, algunos estudios señalan que la diabetes incrementa el riesgo de disfunción sexual femenina.

La prevalencia de disfunción sexual en mujeres con diabetes tipo 1 menores de 40 años de edad es del 27% comparada con un 15% en mujeres sin la enfermedad. El 11% de esta muestra informó tener dos o más problemas sexuales. No existen estudios que indiquen si las mujeres con diabetes tipo 1, están más predispuestas a presentar disfunción sexual que las pacientes del tipo 2.

No existen diferencias en el número de problemas sexuales entre hombres y mujeres con complicaciones asociadas a la diabetes. Sin embargo, la comparación entre hombres y mujeres que no tienen complicaciones muestran que las mujeres de este grupo, muestran un mayor número de problemas sexuales que los hombres, debido al incremento

de la prevalencia de la falta de deseo sexual en estas mujeres.

La disfunción sexual más común en mujeres con diabetes es la disminución de la respuesta o excitación sexual (*arousal*), sin embargo, también se ha encontrado disminución del deseo e interés sexual, dispareunia o dolor asociado al coito, mayor dificultad para alcanzar el orgasmo y menor satisfacción en la relación sexual. Así se puede apreciar que la diabetes incide directa o indirectamente cada una de las fases de la respuesta sexual femenina.

### Etiología

Aunque existe un creciente consenso con respecto a los factores etiológicos de la disfunción sexual masculina, aun no es claro si estos factores, también están involucrados en la aparición de la disfunción sexual femenina. Sin embargo, estudios recientes indican que los factores psicológicos parecen estar más involucrados en el origen de la disfunción sexual femenina, que en la masculina. Entre ellos se encontrará la depresión que es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres en población general; es mayor en mujeres con diabetes que las mujeres que no la padecen y es el predictor más significativo de disfunción sexual en mujeres con diabetes.

Otros factores psicológicos asociados a la presencia de disfunción sexual en mujeres incluyen las actitudes negativas hacia la diabetes, pobre ajuste emocional a la enfermedad, mayor impacto y menor satisfacción con el tratamiento diario. Así, en el caso de las mujeres con diabetes, la aceptación al tratamiento juega un factor crucial en su funcionamiento sexual.

Es así como factores orgánicos y psicológicos actúan conjuntamente para generar problemas en cada una de las fases



de la respuesta sexual femenina. Por lo que respecta a la fase del deseo o interés sexual, la depresión jugará un papel fundamental al aumentar la probabilidad de que las mujeres con diabetes generen percepciones negativas de sí mismas, los otros y el futuro. Esta falla perceptual incidirá en la presencia de tristeza y anhedonia que a su vez disminuirá el interés sexual de las mujeres con diabetes.

Otro factor que puede afectar el deseo es el efecto de algunos fármacos sobre la libido y la presencia de algunas alteraciones hormonales que puede presentarse en las mujeres, tanto las que padecen diabetes como las que no la tienen; lo anterior es posible verlo en el caso de las mujeres que están en el período de menopausia y las que asocian otras endocrinopatías en las que se dan alteraciones en el nivel de prolactina, hormonas androgénicas y hormonas tiroideas.

Por lo que respecta a la fase de excitación, se sabe que las mujeres con diabetes presentan con mayor frecuencia, una alteración en la disminución de la lubricación vaginal y la relajación de los músculos de la pelvis en comparación con las mujeres que no tienen diagnóstico de este padecimiento.

Dentro de los factores orgánicos que pueden explicar la disminución en la lubricación se encuentran la presencia de neuropatía, deshidratación en los tejidos o el efecto secundario de algunos fármacos. Además, la hiperglucemia predispone a la mujer a un mayor riesgo de contraer infecciones vaginales, entre ellas las más comunes provocadas por hongos cuyos síntomas incluyen comezón vaginal y flujo blanquecino y grumoso. La presencia de estas infecciones, pueden ocasionar dispareunia (dolor o malestar durante el coito, durante la penetración y/o profundidad, además de escozor e irritación después de la actividad sexual) y por ende dificultar el proceso de excitación.

Con respecto a los factores psicológicos que alteran la fase de excitación se encuentran, al igual que en el hombre, algunas ideas relacionadas con la posibilidad de un embarazo no deseado o de contraer una enfermedad de transmisión sexual, pueden generar miedo y con ello afectar la respuesta sexual. Los problemas en las fases antes descritas incidirán en mayor dificultad para presentar orgasmos, menor satisfacción sexual y abstinencia a las relaciones sexuales.

### ***Evaluación***

La evaluación de la disfunción sexual en las mujeres con diabetes debe comenzar, con el reconocimiento por parte de los miembros del equipo de salud del riesgo que corren las mujeres a sufrir este problema. Esta visión permitirá entonces como primer punto realizar una autoevaluación de las propias capacidades de cada miembro para discutir los problemas sexuales con los pacientes.

Si es que existe confianza y capacidad para realizar la evaluación, se recomienda: informar a las pacientes acerca de los problemas sexuales que suelen presentar las mujeres con diabetes, tomarse un tiempo en cada consulta para explorar el tema e informar con respecto a las diferentes opciones de tratamiento (psicoterapia, terapia sexual, medicamentos) y brindarle una lista de expertos a quien puede acudir para manejar el problema. En caso de que no exista la confianza o la habilidad para llevar a cabo la evaluación, se recomienda realizar una lista de colegas especializados en el tema sexual que puedan realizar una entrevista y resolver las dudas del paciente.

En caso de que se presentaran síntomas en las pacientes, se recomienda identificar los posibles procesos orgánicos que pudieran estarlos causando (infecciones, cistitis). Si se descartan estas causas, es recomendable



observar la conducta de las pacientes durante la consulta e incluir preguntas que exploren la posible presencia de síntomas de depresión o ansiedad. En caso de identificar alguno de ellos, se recomienda brindar al paciente opciones de tratamiento y realizar la eventual ínter consulta con el especialista que corresponde.

## Conclusiones

Los problemas sexuales de hombres y mujeres con diabetes, continúan siendo uno de los temas menos estudiados dentro del grupo de factores psicosociales relacionados con la enfermedad. Actualmente la mayor parte de la investigación se dirige hacia el estudio de la disfunción masculina y en mucho menor medida se ha explorado los problemas en mujeres con diabetes. Dentro del grupo de trastornos sexuales la disfunción eréctil y el trastorno de la excitación en la mujer, son los padecimientos más frecuentes en pacientes con diabetes. La disfunción eréctil en los hombres tendrá una mayor asociación con factores orgánicos que psicológicos, aunque pueden presentarse ambos. En hombres se han encontrado asociaciones con una mayor edad, menor control glucémico, mayor duración de la diabetes y presencia de complicaciones. La neuropatía y la enfermedad vascular serán las causas orgánicas más comunes en los pacientes como consecuencia de altos niveles de azúcar. En el caso de las mujeres con diabetes, el trastorno de la excitación frecuentemente viene acompañado de disminución del deseo sexual, dispareunia, mayor dificultad para alcanzar el orgasmo y menor satisfacción en la relación sexual. A diferencia de los hombres, los factores psicológicos parecen estar más involucrados en el origen de la disfunción sexual femenina, entre ellos, la depresión es

el predictor más significativo de disfunción sexual, seguido de la dificultad para aceptar el tratamiento, así como la presencia de creencias distorsionadas con respecto a la sexualidad y la diabetes. Es por ello, que se recomienda la evaluación de síntomas de disfunción sexual durante la consulta médica de rutina en el paciente con diabetes, y se sugiere la incorporación de otros profesionales de la salud como psicólogos y sexólogos que junto con médicos y nutriólogos brinden un tratamiento integral a estos pacientes.

## Bibliografía

- Acuña, A. Etiología y clasificación de la disfunción eréctil: Elementos clínicos y estado del arte. *Rev Urol Colombiana*, **2007**, 16, 35-50.
- Alvarez Gayou, J. L. *Sexoterapia integral*. El Manual Moderno. México, 1986.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition. Washington, USA, 2004.
- Bacon, C. G.; Mittleman, M. A.; Kawachi, I.; Giovannucci, E.; Glasser, D. B.; Rimm, E. B. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med*. **2003**, 139, 161-168.
- Barroso-Aguirre, J.; Ugarte-Romano, F.; Pimentel-Nieto, D. Prevalencia de disfunción eréctil en hombres de 18 a 40 años en México y factores de riesgo asociados. *Perinatol Reprod Hum* **2001**, 15, 254-261.
- Blûmel, J.E.; Araya, H.; Riquelme, R.; Castro, G.; Sánchez, F.; Gramegna, G. Prevalencia de los trastornos de la sexualidad en mujeres climatéricas.

- Influencia de la menopausia y de la terapia de reemplazo hormonal. *Rev. méd. Chile*. **2002**, 130, 1131-1138.
- Castelo, L.; Licea, M. Disfunción sexual eréctil y diabetes mellitus. Aspectos etiopatogénicos. *Rev Cubana Endocrinol* **2003**. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol14\\_2\\_03/end07203.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol14_2_03/end07203.htm). Consultado el 5 de mayo del 2009.
- Davis, W. K.; Hess, G. E.; Hiss, R. G. Psychosocial correlates of survival in diabetes. *Diabetes Care*. **1988**, 11, 538-545.
- De Berardis, G.; Franciosi, M.; Belfiglio, M.; Di Nardo, B.; Greenfield, S.; Kaplan, S.H.; Pellegrini, F.; Sacco, M.; Tognoni, G.; Valentini, M.; Nicolucci, A.; Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (QuED) Study Group. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked. *Diabetes Care*. **2002**, 25, 284-291.
- Del Castillo, A. Intervención cognitivo-conductual para modificar los índices de adherencia terapéutica y calidad de vida en pacientes con diabetes tipo 2. Tesis de maestría, que otorga la Facultad de Psicología, UNAM, 2005.
- Delamater, A. M.; Jacobson, A. M.; Anderson, B.; Cox, D.; Fisher, L.; Lustman, P.; Rubin, R.; Wysocki, T. Psychosocial Therapies in Diabetes. Report of the Psychosocial Therapies Working Group. *Diabetes Care* **2001**, 24, 1286-1292.
- Dominzain, A. La sexualidad de la mujer con diabetes. Disponible en [http://www.diabetesaldia.info/index.php?option=com\\_content&view=article&id=743:la-sexualidad-de-la-mujer-con-diabetes&catid=119:edicion-16](http://www.diabetesaldia.info/index.php?option=com_content&view=article&id=743:la-sexualidad-de-la-mujer-con-diabetes&catid=119:edicion-16). (acceso: 31 de octubre del 2012).
- Enzlin, P.; Mathieu, C.; Demyttenaere, K. Diabetes and Female Sexual Functioning: A state of the art. *Diabetes Spectrum* **2003**, 16, 256-259.
- Enzlin, P.; Mathieu, C.; Van Den Bruel, A.; Vanderschueres, D.; Demyttenaere, K. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **2003**, 26, 409-414.
- Enzlin, P.; Mathieu, C.; Vanderschueres, D.; Demyttenaere, K. Diabetes mellitus and female sexuality: a review of 25 years' research. *Diabetic Medicine* **1998**, 15, 809-815.
- Koch, P.; Young, E. Diabetes and female sexuality: A review of the literature. *Health Care Women Inter.* **1988**, 9, 251-262.
- Kolodny, R. C. Sexual dysfunction in diabetic females. *Diabetes* **1971**, 20, 557-559.
- Lanini, E. O. A Pan-European perspective in premature ejaculation. *Perspectives and Sexual Health* **2004**, 1, 20-27.
- Laumann, E.O.; Paik, A.M.; Raymond, C. Sexual dysfunction in United States, Prevalence and predictors. *JAMA*, **1999**, 281, 537-544.
- Macfarlane, I.; Bliss, M.; Jackson, J.G.; Williams, G. The history of diabetes. In *textbook of Diabetes*, 2nd ed. Picup J, Williams G. Eds. Oxford, U.K.: Blackwell Scienza, pp 1-19.
- Manrique, H.; Cornejo, P.; Arismendiz, L. N.; Pamo, O. G. Características clínicas y prevalencia de disfunción eréctil en pacientes con diabetes mellitus 2. Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/BvRevistas/spmi/v15n2/carac\\_clini.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BvRevistas/spmi/v15n2/carac_clini.htm). Consultado el 11 de mayo del 2009.

- Montorsi, F. Prevalence of premature ejaculation: A global and Regional Perspective. *Perspective and Sexual Health* **2004**, 1, 28-30.
- Morillo, L. Reunión de la Sociedad Latinoamericana para el estudio de la impotencia (SLAI) 1999.
- Morley, J. E. Impotence in older men. *Hosp Pract (Off Ed.)* **1988**, 23, pp 139-142, 145-146, 152-153.
- National Institute of Diabetes and Kidney Diseases, NIDDK. Sexual and urologic problems of diabetes. Disponible en: <http://diabetes.niddk.nih.gov/DM/pubs/sup/index.htm>. Consultado el 17 de mayo del 2009
- Sánchez, C.; Carreño, J.; Martínez, S.; Gómez, M. Disfunciones sexuales femeninas y masculinas: Comparación de género en una muestra de la Ciudad de México. *Salud Mental* **2005**, 28, 74-80.
- Sapetti, A. Diabetes y disfunción eréctil. Disponible en <http://www.sexovida.com/colegas/diabetes.htm>. Consultado el 17 de mayo del 2009.
- Secretaría de Salud. Indicadores de resultados 2001-2005. México: Secretaría de Salud. **2006**.
- Ugarte-Romano, F.; Barroso-Aguirre, Javier. Prevalencia de disfunción eréctil en México y factores de riesgo asociados. *Rev Mex Urol* **2001**, 61, 63-76.
- Vickers, J. Angiotensin production by human corporal cavernosal tissue. *J. Urol.* **1992**, 4, 346-354

---

## Apoyo educativo de enfermería al paciente diabético y su familiar en el ámbito hospitalario, como estrategia para fortalecer su autocuidado

---

Ma. Luisa SÁNCHEZ PADILLA  
Angelina ÁLVAREZ CHÁVEZ  
Sandra CRUZ JAIME  
Margarita LAZCANO ORTIZ

**A**CTUALMENTE EN los hospitales se ha implementado el Programa de Familiar Participante también llamado Programa de Familiar Acompañante, es un modelo educativo que se fundamenta en la macro teoría del déficit de autocuidado de Dorothea E Orem, la autora la etiqueta como una teoría compuesta por tres teorías relacionadas:

- 1) La teoría de autocuidado, que describe el porqué y el cómo las personas cuidan de sí mismas.
- 2) La teoría del déficit de autocuidado, que describe y explica cómo la enfermería puede ayudar a la gente.
- 3) La teoría de sistemas enfermeros, que describe y explica las relaciones que hay que mantener para que se produzca el cuidado enfermero.

Considera que el *autocuidado* es una actividad aprendida por los individuos, orientada hacia un objetivo. Es una conducta que existe en situaciones concretas de la vida, dirigida por las personas hacia sí mismas o hacia el entorno, para regular los factores que afectan a su propio desarrollo y funcionamiento en beneficio de su vida, salud o bienestar.

Una de las fortalezas de este programa es ofrecer apoyo educativo de enfermería, a los pacientes y sus familiares con enfermedades crónicas degenerativas, con el objetivo de evitar reingresos por complicaciones que lo pueden llevar a la muerte, por un mal manejo extra hospitalario. Considerando que la diabetes es un problema de salud pública, y que por la falta de responsabilidad de sí mismo frecuentemente se presentan reingresos al hospital, por no acatar las indicaciones en el manejo de la dieta, dado a que el paciente no toma conciencia de las modificaciones de por

vida, que debe hacer a su régimen alimenticio, y considerando la importancia se considera en este capítulo el apoyo educativo al paciente diabético y su familiar en el ámbito hospitalario, como estrategia para fortalecer su autocuidado.

La teoría de Orem del déficit de autocuidado, es una síntesis de los conocimientos sobre las entidades teóricas del autocuidado, el cuidado dependiente, la agencia de autocuidado, la agencia de cuidado dependiente, la demanda de autocuidado terapéutico, la entidad relacional del déficit de autocuidado y la agencia de enfermería, parte de la premisa de que en igualdad de condiciones, los seres humanos tienen el potencial de desarrollar habilidades intelectuales, prácticas y mantener la motivación esencial para el autocuidado, considerando los elementos culturales que varían con los individuos y los grandes grupos sociales, siendo estos aspectos básicos para el profesional de enfermería, que considera el abordaje de esta teoría como medio para fortalecer el autocuidado del paciente diabético y su familiar llevando a cabo el apoyo educativo al paciente y su familia en el ámbito hospitalario.

Dentro del contexto de la idea central de la teoría, se considera que hay tres tipos de sistemas de enfermería:

- Totalmente compensatorio.
- Parcialmente compensatorio.
- De soporte educación.

El sistema que se implementa en este programa es el de apoyo educativo como una necesidad de integrar al familiar, el cuál durante su estancia adquiere conocimientos y habilidades para dar continuidad al cuidado extra hospitalario, evitando que el paciente reingrese por alguna complicación que ponga

en peligro la vida del paciente y la propia salud del cuidador.

El profesional de enfermería es el pilar fundamental en el cuidado del paciente y aplica el Sistema Totalmente Compensatorio cuando el paciente diabético es incapaz de ocuparse en cualquier forma de acción intencionada de autocuidado, como por ejemplo: el paciente que llega en coma diabético, siendo incapaz de atender a sus propias necesidades de cuidado de la salud, formar juicios razonados o tomar decisiones, en el Sistema Parcialmente Compensatorio no requiere la misma amplitud e intensidad de la intervención de enfermería (Orem, 1991). La enfermera debe actuar con un papel compensatorio, pero el paciente está mucho más implicado en su propio cuidado en términos de toma de decisiones y acción lo que permite desde este sistema el Apoyo/Educativo.

Por tal motivo el Sistema de Apoyo/Educación, es el más apropiado considerando que el paciente es capaz de realizar todas aquellas acciones necesarias para su autocuidado, y tiene el interés de adaptarse a las nuevas situaciones que le genera la diabetes, pero con ayuda de enfermería (Orem, 1991). En este sistema la enfermera lo apoya para que pueda tomar decisiones, comunicándole conocimientos y habilidades en el manejo de su enfermedad. Este sistema requiere que el personal de enfermería enseñe a modificar el entorno para lograr el aprendizaje significativo, como consultora apoya al proporcionar conocimientos y principalmente a regular la comunicación con el paciente y el desarrollo de las capacidades de autocuidado, mientras que el paciente y el familiar se encuentran en el hospital.

Después de tomar la decisión de adoptar un sistema en particular, o parte de un sistema, la enfermera está en disposición de decidir

cómo lograr mejor los objetivos de cuidado del paciente. Los métodos generales que pueden usarse que incluyen tareas por el paciente, guiar y dirigir a otros, ofrecer apoyo físico y psicológico, proporcionar un entorno adecuado para que el paciente y familiar continúen desarrollándose.

El profesional de enfermería al proporcionar cuidados al paciente diabético, ejerce un liderazgo como educador que le permite a través de capacitación, orientación y asesoría, durante su estancia lograr que el familiar se involucre y tenga una participación activa y comprometida. Siendo la educación un componente vital en este programa, al procurar las necesidades reconocidas por el paciente y su familia que facilitan el intercambio de opiniones, sentimientos y experiencias, considerando estos aspectos que de acuerdo al Instituto Nacional de Endocrinología aportan información para elaborar estrategias de comunicación, que facilitan la formación de un individuo responsable por su estado de salud, al considerar que no se habla sólo del paciente diabético sino de una familia diabética, por tal motivo los patrones de alimentación, no deben ser individuales sino familiares y por tanto culturales.

El trabajo del profesional de enfermería en esta propuesta se enfoca al apoyo educativo del paciente diabético y su familia, a efecto de lograr la participación activa del familiar con esta patología que requiere de un tratamiento prolongado, por lo que la cooperación de familiares es imprescindible y fundamental para lograr su control y tratamiento.

En este capítulo se propone realizar el apoyo educativo desde dos ámbitos importantes, por una parte nos enfocamos al paciente para que en su domicilio se enseñe a controlar él mismo, que aprenda a llevar su horario de medicamentos, que aprenda a valorar el

impacto de las tensiones emocionales, de los conflictos o de sus problemas personales y que sepa cuando está cometiendo desmanes en su dieta, para lo cual se proporcionan ciertas recomendaciones nutricionales para la familia de los pacientes con diabetes que al llevarlas a cabo permitirá al paciente recuperar su fuerza, vitalidad, energía y optimismo, porque muchos pacientes consideran su enfermedad como una maldición y se encuentran decepcionados. En este sistema de apoyo/educación se pretende que el paciente diabético desarrolle su responsabilidad y quede convencido de que tendrá que seguir cuidándose a través de los años, ya que se observa al cabo del tiempo que desarrollan complicaciones como la gangrena y ceguera entre otros, porque nunca quisieron asumir la responsabilidad de aceptar su dieta.

El paciente al enterarse de su enfermedad expresa ansiedad, angustia, miedo, depresión, pero también otros sentimientos agobian al familiar como son, confusión o desconcierto lo que puede llevar al familiar de acuerdo con su temperamento a un choque imposible de evitar (Bendayán.2007), sin embargo las necesidades educativas son complejas por la edad, el tiempo de estancia hospitalaria, el riesgo y porque debe de asumir el paciente y su familia el cuidado de una enfermedad crónica, por lo cual el educador debe desempeñar un papel preponderante para seguir el tratamiento, y se logren prevenir las dificultades, para estar en posibilidad de mejorar la calidad de vida.

La familia puede influir en la conducta del paciente y de cómo su involucramiento o apoyo, puede ayudar a su pronta recuperación. El familiar contribuirá a que siga la dieta sin protegerlo para que asuma su responsabilidad, considerando que el plan dietético es parte fundamental en el control de la diabetes y que es la piedra angular al tratamiento. El profesional de enfermería hace énfasis en



brindar orientación al paciente y su familia lo que les ayuda a estar bien informados, a que asuma su responsabilidad y acepten alguna limitación respecto al estilo de vida.

Es de gran importancia y fundamental el apoyo del familiar ya que si no se involucra puede causarle remordimiento por no haberlo apoyado. Se ha visto que al acompañar a su paciente en el hospital adquiere habilidades y actitudes de manejo, siendo en este caso nuestro eje el apoyo nutricional, que es parte fundamental en la estabilidad del paciente, dado que el paciente durante su internamiento se obliga a consumir una dieta prescrita, pero cuando egresa el comportamiento de los miembros de la familia, será favorecedor a la adherencia al tratamiento, para lograr el control es fundamental llevar un control estricto en el aspecto nutricional, siendo la familia, la pareja y las relaciones sociales las fuentes importantes de apoyo. (Portilla, Romero, y Román, 1991)

Otro aspecto que se considera es aplicar este sistema de apoyo/ educación al cuidador, o sea el familiar considerándolo que siente una gran responsabilidad moral, física y con gran desgaste, como cualquier persona que se vea sometida a dicha tarea y es común que en algún momento la persona que cuida se sienta incapaz de afrontarlo, ya que siempre se verá comprometida la salud no sólo del paciente, sino también la pérdida de su bienestar físico, mental y social, lo que puede llevar al cuidador a la enfermedad, por lo que se dan algunas sugerencias para el cuidado del cuidador del paciente con diabetes.

### **Recomendaciones nutricionales para la familia de los pacientes con diabetes**

La diabetes es una enfermedad caracterizada por alteraciones en el metabolismo de glucosa

y lípidos, manifestada por el incremento de la glucosa y triacilglicéridos en sangre, esta enfermedad es multifactorial y de consecuencias que van desde hiperglucemia, hipertensión arterial, accidentes cerebrales, aterosclerosis, coma diabético y puede terminar con la vida del paciente (Mataix Verdú, 2002). De acuerdo con datos publicados en el 2011, por la Organización Mundial de la Salud en el mundo se calcula que hay más de 346 millones de personas con diabetes, en el 2004 fallecieron 3,4 millones de personas por exceso de glucosa en sangre y se prevé que entre el 2005 y 2030 se dupliquen estas cifras. El costo en atención al paciente con diabetes para el país, los sistemas de salud y la familia del paciente son muy altos, por lo que es necesario buscar alternativas de tratamiento que motiven al paciente al autocuidado y a la familia al apoyo de la persona enferma.

Al ser la diabetes una enfermedad multifactorial se requiere un tratamiento integral que sea acorde a las características del paciente, el tratamiento que la Norma 015-SSA2-1994 referente a la prevención, tratamiento y control de la diabetes, marca que debe incluir: metas del tratamiento, manejo farmacológico, dietético, de actividad física, educación, automonitoreo y vigilancia.

En este capítulo sugerimos algunas estrategias para que la familia apoye al paciente con diabetes en su tratamiento nutricional.

Primero es importante saber que el apoyo familiar está vinculado directamente con el apego al tratamiento, este apoyo consta del cambio en los hábitos y actitudes de los familiares más cercanos, con la finalidad de estimular al paciente para el cumplimiento de las indicaciones prescritas por el equipo de salud (Marín-Reyes F, 2001).

Es frecuente que el paciente con diabetes no exprese la verdad de sus hábitos de

alimentación al personal de salud, pero no puede “ocultarle” la verdad a las personas con las que vive y convive, es por ello que la familia juega un rol determinante en el apoyo al apego al tratamiento. Con las personas que lo rodean, el paciente se sienten libre de expresar sus sentimientos, deseos, decepciones y fracasos, esta confianza puede ser una herramienta, que se emplee para que el paciente con el apoyo de su familia pueda cumplir con las siguientes metas:

- Reducir las complicaciones modificando los hábitos alimenticios para favorecer el control metabólico.
- Alcanzar y mantener el peso ideal o razonable en adultos y un crecimiento y desarrollo normal en niños.
- Controlar las concentraciones de glucosa en sangre para mantenerlos lo más cercanos a valores normales.
- Conseguir y mantener concentraciones óptimas de lípidos séricos.
- Prevenir las complicaciones.
- Mejorar el estado de salud mediante una nutrición óptima.

### **Sugerencias para la familia del paciente con diabetes**

- Acompañe al paciente con el nutriólogo, éste le diseñará un plan de alimentación acorde a sus características fisiológicas, economía, tratamiento farmacológico, requerimiento de energía y nutrimentos, y que a su vez este plan permita un equilibrio entre la ingestión de alimentos, medicamentos hipoglucemiantes o insulina y la actividad física, de este plan así como del apego del individuo a la dieta, dependerá en gran medida el mantener los niveles normales de glucosa y lípidos en sangre, logrando

de esta forma prevenir las complicaciones agudas y crónicas y por ende la mejora en la calidad de vida.

- Participen en las pláticas sobre los cuidados del paciente diabético, esto mejorará la calidad en la atención, reducirá los costos en elaboración de comidas “especiales” para el paciente, ayudará en el ahorro de tiempo en la preparación de alimentos, incrementará la satisfacción del paciente con su apoyo y mejorará el apego a la dieta. “La información es una condición necesaria pero no suficiente para adoptar comportamientos preventivos” (Marín-Reyes F, 2001).
- La obesidad está asociada a la resistencia periférica a la insulina, por lo que la familia debe motivar al paciente para realizar alguna actividad física, la mejor forma es acompañándolo a caminar o a practicar algún deporte que sea del agrado de todos. Deben procurar que cuando estén realizando la actividad física se mantengan hidratados tomando agua constantemente (de preferencia agua natural sin saborizantes), la meta es alcanzar y/o mantener un peso corporal saludable  $IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$ .
- Antes de que el paciente realice alguna actividad física verifique que sus niveles de glucosa estén entre 100 y 250mg/dL, pregunte al doctor si su familiar puede realizar actividad física en su condición actual (Bayer HealthCare, 2007).
- Despídanse de bebidas industrializadas que contengan muchos azúcares como: refrescos, jugos, aguas, la mayoría de estas bebidas tienen cantidades excesivas de azúcares y pocas cantidades de otros nutrimentos.
- Cuando vayan de compras cuiden de leer en la etiqueta de información nutrimental (*Figura 32-1*) de los productos que están

adquiriendo, la cantidad de carbohidratos y lípidos que éstos aportan y prefieran los que contienen una menor cantidad de carbohidratos y grasas o que estén reducidos en éstos.

- Cuide el consumo de alimentos que elevan demasiado los niveles de glucosa en sangre, a este efecto en la elevación de la glucosa sanguínea de los alimentos después de consumirlos, se le conoce como índice glucémico (IG), en la Figura 32-2 se muestran alimentos clasificados en base a su IG, los alimentos que están por arriba de 70 son considerados de IG alto y por tanto deben evitarse.
- Es recomendable que la familia se interese en acercarse a buscar información, entrenamiento y apoyo referente a la diabetes y sus complicaciones, así como las medidas preventivas que se pueden implementar en casa.
- En la medida de lo posible prefieran en

consumo de alimentos naturales que no han sido procesados, los alimentos naturales suelen tener menor cantidad de sodio, están libres de saborizantes y colorantes artificiales.

- Prefieran el consumo de alimentos de origen animal que no contengan muchas grasas como las carnes blancas (pollo, pavo, pescado) sin piel y la carne magra de res.
- Eviten el consumo de carnes muy grasosas como las vísceras, embutidos (salchicha, jamón, pate, salami, etc.), chicharrón, o alimentos que en su preparación se utilice mucho aceite o grasa como: alimentos capeados, empanizados o fritos.
- Prefieran las preparaciones culinarias que no utilicen aceite como el asado, guisado, hervido, horneado (pero sin mantequilla o aceite agregado), para darle más sabor a los alimentos se pueden emplear las especias naturales.

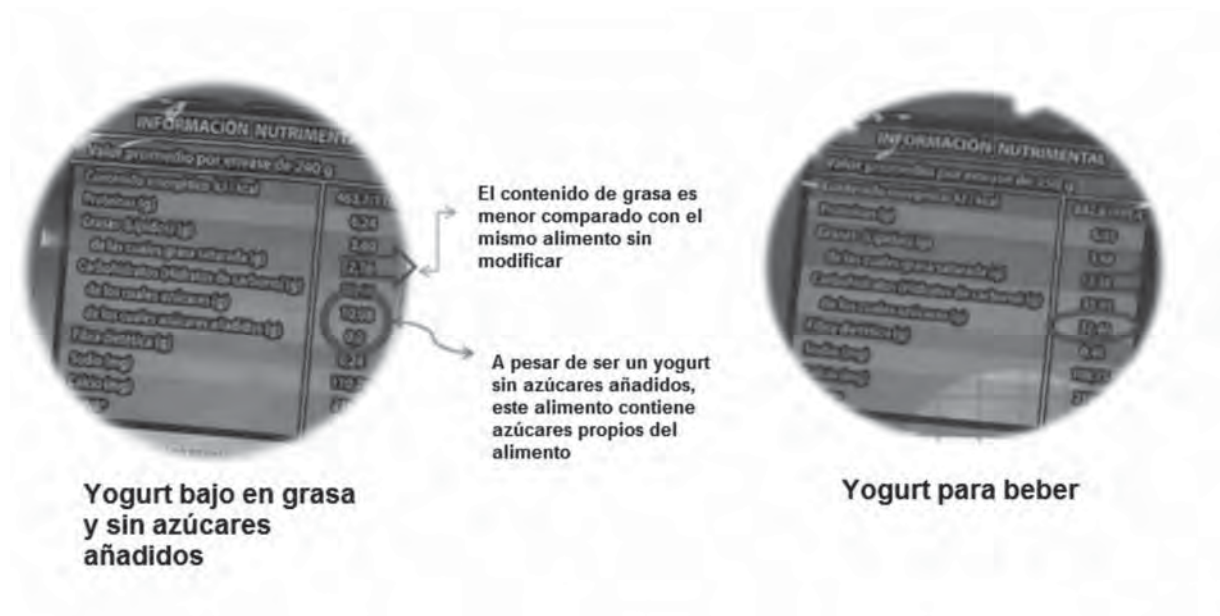


Figura 32-1. Comparativo entre yogurt bajo en grasas y sin azúcares añadidos y yogurt para beber sin modificaciones.

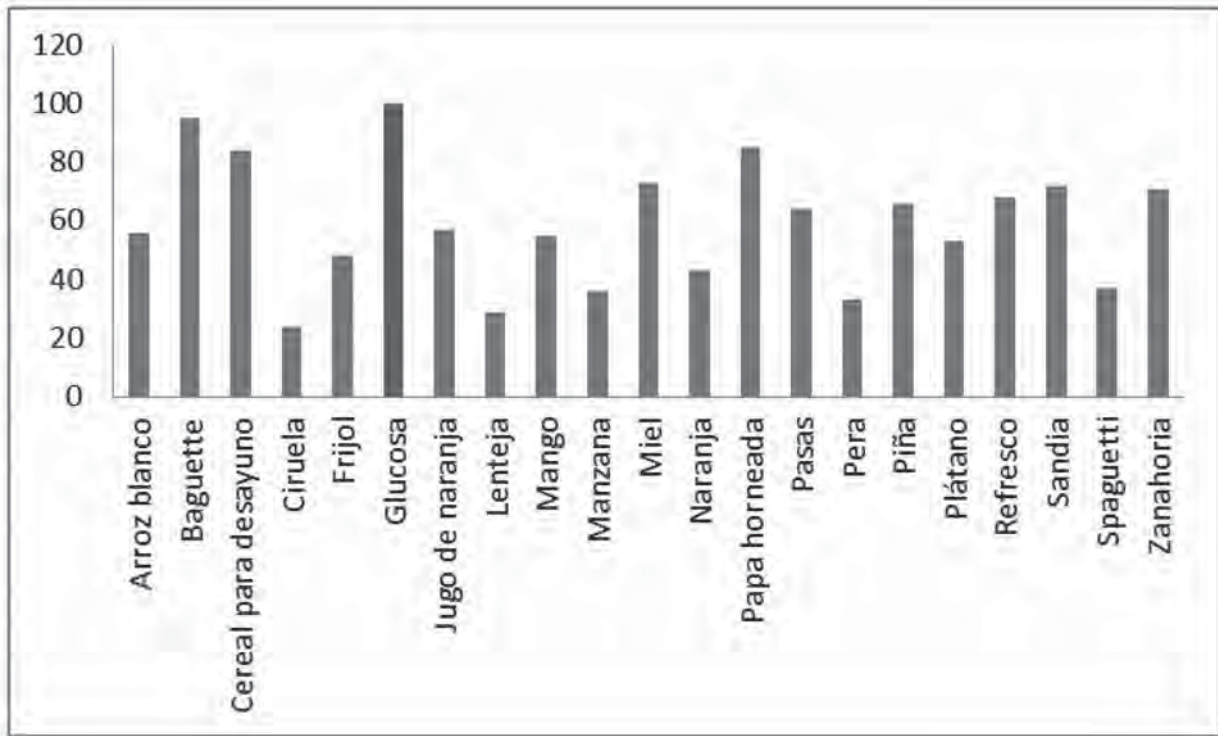


Figura 32-2. Índice glucémico de algunos alimentos.

- Ayude al paciente a concientizarse de su enfermedad, la persona que valora y aprecia los cambios que hace en su alimentación para mejorar su salud, tiene menos probabilidades de abandonar el tratamiento ante diversas situaciones.

### Cuidado del cuidador del paciente con diabetes

El cuidado de la persona con enfermedad crónica, discapacitado o anciano, es siempre una gran responsabilidad moral, física y con gran desgaste para cualquier persona que se vea sometido a dicha tarea y es común que en algún momento la persona que cuida se sienta incapaz de afrontarlo, ya que siempre se verá comprometida su salud y bienestar.

Se define como cuidado al conjunto de actividades y el uso de recursos para lograr que la vida de cada persona, se mantenga en una condición de bienestar. Implica comunicación,

confianza, compromiso y amor que lleva a una transformación profunda y cualitativa y a tomar decisiones.

**Cuidar.** Es un acto natural, es un acto de vida, impacta de forma importante para el que es cuidado. Cuidar involucra acciones de suplencia y/o ayuda. Es proporcionar atención integral a la persona en todas sus necesidades básicas y específicas de su vida. El acto de cuidar está dirigido a la salud, a mantener la vida.

El cuidador es aquella persona que se responsabiliza de personas con cierto grado de dependencia, puede ser física, mental, de manera total o parcial. Los cuidadores informales son padres, madres, hijos/as, familiares, personal contratado o voluntario, que asumen este rol.

En el caso del cuidado de las personas con diabetes el rol del cuidador no se circunscribe únicamente a la administración de medicamentos y el seguimiento puntual de las

visitas con el médico e implementación de recomendaciones terapéuticas y atención especial. Implica aspectos fundamentales para hacer la vida de estas personas tan segura y confortable como sea posible, por lo que se requiere poner especial atención a la persona (s) responsable de brindar atención y cuidado al paciente con diabetes.

Para algunos autores el cuidador se convierte en un paciente silencioso “oculto” o “desconocido” que precisaría un diagnóstico precoz de sus necesidades físicas, afectivas y una intervención inmediata, antes de que el deterioro sea tan marcado que repercuta gravemente en su salud y bienestar.

Se denomina al síndrome del cuidador como: Un trastorno común que presenta una sintomatología múltiple. Repercute en la vida de la persona que cuida, de tal forma que puede llevarla a una situación en la que tendrá que dejar de ejercer su ayuda.

Dicho síndrome se caracteriza por la existencia de un cuadro plurisintomático, que afecta a todas las esferas de la persona con importantes repercusiones médicas, sociales y económicas que pueden llevar al “cuidador” a tal grado de frustración, que aparte de abandonar su rol, se afecte su calidad de vida, su salud, y se verá comprometido su núcleo familiar, laboral y relaciones interpersonales.

Cuidar y cuidarse es un arte, al cuidar se infunde paz y confianza, cuidar es confiar en las propias posibilidades y en las de la persona cuidada. Cuidar; es escuchar los propios sentimientos, implica cuidarse. Por lo que es importante reflexionar en quién cuida, y cómo cuida al cuidador de personas con enfermedad crónica degenerativa, ancianos etc.

La primera persona que cuida al cuidador es el propio cuidador, de ahí que éste debe tener un profundo conocimiento de sí mismo, ser capaz de aceptar limitaciones y pedir

ayuda a familiares, amigos e instituciones, estar dispuesto a aprender y asumir la responsabilidad de su propio autocuidado.

## **Recomendaciones básicas de cuidado del cuidador**

Para poder ofrecer cuidados de calidad es necesario que la persona que cuida se sienta bien física y emocionalmente. Por ello, es fundamental que dedique tiempo a buscar momentos de descanso y a realizar actividades que coadyuven en el cuidado de la salud física y emocional, que le permitan centrar la atención en algo diferente a la enfermedad.

## **Pautas de autocuidado para el cuidador**

### **Descanso /sueño**

La falta de sueño y descanso condiciona a una serie de problemas como irritabilidad, falta de atención, estrés, etc.

### **Recomendaciones**

- Procurar pequeños descansos a lo largo del día.
- Cuando el enfermo descansa aprovechar la oportunidad para descansar también.
- Solicitar apoyo cuando se trata de hacer turnos por la noche.
- Acudir al médico si se presenta un estado de agotamiento o se tiene problema para conciliar el sueño.

### **Actividad física**

La actividad física es muy útil para descargar las tensiones que puede originar la asistencia continua de personas enfermas.



## Recomendaciones

- Practicar actividad física que resulte del agrado.
- Caminar aprovechando las salidas necesarias para realizar alguna gestión o bien programando la actividad con un horario y duración específica.
- Realizar algún tipo de actividad física, mejora sustancialmente la calidad de vida de las personas.
- Organización del tiempo, la falta de tiempo es una de las principales preocupaciones de los cuidadores: realizar una planificación de las actividades ayuda a aprovechar mejor el tiempo.
- Primero las tareas que sean más urgentes o importantes.
- Analizar si se podrá llevar a cabo en el tiempo establecido y evitar de esta manera que se convierta en un factor de estrés.
- Solicitar ayuda a otros miembros de la familia, cuando se sienta agobio por atender todas las responsabilidades, si se percibe excesivamente cansado.

## No al aislamiento

La responsabilidad diaria de cuidar de una persona puede llevar a una situación de aislamiento que potencializa la sensación de sobrecarga y estrés.

## Recomendaciones

- Procurar tiempo para uno mismo para realizar actividades de gusto personal
- Si se dispone de poco tiempo solicitar apoyo a familiares, amigos para que te sustituyan
- Por otro lado es importante dedicar un tiempo a los seres queridos; pues son un apoyo que propicia fortaleza emocional

## Establecimiento de límites

Una forma de cuidarse es poner límites al cuidado que proporcionamos, sobre todo cuando la persona cuidada toma actitudes de enfado, agresividad, desacuerdo o demanda más cuidado del que necesita.

## Recomendaciones

- Una manera de poner límites es decir no a determinadas demandas. Es necesario asumirlo y decirlo de tal manera que no genere sentimiento de culpa ni se lastime a la persona cuidada
- Cuando esto se hace difícil es mejor pedir ayuda de expertos para manejar situaciones de dependencia excesiva de parte de la persona cuidada, y evitar posteriores sensaciones de culpa, enojo e irritabilidad.

## Derechos del cuidador

- Cuidarse a sí mismo, hacerlo ayudará a cuidar mejor al ser querido.
- Buscar ayuda en otras personas.
- Reconoce cuáles son sus límites respecto a su nivel de energía y fuerza.
- Mantener aspectos de su vida que no involucren a la persona cuidada.
- El cuidador sabe qué hace todo lo que está a su alcance para esta persona y tiene derecho a hacer cosas sólo para él.
- Enfadarse, estar deprimido y permitirse expresar ocasionalmente sentimientos negativos.
- Rechazar cualquier intento de manipulación por parte del ser querido a través de sentimientos de culpa, enfado o depresión.
- Recibir consideración, afecto, perdón y aceptación por todo lo que hace para su



familiar, a la vez que él ofrece lo mismo a cambio.

- Estar orgulloso de lo que ha logrado, aplaudir la valentía que en ocasiones ha necesitado para cubrir las necesidades de su ser querido.
- Proteger su individualidad y su derecho a tener una vida propia, en el caso de que su ser querido no le necesite todo el tiempo.

*Rev. Enfermería Actual*. **2011**, 21, pp. 1-20 Disponible en <<http://www.revenf.ucr.ac.cr/programa.pdf>> (acceso: 14 de noviembre de 2012).

## Bibliografía

- Barrera-Ortiz, L.; Pinto-Afanador, N.; Sánchez-Herrera, B. Evaluación de un Programa para Fortalecer a los Cuidadores Familiares de Enfermos Crónicos. *Rev. Salud pública*. **2006**, 8 (2):141-152.
- Beebe, Ch.; et al. Nutrition Management for individuals with non-insulin dependant D.M.in de 1990's A Review by the Diabetes Care Education, Dietetic Practice Group. *J.A.D.A.* **1991**, (2):194-209.
- Marín-Reyes, F.; Rodríguez-Morán, M. Apoyo familiar en el apego al tratamiento de la hipertensión arterial esencial. *Salud Pública Mex* **2001**, 43, 336-339.
- Marriner, T.A.; Raile A.M. *Modelos y Teorías*, 6ª ed.; Elsevier Mosby. 2008.
- Nisebe, M.; Carín. C. Disponible en línea: [Clarín.com/diario/2005/01/26/conexiones/t-910582.htm](http://Clarín.com/diario/2005/01/26/conexiones/t-910582.htm) (acceso: 14 de noviembre de 2012).
- Stephen J.; Cavanagh; D.O. *Modelo de Orem. Aplicación Práctica*. Masson-Salvat Enfermería: Barcelona, España. 1993.
- Vargas, B.; Fernández, C. Programa de alta hospitalaria programada para preparar el egreso del paciente y familia. (On line).

---

## Paraoxonasa humana1 (PON1h) y su papel protector en la diabetes

---

Diego ESTRADA LUNA  
Francisco Iván CELAYA CORREA  
Gabriel BETANZOS CABRERA

**D**ESDE SU descubrimiento la enzima paraoxasa - 1 humana (PON1h) ha sido objeto de estudio en diversos campos de la investigación. La PON1h fue inicialmente identificada en el campo de la toxicología, como una enzima capaz de hidrolizar componentes organofosforados, sin embargo, en los últimos años se ha estudiado su relación en el metabolismo de los lípidos y su posible papel protector en el desarrollo de aterosclerosis. La PON1h es una esterasa dependiente de calcio que hidroliza compuestos organofosforados, lactonas, ésteres alifáticos insaturados, entre otros. Se sabe que es una enzima que se sintetiza en el hígado de los mamíferos y circula por el torrente sanguíneo unido a las apolipoproteínas apo A - I y apo J de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), se ha demostrado que tiene la capacidad de prevenir de la peroxidación a las lipoproteínas

de baja densidad (LDL). Sin embargo, su papel fisiológico no está aún claro. Por su parte, la diabetes es una enfermedad que se asocia a un elevado nivel de estrés oxidativo y que una de las complicaciones en muchos casos, es el desarrollo de aterosclerosis. En diversos estudios epidemiológicos, se ha demostrado una notable disminución en la concentración y actividad de la enzima en presencia de diabetes y todavía más acentuada en presencia de aterosclerosis. Esta relación inversa, se explica ya que la enzima tiene una capacidad antioxidante y específicamente, elimina los lipoperóxidos que participan en la formación de la placa y es a este nivel donde la PON1h podría desempeñar un papel protector. Es por ello que se plantea a la PON1h como un objetivo primario en el manejo de la diabetes y de la aterosclerosis.

## Paraoxonasa - 1 humana (PON1h)

### Historia de la PON1h

En 1946 Abraham Mazur fue el primero en reportar que en un extracto de tejido animal existía una sustancia capaz de hidrolizar componentes organofosforados. Esto llevó a la identificación posterior de la enzima paraoxonasa 1 humana (PON1h) en la década de los años 1950-59. La PON1h se identificó inicialmente como una enzima detoxificante en el campo de la toxicología, su nombre de *paraoxonasa*, proviene precisamente de su capacidad de hidrolizar al paraoxón (un potente inhibidor de la colinesterasa), un insecticida organofosforado utilizado en los campos agrícolas, producto del metabolismo del insecticida paratión. No obstante, a que la PON1h puede también hidrolizar ésteres aromáticos, tales como el fenil acetato, el término de arilesterasa también fue introducido para describir la actividad de esta enzima. PON1h circula en el plasma sanguíneo anclado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), Mackness *et al.*, en 1991 demostraron que la PON1h podría prevenir la acumulación de lipoperóxidos en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), así de esta manera, ligando a

la PON1h con enfermedades cardiovasculares, el interés científico sobre la PON1h se ha incrementado grandemente, especialmente en las últimas décadas. A pesar de esto, actualmente la función fisiológica exacta de PON1h está aún por ser esclarecida.

### Principales características de las Paraoxonasas (PONs)

Se conocen como PON a un grupo de enzimas de una familia génica que en los mamíferos al menos tiene tres miembros codificados por los genes *PON1*, *PON2* y *PON3* (Tabla 33-1). Esta familia de genes parece haberse formado por la duplicación de un precursor común, ya que los tres son muy parecidos (70% de homología en la secuencia nucleotídica y 60% de similitud en los aminoácidos), los genes se encuentran localizados en posiciones adyacentes del cromosoma 7 (7q21.3) en la especie humana y del cromosoma 6 en ratones.

La PON1h es una enzima compuesta por 354 aminoácidos con peso molecular de 43 -45 kDa, es una esterasa [EC 3.1.8.1], dependiente de calcio (Figura 33-1) que facilita la hidrólisis de algunos xenobióticos como compuestos organofosforados, ésteres alifáticos insaturados, lactonas, ésteres carboxílicos y carbamatos. La PON1h se

**Tabla 33-1. Principales características funcionales de los productos génicos de PON1, PON2 y PON3 indicando los tejidos donde se expresan.**

Característica	PON1	PON2	PON3
Actividad paraoxonasa/arilesterasa	Si	No se ha observado	Débil
Actividad tiolactonasa	Si	No se ha observado	Si
Circula asociada a HDL	Si	No se ha observado	Si
Protege a las LDL de oxidación	Si	Si	Si
Se expresa en	Hígado	Hígado, riñón y cerebro	Hígado, placenta, pulmón y testículos

sintetiza en el hígado y es liberada en un proceso de acoplamiento con las partículas transitorias de HDL asociadas con la membrana celular, las cuales remueven a la PON1h de la membrana celular y se anclan a las apolipoproteínas A I y apo J de las HDL, a través de una secuencia hidrófoba en el extremo NH<sub>2</sub> - terminal de la enzima y de esta forma es como se transporta en el torrente sanguíneo. Las funciones fisiológicas de los genes *PON2* y *PON3* están siendo también objeto de estudio. Se ha observado que mutaciones en el gen *PON2* presentan cierta asociación con alteración en el metabolismo lipoproteico y un aumento del riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. Al parecer PON2 también es capaz de proteger las LDL de la oxidación, a pesar de que esta enzima no se encuentra asociada a las HDL. Por otro lado, la PON3 sí circula unida a las HDL en el suero de conejos y humanos, presenta una actividad de paraoxonasa y aril esterasa muy débil y es capaz de hidrolizar lactonas aromáticas y lipoperóxidos. También se ha observado, que la PON3 tiene una capacidad mayor que la PON1 de proteger a las LDL, pero como su expresión es muy inferior, su importancia relativa es menor.

### Actividad detoxificante y antioxidante de la PON1h

El paraoxón es un metabolito tóxico producido en el hígado a partir del paratión, el cual a su vez es un compuesto relativamente inocuo. En el caso de mamíferos, si el paraoxón pasa al torrente sanguíneo, éste se hidroliza e inactiva por la PON1h. Ésto no sucede en aves, peces e insectos que en general, carecen de PON1h y se intoxican con facilidad por estos compuestos. Se ha descrito que la actividad de la PON1h con el sustrato paraoxón se correlaciona con la concentración de la proteína. Por otra parte la



**Figura 33-1. Estructura MMDB (Molecular Modeling Database) para paraoxonasa 1.** Se muestra la localización intra-molecular de la interacción con el calcio. MMDB ID: 27505 Nat Struct Mol Biol. 2004.

PON1h confiere las propiedades antioxidantes de las HDL y es quizá el mecanismo principal de inhibición de la oxidación de las LDL y de las propias HDL, procesos directamente involucrados en la fase inicial de la aterosclerosis. Este potencial antiaterogénico de la paraoxonasa viene dado por su capacidad de hidrolizar lípidos oxidados, fosfolípidos y ésteres de colesterol peroxidados (CEOOH), limitando su acumulación sobre las LDL.

Los valores séricos y de actividad de la enzima varían entre individuos, no obstante, permanecen relativamente constantes en un individuo. Sin embargo, en distintas situaciones fisiopatológicas vinculadas a un aumento del estrés oxidativo y factores ambientales se produce una disminución de la actividad sérica así como de la concentración, por tanto afectando la función antioxidante de la PON1h. Evidencias experimentales de esta función antioxidante se apoyan en estudios realizados en ratones *knock - out PON1/apoE* que demuestran que PON1h es eficaz para inhibir la oxidación de las LDL y lipoproteínas de densidad intermedia.

## **Factores que afectan la actividad, concentración y expresión de la PON1h**

La actividad de la PON1h está presente desde el nacimiento y después del primer año de vida, se alcanzan los máximos niveles y permanecen constantes hasta la edad adulta. Se ha encontrado que la actividad enzimática varía de 10 a 40 veces entre poblaciones con diferentes raíces étnicas. La actividad y concentración sérica de la PON1h pueden variar por la presencia de polimorfismos, en el gen y el promotor de la PON1h.

Se conocen 2 polimorfismos de un sólo nucleótido de la enzima, uno de ellos es la sustitución de glutamina (Q) por arginina (R) en el codón 192, este polimorfismo marca una diferente actividad hidrolítica hacia varios sustratos. El alelo Q es menos eficiente que el R para hidrolizar al paraoxón; sin embargo, es más eficiente frente a diazoxón, somán, y sarín y las lipoproteínas oxidadas. Debido a esto, las investigaciones se han enfocado con la relación de los polimorfismos de PON1h con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, existe controversia en estudios realizados unos han mostrado, que el polimorfismo Q192 está más asociado con menor riesgo de ECV que el polimorfismo R, mientras otras investigaciones, reportan que no existe asociación con ninguno de los alelos de la PON1h-192. El otro polimorfismo, es la sustitución de leucina (L) por metionina (M) en la posición 55, en este caso el polimorfismo determina las diferentes concentraciones séricas de la PON1h. El alelo M, está asociado a concentraciones bajas de la enzima. Asimismo, se han descrito 5 polimorfismos en la región promotora, la sustitución C - 108T para tener gran influencia sobre los niveles plasmáticos de la proteína PON1h. De hecho, los niveles bajos en el PON1hM55 parecen ser el resulta-

do de un desequilibrio relacionado con el alelo C -108T. El alelo C - 108C determina niveles de PON1h que son el doble de los que provee el alelo C - 108C. El polimorfismo L55M está asociado de forma independiente con la formación temprana de placas ateroscleróticas, mientras que el genotipo PON1 LL es un indicador significativo de riesgo de ECV.

También la actividad y concentración pueden variar, debido a otros factores diferentes al genotipo; se ha observado que la actividad se encuentra disminuida en enfermedades de elevado estrés oxidativo como la diabetes, enfermedad coronaria, las dislipoproteinemias, tabaquismo, alcoholismo, procesos inflamatorios y ciertas neuropatías. De igual forma, la actividad disminuye con la edad avanzada, probablemente al aumento del estrés oxidativo que trae consigo el envejecimiento o a las bajas concentraciones de HDL en los adultos mayores. De igual forma el embarazo, las alteraciones hormonales pueden modificar los niveles. Además de estos factores, se ha visto que los fármacos y algunos nutrimentos de la dieta modulan también la actividad y concentración de la enzima, aunque los mecanismos exactos se desconocen. Por ejemplo, los datos de los que se disponen sobre el papel que juegan los antioxidantes sobre la actividad de la PON1h no son plenamente concluyentes, ya que mientras la ingesta de vitamina C y E parece incrementar la actividad de la PON1h, el consumo elevado de cierto vegetales (teóricamente ricos en antioxidantes), hace el efecto contrario, por lo que es necesario conducir a más investigaciones que conlleven a tener un concepto generalizado, y así poder pensar, que el consumo de antioxidantes mejora el estado paraoxonásico. La razón de esta divergencia se desconoce, pero hipotéticamente se puede pensar que la PON1h actúa hasta que los antioxidantes circulantes empiezan a disminuir. Es



decir que la disminución en la concentración de antioxidantes induce la expresión del gen de la PON1h.

En relación a esto, estudios de expresión génica de la PON1h, se ha observado que los niveles del ARNm son regulados por marcadores de inflamación, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina 1 y 6 y fosfolípidos oxidados. También se ha demostrado que compuestos polifenólicos modulan la expresión de la PON1h conduciendo a un incremento de la actividad de la PON1h.

### **Paraoxonasa 1 humana (PON1h) y diabetes**

La diabetes tipo 1 es una enfermedad que se asocia a un elevado nivel de estrés oxidativo y una alta susceptibilidad a la enfermedad coronaria, en tanto que la diabetes tipo 2 se caracteriza por una glucemia elevada, hipertrigliceridemia, presencia de metabolismo oxidativo acelerado, concentraciones disminuidas de colesterol de las HDL, alta prevalencia de obesidad y aterosclerosis acelerada, así como la disminución de la concentración y actividad de PON1h en ambos casos. Los individuos con baja tolerancia a la glucosa o los diabéticos recién diagnosticados, presentan valores normales en la actividad, aunque ya muestran un exceso de LDL oxidada. Al parecer, la actividad de la PON disminuye a medida que progresa la diabetes y se halla especialmente baja en estadios avanzados de la enfermedad. En la obesidad asociada a concentraciones elevadas de leptina, se observa una disminución de las actividades de la PON, arilesterasa y lactonasa de la PON1 y un incremento del estrés oxidativo, factores que podrían explicar, al menos en parte, la relación entre obesidad y aterosclerosis en los hiperleptinémicos.

Uno de los factores que se ve implicado en el bajo rendimiento de la PN1h en diabetes es

la glicación de las proteínas, estudios *in vitro* realizados por Kalousová *et al.*, (2005) han demostrado que las HDL incubadas en concentraciones elevadas de glucosa (100 mmol/l) paraoxonasa, disminuye a medida que se incrementa el número de alteraciones metabólicas propias del síndrome plurimetabólico, y esta disminución se acompaña de concentraciones progresivas de peróxidos lipídicos.

Estudios realizados por Senti *et al.*, (2003) reportaron que los niveles de HDL en personas con diabetes tipo 1 fueron significativamente menos eficientes en la metabolización de la membrana eritrocitaria de hidroperóxidos de HDL, que en sujetos sanos. Por tanto, es posible que los HDL de los sujetos con diabetes tipo 1 causen defectos en el metabolismo de los lípidos de la membrana celular y una elevada oxidación, lo que podría contribuir al aumento de riesgo de desarrollar aterosclerosis.

Como se mencionó la actividad de la PON1h varía entre individuos por factores genéticos o fisiopatológicos. Las variantes polimórficas en el gen del PON1h, están asociadas a la susceptibilidad de complicaciones macro y microvasculares. Existe una correlación positiva entre la concentración de apo A - I y la actividad paraoxonasa, es decir la cantidad de moléculas de la enzima está determinada por la cantidad de partículas HDL presente en plasma, siendo la apo A - I un marcador excelente de la cantidad de partículas HDL, situación que no sucede con las apo AII, segunda proteína en abundancia de las HDL, ya que ratones transgénicos para apo - AII humana, carecen de capacidad para inhibir la oxidación de las LDL, debido a un bajos niveles de PON1h.

Además de asociar el polimorfismo Q/R 192 con el desarrollo de ECV, en un estudio realizado por Phofl *et al.*, (1999) encontraron que el alelo R se encuentra asociado no sólo



con ECV sino, con el tabaquismo, la poca o nula actividad física, y la presencia de diabetes; no obstante, en Europa cuatro estudios no mostraron tal asociación. Esta variabilidad sugiere que la relación entre gen - medio ambiente y / o las interacciones gen - gen podrían modular la relación entre el polimorfismo de la PON1h y la enfermedad cardíaca coronaria en pacientes con diabetes.

En un estudio de casos y controles realizado por Agachan *et al.*, (2004) se encontró que los pacientes con diabetes portadores de la variante R de PON1h tiene mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Asimismo, aquellos homocigotos RR se estima, tienen tres veces más riesgo de sufrir infarto al miocardio que pacientes con diabetes homocigotos QQ. Esto sugiere entonces, que el alelo R tiene una menor capacidad para proteger la oxidación de LDL con respecto al alelo Q.

Asu vez, Gallego *et al.*, (2008) determinaron que el alelo L del polimorfismo gen Leu54Met se asocia estrechamente con complicaciones microvasculares en presencia de diabetes; el estrés oxidativo y alteraciones de la cantidad y calidad de lipoproteínas estuvieron implicados en la patogénesis de complicaciones microvasculares como la retinopatía, la elevación inicial de la tasa de excreción de la albúmina.

El mal control metabólico de la diabetes tipo 1 es uno de los factores más importantes para acelerar el desarrollo de las complicaciones tardías en la enfermedad. Una baja actividad de la paraoxonasa 1 y los niveles altos de lipoperoxidación contribuyen al daño endotelial en pacientes con diabetes. Los marcadores genéticos involucrados en el metabolismo lipoproteico y su modificación pueden ser un factor importante en el desarrollo de enfermedades coronarias y de infarto al miocardio en pacientes con diabetes tipo 2.

## Conclusiones

La diabetes básicamente es una falla en el metabolismo de los carbohidratos, que también afecta el metabolismo de grasas y proteínas. La diabetes se asocia a un nivel elevado de estrés oxidativo y una susceptibilidad alta a la enfermedad coronaria, así como a una disminución de la concentración de PON1 y de su actividad.

El interés por el estudio de la PON1h ha ido incrementando en las últimas décadas, debido a su posible papel preventivo en el desarrollo aterosclerosis, debido primordialmente a la capacidad de proteger de la oxidación a las LDL, el cual es un proceso común involucrado en el desarrollo de esta enfermedad crónica. Diversos estudios recientes, han demostrado que la actividad de la PON1h está notablemente disminuida en pacientes con diabetes, y que su disminución se acentúa a medida que se incrementa el número de alteraciones metabólicas, esta actividad depende también de la presencia 2 polimorfismos, por lo que también son factores en el riesgo de padecer enfermedades coronarias, como consecuencia de la diabetes. Sin duda, la PON1h tiene una participación en la prevención o en el retardo de la aterosclerosis, pero debido a los factores genéticos y ambientales que la regulan, es difícil de concluir que sea el único componente que confiere la actividad protectora a las HDL y a las LDL. Con esto, la PON1h se dilucida como un factor importante preventivo y de defensa en el desarrollo de la diabetes y aterosclerosis, por sus diversas propiedades antioxidantes y pro -inflamatorias.

## Bibliografía

- Abbott, C.A.; Mackness, M.I.; Kuman, S.; Boulton, A.J.; Durrington P.N. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **1995**, 15, 1812–18.
- Adkins, S.; Gan, K.N.; Mody, M.; La Du, B.N. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* **1993**, 52, 598-608.
- Agachan, B.; Yilmaz, H.; Ergen, H.A.; Karaali, Z.E.; Isbir, T. Paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and its effects to oxidant-antioxidant system in Turkish patients whit type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res.* **2005**, 54, 287-293.
- Aviram, M.; Billecke, S.; Sorenson, R.; Bisgaier, C.; Newton, R.; Rosenblat, M.; Eroqul, J.; Hsu, C.; Dunlop, C.; La Du, B. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase alloenzymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **1998**, 18, 1617–24.
- Betanzos-Cabrera, G.; Guerrero-Solano, J. A.; Martínez-Perez, M. M.; Calderón-Ramos, Z. G.; Miller, H.; y Cancino-Díaz, J. C. Pomegranate juices increases level of paraoxonase-1 (PON1) expression and enzymatic activity in streptozotocin- induced diabetic mice fed with a high-fat diet. *Food Res Int.* **2011**, 44, 1341-5.
- Canales, A.; Sánchez-Muniz, F. J. Paraoxonasa, ¿algo más que una enzima? *Med Clin (Barc).* **2003**, 121, 537-548.
- Craig, M. E.; Duffin, A. C.; Gallego, P. H.; Lam, A.; Cusumano, J.; Hing, S.; Donaghue, K. Plantar fascia thickness, a measure of tissue glycation, predicts the development of complications in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **2008**, 31, 1201-1206.
- Durrington, P. N.; Mackness, B.; Mackness, M. I. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2001**, 21, 473-480.
- Ferretti, G.; Bacchetti, T.; Bushi, D.; Rabini, R. A.; Curatola, G. Protective effect of paraoxonase activity in high density lipoproteins against erythrocyte membrane peroxidation: a comparison between healthy subjects and Type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* **2004**, 89, 2957–2962.
- Furlong, C.; Richter, R. J.; Seidel, S. L.; Costa, I. G.; Motulsky, A. G. Spectrophotometric assays for the enzymatic hydrolysis of the active metabolites of chlorpyrifos and parathion by plasma paraoxonase/ arylesterase. *Anal Biochem* **1989**, 180, 242-247.
- Gallego, H.; Craig, E.; Duffin, C.; Bennetts, B.; Jenkins, A.; Hofer, S.; Lam, A.; Donaghue, K. Association between p.Leu54Met polymorphism at the paraoxonase-1 gene and plantar fascia thickness in young subjects whit type 1 diabetes. *Diabetes Care* **2008**, 31, 1585-1589.
- Hedrick, C. C.; Thorpe, S. R.; Fu, M. X.; Harper, C.M.; Yoo, J.; Kim, S. M.; Wong, H.; Peters, A. L. Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetología* **2000**, 43, 312-20.

- Hegele, R. A.; Brunt, J. H.; Connelly, P. W. A polymorphism of the paraoxonase gene associated with variation in plasma lipoproteins in a genetic isolate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **1995**, 15, 89-95.
- Humbert, R.; Adler, D.A.; Disteche, C.M.; Hassett, C.; Omiecinski C.J.; Furlong, C.E. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nature Genetics* **1993**, 3, 73-76.
- Ikeda, Y.; Suehiro, T.; Inoue, M.; Nakauchi, Y.; Morita, T.; Arii, K.; Ito, H.; Kumon, Y.; Hashimoto, K. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* **1998**, 47:598-602.
- Jenkins, A. J.; Rowley, K. G.; Lyons, T. J.; Best, J. D.; Hill, M. A.; Klein, R. L. Lipoproteins and diabetic microvascular complications. *Curr Pharm Des.* **2004**, 10, 3395-3418.
- Kalousová, M.; Zima, T.; Tesar, V.; Dusilová-Sulková, S.; Skrha, J. Advanced glycoxidation end products in chronic diseases-clinical chemistry and genetic background. *Mutat Res.* **2005**, 579, 37-46.
- Kennedy, A. L.; Lyons, T. J.; Glycation, oxidation, and lipoxidation in the development of diabetic complications. *Metabolism.* **1997**, 46, 14-21.
- Mackness, B.; Durrington, P.N.; Boulton, A.J.; Hine, D.; Mackness, M.I.; Serum paraoxonase activity in patients with type 1 diabetes compared to healthy controls. *Eur J Clin Invest.* **2002**, 32, 259-264.
- Mackness, B.; Davies, G.K.; Turkie, W.; Lee, E.; Roberts, D.H.; Hill, E.; Roberts, C.; Durrington, P. N.; Mackness, M. I. Paraoxonase status in coronary heart diseases: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2001**, 21, 1451-1457.
- Mackness, M.I.; Harty, D.; Bhatnagar, D.; Winocour, P.H.; Arrol, S.; Ishola, M.; Durrington, P.N. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* **1991**, 86, 193-199.
- Pfohl, M.; Koch, M.; Enderle, M.; Kühn, R.; Füllhase, J.; Karsch, K.; Häring, H. Paraoxonase 192 Gln/Arg gene polymorphism, coronary artery disease, and myocardial infarction in type 2 diabetes. *Diabetes* **1999**, 48, 623-627.
- Primo-Parmo, S.L.; Sorenson, R.C.; Teiber, J.; La Du, B.N. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics.* **1996**, 33, 498-507.
- Rozenberg, O.; Shiner, M.; Aviram, M.; Hayek, T. Paraoxonase1 (PON1) attenuates diabetes development in mice through its antioxidative properties. *Free Radical Biol. Med.* **2008**, 44, 1951-59.
- Ruiz, J.; Blanché, H, James, R. W.; Garin, M. C.; Vaisse, C.; Charpentier, G.; Cohen, N.; Morabia, A.; Passa, P.; Froguel, P. Gln-Arg 192 polymorphism of paraoxonase and coronary heart disease in type 2 diabetes. *Lancet.* **1995**, 346, 869-872.
- Saha, N.; Roy, A.C.; Teo, S.H.; Tay, J.S.H.; Ratnam, S.S. Influence of serum paraoxonase polymorphism on serum lipids and apolipoproteins. *Clin Genet.* **1991**, 40, 277-282.
- Sanghera, D.K.; Saha, N.; Aston, C.E.; Kamboh, M.I. Genetic polymorphism

- of paraoxonase and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler, Thromb Vasc Biol.* **1997**, 17, 1067-1073.
- Sentí, M.; Tomás, M.; Fitó, M.; Weinbrenner, T.; Covas, M. I.; Sala, J.; Masiá, R.; Marrugat, J. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **2003**, 88 (11):5422-5426.
- Soran, H.; Younis, N.N.; Charlton-Menys, V.; Durrington, P. Variation in paraoxonase-1 activity and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* **2009**, 20, 265-74.
- Tomás, M.; Latorre, G.; Sentí, M.; Marrugat, J. Función antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad: un nuevo paradigma en la aterosclerosis. *Rev Esp Cardiol.* **2004**, 57, 557-69.
- Van Himbergen, T.M.; Van Tits, L.J.; Roest, M.; Stalenhoef, A.F. The story of PON1: how and organophosphate-hydrolyzing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine. *Neth J Med.* **2006**, 64, 34-8.



---

## La granada como una alternativa en el tratamiento de la diabetes

---

Perla Yuridia MONTES RUBIO  
Héctor Enrique FABELA ILLESCAS  
Gabriela SÁNCHEZ SOLARES  
Gabriel BETANZOS CABRERA

**L**A DIABETES es la enfermedad metabólica más común en el mundo y sigue en aumento. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, hay más de 346 millones de personas con diabetes. Una forma para controlar e incluso prevenir la diabetes, es a través de buenos hábitos alimentarios, incluyendo en la dieta alimentos nutricionalmente ricos, el fruto de granada es uno de ellos. La granada es un fruto utilizado desde la antigüedad, debido a que ha demostrado tener diversas propiedades benéficas a la salud. Diferentes extractos del árbol y del fruto han sido estudiados como un potencial tratamiento de la diabetes, especialmente extractos de cáscara, corteza, flor, hoja así como jugo proveniente de los arilos. Dentro de las propiedades más importantes destacan: antiaterogénico, antioxidante, antihipertensivo, y efectos hipoglucémicos e hipolipidémicos, entre otros. Por tal motivo, la granada podría ser una alternativa en el tratamiento y en el manejo de la diabetes.

### Historia de la granada

El fruto de granada (*Punica granatum* L.) es originario en la región del mediterráneo hasta el norte de la cordillera del Himalaya. Desde el descubrimiento de la agricultura, hace unos 10,000 años, se sabe que este fruto se cultivaba en Egipto, donde lo llamaban “la fruta de la muerte”, en Babilonia se consideraba como un agente de resurrección, los persas creían que les confería invencibilidad en los campos de batalla; en la antigua China, las semillas simbolizaban longevidad e inmortalidad. La realeza de la India comenzaba sus banquetes con granada, uva y jojoba. La granada también es importante en la tradición judía, se dice que el fruto tiene 613 semillas para representar los 613 mandamientos de la Torá. En España, la granada es el símbolo y el emblema de la ciudad antigua de Granada, que es de ahí, donde la ciudad toma su nombre. En América Latina, el fruto fue traído por los españoles durante la conquista. Por su parte, los misioneros jesuitas

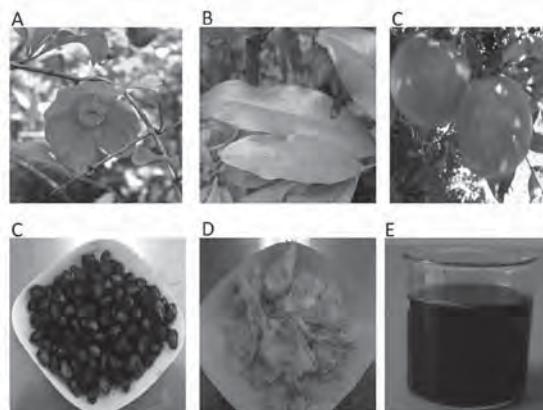


llevaron el fruto al norte de California de los Estados Unidos.

### Características del fruto de granada

La granada es un fruto proveniente de un árbol llamado granado, el cual pertenece a la familia de las punicáceas; una pequeña familia de árboles y arbustos que suelen medir entre 3 y 5 metros de altura y cuyos frutos son semillas rugosas con un color rojo típico. El árbol por lo general, posee muchas ramas espinosas con hojas estrechas de 3 - 8 cm de longitud, brillantes, lanceoladas y caducas (*Figura 34-1 b*). El tronco está cubierto por una corteza de color rojo - parduzco que luego se convierte en grisáceo conforme va envejeciendo. La vida de estos árboles es larga, con reportes de vida de hasta 200 años. Las flores que aparecen entre marzo y abril, tienen una tonalidad que va de color naranja a rojo y suelen tener entre 5 a 8 pétalos arrugados y un cáliz tubular (*Figura 34-1 a*). El fruto es una baya de color rojizo (*Figura 34-1 c*) que mide aproximadamente entre 7 y 12 cm de diámetro y cuya maduración toma de 6 a 7 meses después de la floración sin que éste pueda madurar fuera del árbol. El árbol produce pocos frutos en el segundo o tercer año después de la propagación, pero alcanza una buena producción después de 5 o 6 años. La parte comestible del fruto se llama arilo y presente una forma prismática (*Figura 34-1 d*), constituye el 52% del total del fruto, del cual el 78% corresponde al jugo y el 22% a las semillas, estos arilos están cubiertos por una membrana blanca que los separa y protege conocida como pericarpio (*Figura 34-1 e*).

El jugo extraído del fruto, es de color rojo intenso (*Figura 34-1 f*), su sabor es dulce y ligeramente astringente y es aprovechado en la industria para la elaboración de jugos comerciales, y extractos como la granadina, muy valorada en la cocktelería del sur de Europa.



**Figura 34-1. Componentes de la Granada.** A. Flor; B. Hojas; C. Fruto; D. Arilos; E. Pericarpio y mesocarpio; F. Jugo.

### Condiciones climáticas para el desarrollo de la granada

Para el cultivo de granada, se requiere de ciertas condiciones climáticas como son: luz solar intensa, inviernos suaves y calurosos con temperaturas mínimas no inferiores a los 12 °C, y veranos secos sin precipitaciones pluviales especialmente durante las últimas etapas de maduración del fruto. En tales condiciones, el fruto puede llegar a su tamaño óptimo, color, y la acumulación de azúcar, sin el peligro de la ruptura de su cáscara que a la postre lo lleve a la descomposición.

### Países productores de granada

La granada es de gran importancia para muchos países no sólo como uso médico sino como uso comercial en la elaboración de diversos productos tales como: bebidas, gelatinas, mermeladas, shampoos, entre otros. México no figura dentro de los países productores de granada a nivel mundial. Actualmente dentro de los países líderes en el cultivo se encuentran: India, España, Afganistán, Irak, Israel, Estados Unidos de Norteamérica, entre otros.

Sin embargo, México tiene diversas regiones de su territorio con las condiciones climáticas óptimas para su cultivo. Según datos reportados por la SAGARPA, muestran que el estado de Hidalgo estuvo dentro de los dos primeros lugares a escala nacional en cuanto a la producción de toneladas de granada, en los años 2008, 2009 y 2010 como lo muestra la Tabla 34-1. Dentro del estado, la región como mayor producción fue la del Valle del Mezquital, en donde los municipios de Tasquillo y Chilcuautila encabezan la producción estatal total.

### Composición nutrimental de la granada

La composición del fruto depende del suelo donde se cultive, clima, madurez, y formas de cultivo, así como las condiciones de almacenaje. Todo esto puede ocasionar variaciones significativas en el contenido de ácidos orgánicos, compuestos fenólicos, azúcares, vitaminas hidrosolubles, así como de minerales. La composición nutrimental de la granada se muestra en la Tabla 34-2.

Alrededor del 50% del peso total de la granada, corresponde a la cáscara, la cual

**Tabla 34-1. Producción Nacional de granada en el 2008, 2009 y 2010.**

Ubicación	Producción 2008	Producción 2009	Producción 2010
	Toneladas	Toneladas	Toneladas
Aguascalientes	18.00	20.00	24.00
Baja california	24.15	91.00	21.00
Coahuila	104.00	102.40	125.00
Colima	45.00	132.00	140.75
Guanajuato	796.00	805.00	676.00
Hidalgo	1,030.00	1,087.00	1,092.50
Jalisco	65.30	69.15	63.00
Estado de México	166.00	190.32	164.00
Michoacán	160.00	150.00	40.80
Morelos	150.00	200.00	0.00
Oaxaca	934.35	1,404.45	1,200.67
Querétaro	12.00	9.00	12.00
San Luis Potosí	54.00	54.00	55.08
Sonora	170.00	218.00	704.00
Zacatecas	10.50	12.00	12.07
Total	3,740.10	4,544.32	4330.87

Fuente: SAGARPA. Sistema Estatal de Información para el Desarrollo Rural Sustentable, Hidalgo, 2011.

es una fuente importante de polifenoles, particularmente rica en taninos hidrolizables, principalmente punicalaginos y punicalinos; antocianinas como cianidina, pelargonidina, y delfinidina; flavonoides tales como kaempferol, luteolina, quercetina; minerales, como: potasio, nitrógeno, calcio, fósforo, magnesio y sodio. Los arilos por su parte, se componen de azúcares totales, principalmente fructosa y glucosa, pectina, ácidos orgánicos como ácido ascórbico, ácido cítrico, y ácido málico, además de flavonoides, principalmente

**Tabla 34-2. Contenido nutrimental por 100 g de la parte comestible de granada.**

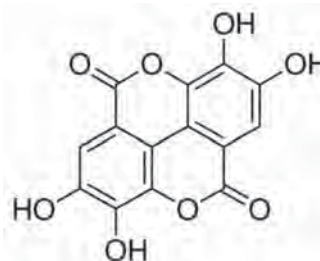
Componentes	Cantidad
Kilocalorías	63-78
Humedad	72.6-86.4 %
Proteínas	0.05-1.6 g
Lípidos	0.9 g
Carbohidratos	15.4-19.6 g
Fibra	3.4-5.0 g
Cenizas	0.36-0.73 g
Calcio	3-12 mg
Fósforo	8-37 mg
Hierro	0.3-1.2 mg
Sodio	3 mg
Potasio	259 mg
Tiamina	0.003 mg
Riboflavina	0.012-0.03 mg
Niacina	0.180-0.3 mg
Ácido ascórbico	4-4.2 mg
Ácido cítrico	0.46-3.6 mg
Ácido bórico	0.005 mg

Fuente: Morton, 1987.

antocianinas y minerales como calcio, cloro, cobalto, cromo, cobre, potasio, magnesio, manganeso, sodio, y cinc.

Las antocianinas son el grupo más grande e importante de flavonoides presentes en los arilos. Hay una gran variedad de las antocianinas presentes, principalmente se encuentran: cianidina-3 - O - glucósido, cianidina - 3,5 - di - O - glucósido, delfinidina -3 - O - glucósido, delfinidina - 3,5 - di - O - glucósido, pelargonidina - 3 glucósido - O, y pelargonidina - 3,5 - di - O - glucósido.

El jugo contiene una gran cantidad de compuestos polifenólicos. Entre los principales polifenoles que contiene, se incluyen los taninos hidrolizables, como los punicalaginos y punicalinos, que presentan la mayor capacidad antioxidante o captadora de radicales libres, los cuales se hidrolizan en otro potente antioxidante el ácido elágico (*Figura 34-2*). El color rojo/violeta de las antocianinas proporciona el color intenso de los arilos y del jugo, junto con restos de una familia de compuestos astringentes conocido como taninos.



**Figura 34-2. Estructura del ácido elágico.**

Los punicalaginos son los principales elagitaninos del fruto, los cuales se obtienen mediante la presión del fruto entero, esta molécula tiene un peso molecular de más de 1,000 daltones y para su absorción se descompone en fracciones de ácido elágico y otros polifenoles más pequeños liberados en el torrente sanguíneo. También son

**Tabla 34-3. Componentes presentes en las diferentes partes de la granada.**

Partes de la planta	Constituyentes
Jugo	Antocianinas, glucosa, ácidos orgánico, ácido elágico, ácido gálico, ácido caféico, elagitaninos, catequinasquercetina, minerales principalmente hierro y aminoácidos.
Semillas	Ácido linolenico, ácido linoleico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido púnico y esteroleos.
Pericarpio (cascara, corteza)	Punicalaginos fenólicos, ácido gálico y otros ácidos grasos, catequinas, quercitina, flavonas, antocianidinas, luteolina, quercetina, kaempferol, ácido elágico, y punicalaginos.
Hojas	Taninos, (punicalinos y punicafolinos); flavonoides glicosilados incluyendo luteolina, apigenina, ácido elágico, ácidos grasos y taninos.
Flores	Ácido gálico, ácido ursólico, tirterpenoides, incluyendo maslínico y ácido asiático, punicalaginos, punicalinos y ácido elágico.
Raíz y corteza	Elagitaninos, punicalinos, punicalaginos y alcaloides.

Fuente: Jurenka 2008; Viuda-Martos *et al.*, 2011

metabolizados por las bacterias del colon a urolitinas y sus conjugados, que aparecen en la sangre y orina. La familia de los fitoquímicos que se encuentran en los extractos de jugo de granada, al exprimir el fruto entero, actúan conjuntamente con una mayor potencia que cualquiera de los componentes individuales del jugo, como es el caso de diferentes frutas, verduras y hierbas.

Las semillas son una rica fuente de lípidos totales. El aceite de la semilla de granada se caracteriza por un alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados tales como el linolénico, linoleico, además de otros lípidos incluyendo ácido oleico, ácido esteárico y ácido palmítico. También contienen un lípido raro llamado ácido púnico que es similar al ácido linoleico conjugado, pero tiene un doble enlace adicional. Además contienen proteínas, fibras crudas, vitaminas, minerales, pectina,

azúcares e isoflavonas.

Las flores, las hojas, la raíz y la corteza también contienen polifenoles que le confieren propiedades terapéuticas.

En la Tabla 34-3 se muestran los principales componentes presentes en las diferentes partes que conforman a la granada.

### Usos medicinales de la granada

Desde la antigüedad, la granada ha sido considerada como un “alimento de curación”, con numerosos efectos benéficos en distintas enfermedades. De hecho diversos extractos de la granada, se han utilizado como medicina tradicional en muchos países para el tratamiento de enfermedades como: disentería, diarrea, helmintiasis, acidosis, hemorragias y enfermedades respiratorias. Las propiedades terapéuticas potenciales de la granada son muy variadas. Tanto *in vitro* como *in vivo* se ha demostrado

que la granada actúa como antioxidante, antiinflamatorio, antihipertensivo, antiaterogénico, anticancerígeno, antimicrobiano entre otros.

### Actividad antioxidante

La capacidad antioxidante en diferentes partes de árbol de granada determinada por el método del 1,1 - difenil - 2 - picrilhidrazil (DPPH), establece que la corteza tiene la mayor capacidad antioxidante, seguido por el jugo de fruta entera, tronco y por las hojas.

Con el fin de determinar los componentes en las diferentes partes del árbol responsables de la actividad antioxidante, se han realizado varias extracciones de compuestos fenólicos, se ha determinado que los taninos fueron los que tuvieron la mayor actividad antioxidante en las diferentes partes del árbol de granada. Así, las fracciones de taninos correspondientes a la corteza y tallo tuvieron el mayor contenido de polifenoles.

Estudios realizados tanto *in vivo* como *in vitro* han demostrado que la granada tiene mayor capacidad antioxidante comparado con diversos frutos, legumbres y hortalizas, esta capacidad corresponde con el contenido de polifenoles. Por ejemplo, la capacidad antioxidante del jugo de granada es tres veces más que el vino rojo y té verde, con una mayor concentración de polifenoles totales (5 mmol/L) en comparación con otros jugos de frutas como: naranja, toronja, uva, arándano, pera, piña, manzana, ya que estos jugos contienen entre 1.3 a 4 mmol/L de polifenoles totales.

Asimismo Seeram *et al.*, (2008) compararon la actividad antioxidante de bebidas comerciales y observaron que el jugo de granada tiene al menos 20% más de actividad antioxidante que bebidas como jugo de manzana, cereza, arándano, jugo de uva, jugo

de naranja, vino tinto y té.

Por otra parte, estudio en ratas y ratones que fueron tratados con un extracto del fruto entero, mostraron una reducción del estrés oxidativo y una reducción de la lipoperoxidación. Guo *et al.*, (2007) reportaron que humanos suplementados con 250 mL de jugo fresco de granada/día durante cuatro semanas, incrementaron su capacidad antioxidante.

También se ha reportado, que el jugo que dosis de 240 mL/día durante un período de un año, fue capaz de reducir la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) hasta en un 60%. De igual forma, pacientes con estenosis de la arteria carótida que consumieron jugo fresco durante 3 años, mostraron claramente una reducción del estrés oxidativo en sangre, pero sobretodo una notable disminución de tamaño de lesiones ateroscleróticas.

### Propiedades antimicrobianas

Estudios antimicrobianos de granada han sido bien documentados en la última década, prácticamente estos estudios utilizan extractos de granada obtenidos de diferentes partes de la planta como por ejemplo: fruto total, planta, cáscara, corteza, pericarpio, etc. Algunos de estos extractos han demostrado tener actividad antimicrobiana frente a una variedad de microorganismos como bacillus subtilis, bacteroides fragilis, clostridium clostridiiforme, clostridium perfringens, clostridium paraputrificum, escherichia coli, enterobacter cloacae, klebsiella pneumoniae, proteus vulgaris, staphylococcus aureus, salmonella typhimurium, shigella dysenteriae, vibrio, entre otros. Se cree que los elagitaninos son las principales moléculas responsables de esta actividad.

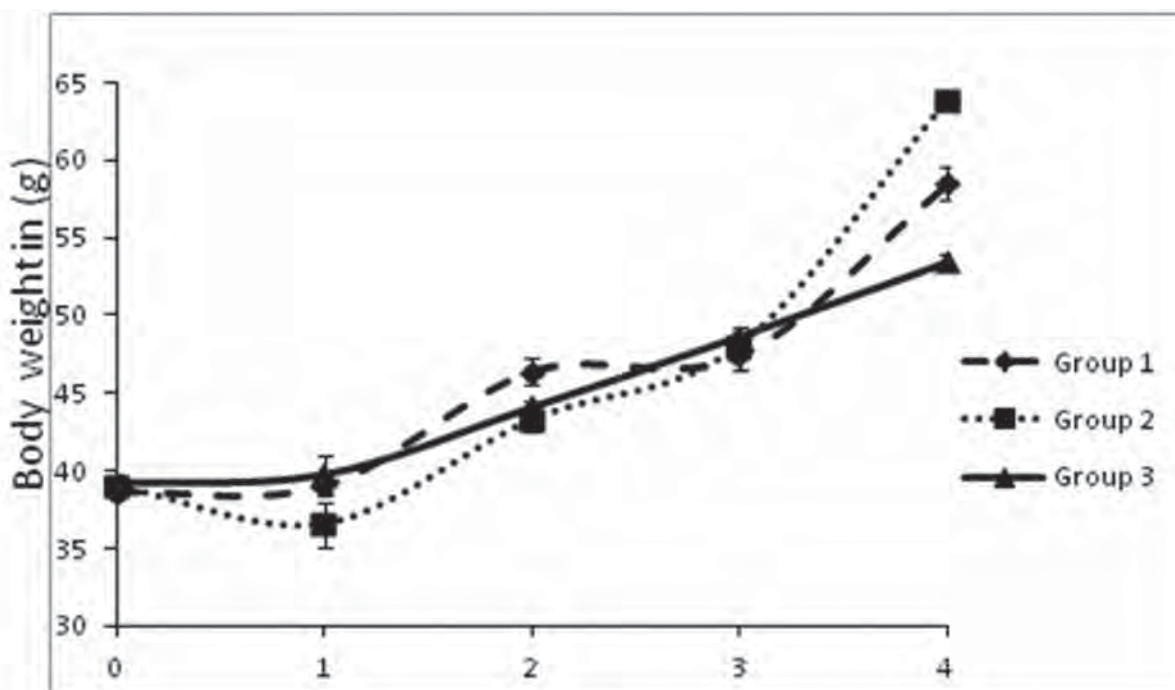
## Granada y obesidad

En un estudio realizado en ratas, se encontró que la administración de extracto de flor de granada, provocó una importante disminución en el peso de los animales, el porcentaje de tejido adiposo, la ingesta de energía, así como en los niveles de colesterol sérico, triacilglicéridos y glucosa. También se observó la disminución del apetito y la disminución de la absorción intestinal de las grasas. Del mismo modo, un extracto de hoja de granada, inhibió el desarrollo de la obesidad y la hiperlipidemia en ratones alimentados con una dieta alta en grasa. Resultados similares, fueron obtenidos en nuestro laboratorio cuando ratones CD - 1 fueron diabetizados, alimentados con una dieta alta en grasa y suplementados diariamente con jugo de granada por cuatro meses. El jugo

disminuyó el peso de los ratones que fueron diabetizados y alimentados con la dieta, incluso por abajo del grupo de ratones control (*Figura 34-3*).

## Granada y enfermedades cardiovasculares

El efecto de la granada en la prevención, atenuación de la aterosclerosis y en la prevención de la oxidación de las LDL, también ha sido probado en humanos y animales. Hombres sanos que consumieron el jugo de granada, han mostrado menor susceptibilidad a la agregación y la retención de las LDL, así como un aumento de la actividad de la paraoxonasa sérica (una enzima que protege contra la lipoperoxidación de las LDL).



**Figura 34-3. Cambios en el peso de cuerpo de ratones CD-1.** Grupo1 es control (no tratado). Grupos 2 y 3 fueron diabetizados. La dieta del grupo 3 fue suplementada con jugo de granada. Diferencias significativas entre los grupos están descritas: a= comparación entre grupo 1y grupo 2; b= comparación entre grupo 1 grupo 3; y c= comparación entre grupo 2 y grupo 3.



Este mismo efecto, se investigó sobre el perfil lipídico de pacientes con diabetes tipo 2 y con hiperlipidemia, de igual manera, se observó una reducción del colesterol total y de las LDL.

Particularmente hablando, la aterosclerosis, es una enfermedad degenerativa de las arterias que implica una serie de modificaciones inflamatorias y oxidativas dentro de la pared arterial. Por lo que disminuir estrés oxidativo y la inflamación, son los principales objetivos de las intervenciones terapéuticas con fitoquímicos. En este sentido, la administración de jugo de granada y extracto de flor de granada en ratones ateroscleróticos provocó una disminución del área de lesión aterosclerótica de hasta el 70%, en comparación con un grupo control. El mayor efecto lo mostró el extracto de flor, lo que se le atribuyen a la acción sinérgica de los polifenoles, fibra dietética, y otros compuestos presentes en la flor de granada.

En otro estudio reciente, la administración oral de jugo fresco a ratones hipercolesterolémicos en diversas etapas de la enfermedad, redujo significativamente la progresión de la aterosclerosis.

### **Granada y cáncer**

Se ha reportado que el jugo, las semillas y el aceite de la semilla de granada podrían prevenir el cáncer de próstata, mama, piel, colon, pulmón y la leucemia, posiblemente debido a las propiedades antioxidantes, antiproliferativas, antiinflamatorias y antiangiogénicas. Se sabe que extractos de la granada o el jugo, son generalmente más activos cuando actúan en conjunto que los compuestos individuales o purificados, lo que sugiere la existencia de un efecto sinérgico de todos los compuestos presentes en cada parte de la granada. En una muestra de 46 hombres con cáncer de próstata

recurrente que tomaron 240 mL de jugo fresco de granada, se encontró que el 35% tuvo una disminución significativa en suero, del antígeno específico de la próstata. Además el jugo tuvo la capacidad de inhibir la angiogénesis a través de la regulación del factor de crecimiento endotelial vascular en el cáncer de mama.

### **Granada e inflamación**

La inflamación es una respuesta del organismo a daños en los tejidos. Puede proteger contra las lesiones causadas por las heridas físicas, venenos, etc. Este sistema de defensa, también llamado de corto plazo, puede destruir los microorganismos infecciosos, eliminar irritantes, y mantener las funciones fisiológicas normales, sin embargo a largo plazo puede dar lugar a enfermedades tales como la artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer.

Se ha demostrado que el ácido púnicico (localizado principalmente en la semilla de granada), tiene efecto antiinflamatorio *in vivo* al limitar la producción de neutrófilos, de esta manera evitando su acumulación y por consiguiente la inflamación. El extracto de jugo de granada así como el jugo de granada, también han mostrado una disminución de la inflamación, esto debido a que los punicalaginos y punicalinos también actúan como agentes antiinflamatorios. Asimismo, el aceite obtenido de semillas de granada ha mostrado inhibir *in vitro* las enzimas ciclooxigenasa y lipoxigenasa, las cuales son responsables de los mecanismos de inflamación.

### **Granada y diabetes**

La diabetes en nuestro en México representa desde el año 2001, la primera causa de mortalidad general. Es un síndrome caracterizado por hiperglucemia crónica que se

acompaña de modificaciones del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Una de las formas de controlarla, es a través de la dieta con alimentos saludables.

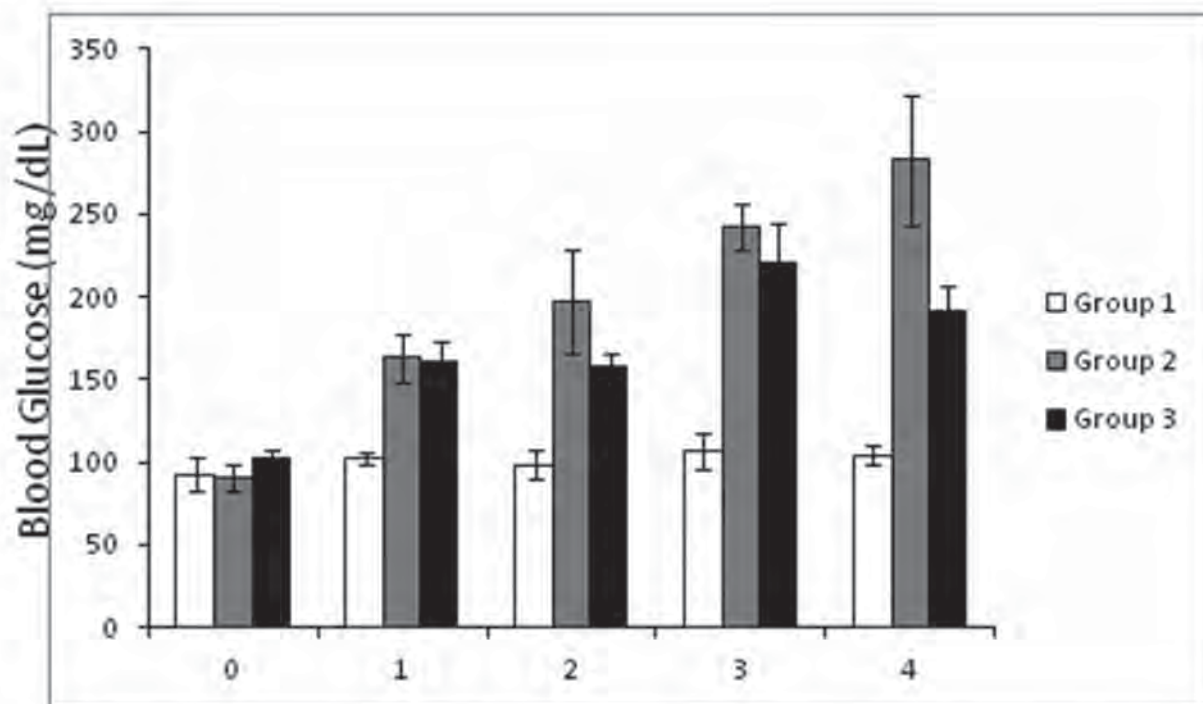
La mayoría de los jugos de frutas contienen azúcares libres, los cuales son contraindicados en personas que sufren de diabetes. Los azúcares se pueden encontrar en muchos alimentos y bebidas, por lo que las personas con diabetes deben tener cuidado en su alimentación para evitar eventos de hiperglucemia.

En algunos estudios, se ha comprobado que los azúcares presentes en el jugo de la granada no causan efecto negativo sobre los niveles de glucosa en sangre. Y esto es debido muy probablemente a su bajo índice glucémico (~35), el cual es un sistema para cuantificar si los carbohidratos llegan de manera lenta, moderada o rápidamente al torrente sanguíneo. Un índice glucémico bajo indica que los niveles de glucosa incrementan lentamente en el torrente sanguíneo y evitan los picos altos. De igual forma, los frutos ricos en fibra (como la granada), son los más recomendados para estas personas con esta enfermedad. La base de esto, es que la fibra retarda la velocidad de absorción de cualquier azúcar para el sistema sanguíneo. Los frutos que son ricos en fibra, incluyen aquellos en las que el pericarpio o las semillas son comestibles, ya que en estas partes es donde se concentra la mayor cantidad de la fibra.

En un estudio con pacientes con diabetes e hiperlipidemia que consumieron 40 g/día de un concentrado de fibra durante 8 semanas, condujo a una reducción significativa de los niveles de colesterol total y de las LDL. Este resultado sugiere que el consumo de este concentrado, reduce el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes e hiperlipidémicos, y por tanto, su inclusión en la dieta puede ser benéfica.

Se ha observado también que la ingesta de antioxidantes dietéticos, en este caso el jugo fresco de granada, incrementa la secreción de insulina, por lo que podría ayudar a mejorar los niveles de glucosa en sangre en pacientes con esta enfermedad. En un estudio también llevado a cabo en nuestro laboratorio, demostramos que la suplementación continua con jugo fresco de granada a ratas diabetizadas, bajó los niveles de glucosa (aunque no a niveles normales) comparado con un grupo de ratas diabéticas y alimentadas con una dieta rica en grasa que no recibieron suplementación, lo que comprueba que el jugo tiene propiedad hipoglucemiante (*Figura 34-4*).

Por otra parte, el estrés oxidativo presente en la diabetes, es el factor principal en la patogénesis de las complicaciones cardiovasculares y cerebrales, pero también las funciones cognitivas se ven afectadas. Los compuestos fenólicos también han sido estudiados en este tipo de complicaciones. Cambray *et al.*, investigaron el efecto de un extracto de flor de granada y demostraron que la suplementación con extracto de flor de granada en ratas diabetizadas, mejoró el rendimiento de la memoria y el aprendizaje, además disminuyó la lipoperoxidación e incrementó los valores de la glutatión peroxidasa en comparación con un grupo control. Esto sugiere, que la suplementación con este extracto, puede ser clínicamente útil en el tratamiento del déficit neuronal en los pacientes diabéticos. En otro estudio, se investigó el efecto sobre la hiperlipidemia y la lipoperoxidación en células pancreáticas, se observó que la administración oral de este extracto a dosis de 250 mg/kg y 500 mg/kg durante 21 días, redujo significativamente los niveles de glucosa en sangre, colesterol total, LDL-c, colesterol VLDL, triacilglicéridos y además incrementó el contenido de enzimas



**Figura 34-4. Niveles de glucosa en sangre en ratones CD-1 diabetizados, alimentados con una dieta alta en grasa y suplementados con jugo de granada.** Grupo 1 es control (no trotado). Grupos 2 y 3 fueron diabetizados. La dieta del grupo 3 fue suplementada con jugo de granada. Diferencias significativas entre los grupos están descritas: a= comparación entre grupo 1 y grupo 2; b= comparación entre grupo 1 y grupo 3; y c= comparación entre grupo 2 y grupo 3.

antioxidantes. Los resultados sugieren que este extracto puede emplearse como un suplemento para ayudar a mantener los niveles normales del perfil lipoproteico, el cual se ve afectado en presencia de la enfermedad.

Otro estudio demostró que ratas diabéticas que fueron inoculadas intraperitonealmente entre 10 y 20 mg/kg peso con extracto de epicarpio durante 4 semanas, aumentaron significativamente la actividad de las enzimas antioxidantes: catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glutatión - S - transferasa y glutatión reductasa. El extracto también causó una reducción significativa de malondialdehído, un marcador de peroxidación lipídica, e incremento de la capacidad antioxidante total del suero en forma dosis -

dependiente. También, este mismo extracto administrado en ratas pero por vía oral a dosis de 600 mg/kg e intraperitoneal a dosis de 200 mg/kg, disminuyó significativamente los niveles de glucosa en sangre.

De igual forma y apoyando a los estudios mencionados, Fenercioglu *et al.*, (2010) demostraron que un suplemento antioxidante rico en polifenoles elaborado a base de extracto de granada, extracto de té verde, y ácido ascórbico, administrado a pacientes con diabetes tipo 2, disminuyó significativamente los niveles de LDL-c e incrementó los niveles del HDL-c, redujo la lipoperoxidación y se incrementaron los niveles de la enzima glutatión reductasa.

## Conclusiones

Pomegranate (*Punica granatum* L.) es un fruto rico en polifenoles. En la pasada década, estudios en humanos y modelos murino sobre propiedades antioxidantes, anticarcinogénicas, antiaterogénicas, antihipertensivas y antiinflamatorias han sido publicados, enfocándose primordialmente en el tratamiento y prevención de enfermedades vasculares, diabetes, infecciones bacterianas y parasitarias. Dentro de las acciones principales que el fruto de granada se encuentran: alta capacidad antioxidante, hipolipemiante, hipogliceminas, protección de la oxidación de las LDL, disminución de grosor de la íntima media de vasos sanguíneos, disminución de las áreas de lesión ateroscleróticas, incremento de la acción biológica de óxido nítrico, disminución de la inflamación y disminución de la presión arterial sistólica. Los mecanismos en varias de estas acciones están por dilucidarse.

## Bibliografía

- Al-Zoreky, N. Antimicrobial activity of pomegranate (*Punica granatum* L.) fruit peels. *International J. Food Micr.* **2009**, 134, 244-248.
- Amazing-pomegranate-health-benefits.com. Fecha de actualización 2009-2012. Natural Cures for Diabetes: Drink Pomegranate Juice and Prevent Harmful Heart Disease Too. Disponible en línea: <http://www.amazing-pomegranate-health-benefits.com/natural-cures-for-diabetes.html>. (Consultado el 20 de abril del 2012).
- Bagri, P.; Ali, M.; Aeri, V.; Bhowmik, M.; Sultana, S. Antidiabetic effect of *Punica granatum* flowers: effect on hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Food & Chem. Toxicol.* **2009**, 47, 50-54.
- Basu, A.; Penugonda, K. Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice. *Nutr. Rev.* **2009**, 67, 49-56.
- Ben-Nun, L. What are the medical properties of pomegranates? *J. Chin. Clin. Med.* **2007**, 2, 530-538.
- Betanzos, G.; Guerrero, J.A.; Martínez, M.M.; Calderón, Z.G.; Belefant, H.; Cancino, J.C. Pomegranate juice increases levels of paraoxonase 1 (PON 1) expression and enzymatic activity in streptozotocin-induced diabetic mice fed with a high-fat diet. *Food Res. Int.* **2011**, 44, 1381-1385.
- Braga, L.C.; Shupp, J.W.; Cummings, C.; Jett, M.; Takahashi, J.A.; Carmo, L.S.; Chartone-Souza, E.; Nascimento, A.M.A. Pomegranate extract inhibits *Staphylococcus aureus* growth and subsequent enterotoxin production. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, 96, 335-339.
- Chaturvedula, V.S.P.; Prakash, I. Bioactive chemical constituents from pomegranate (*Punica granatum*) juice, seed and peel-review. *Int. J. Res. Chem. Environ.*, **2011**, 1, 1-18.
- Choi, J.G.; Kang, O.H.; Lee, Y.S.; Oh, Y.C.; Brice, O.O.; Kim, M.S.; Sohn, D.H.; Kim, H.S.; Park, H.; Shin, D.W.; Rho, J.R.; Kwon, D.Y. In vitro and In vivo Antibacterial Activity of *Punica granatum* Peel Ethanol Extract Against *Salmonella*. *Evid Based Complement Alternat Med.* **2011**, 2011, 690518.
- Das, A.K.; Mandal, S.C.; Banerjee, S.K.; Sinha, S.; Saha, B.P.; Pal, M. Studies on the hypoglycaemic activity of *Punica*

- granatum seed in streptozotocin induced diabetic rats. *Phytother. Res.* **2001**, 15, 628-629.
- Diabetes.Co.in. Fecha de actualización 2010. Diabetes and Fruits. Disponible en línea: <http://diabetes.co.in/diabetes-and-fruits/>. (Consultado el día 20 de abril del 2012).
- Esmailzadeh, A.; Tahbaz, F.; Gaieni, I.; Alavi-Majd, H.; Azadbakht, L. Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia. *J. Med. Food.* **2004**, 7(3), 305-308.
- Fenercioglu, A. K.; Saler, T.; Genc, E.; Sabuncu, H.; Altuntas, Y. The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus without complications. *J. Endocrinol. Invest.* **2010**, 33, 118-124.
- Gil, M.I.; Tomás-Barberán, F.A.; Hess-Pierce, B.; Holcroft, D.M.; Kader, A.A. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J. Agric. Food. Chem.* **2000**, 48, 4581-4589.
- Goepf, J. Report. Is conventional pomegranate extract enough? Life Extension Magazine, 2010. Disponible en línea: <http://www.lef.org/magazine/mag>.
- Guo, S.; Deng, Q.; Xiao, J.; Xie, B.; Sun, Z. Evaluation of Antioxidant Activity and Preventing DNA Damage Effect of Pomegranate Extracts by Chemiluminescence Method. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55, 3134-3140.
- Hemmati N.B., Oulapour A.A.B., Najafzadeh S.A., y Aghel H.A. Effect of hydro alcoholic extract of peel of *Punicagranatum* on experimental diabetes mellitus by streptozotocin in rats. *Pharmaceutical Sciences.* **2011**, 6, 239-248
- Najafzadeh, H.; Aghel, N.; Hemmati, A.A.; Oulapour, S. Effect of hydro alcoholic extract of peel of *Punica granatum* on experimental diabetes mellitus by streptozotocin in rats. *Pharm. Sciences.* **2011**, 16, 239-248.
- Jurenka, J. S. Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): a Review. *Alt. Med. Rev.* **2008**, 13, 128-44.
- Koren-Gluzer, M.; Aviram, M.; Meilin, E.; Hayek, T. The antioxidant HDL-associated paraoxonase-1 (PON1) attenuates diabetes development and stimulates  $\beta$ -cell insulin release. *Atheroscl.* **2011**, 219, 510-518.
- Kumar, S.; Kishore, M. K.; Singh, V. Protective effects of *Punica granatum* seeds extract against aging and Scopolamine induced cognitive impairments in mice. *Afr. J. Trad. Compl. Alternat. Med.* **2008**, 6, 49-56.
- Li, Y.; Qi, Y.; Huang, T.H.; Yamahara, J.; Roufogalis, B.D. Pomegranate flower: a unique traditional antidiabetic medicine with dual PPAR-alpha/-gamma activator properties. *Diab. Obes. Metab.* **2008**, 10, 10-17.
- Los alimentos. Carbohidratos de la granada. Disponible en línea: <http://alimentos.org.es/granada>. (Consultado el día 20 de abril del 2012).
- Makino-Wakagi, Y.; Yoshimura, Y.; Uzawa, Y.; Zaima, N.; Moriyama, T.; Kawamura, Y. Ellagic acid in pomegranate suppresses resistin secretion by a novel regulatory mechanism involving the degradation of intracellular resistin protein in adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Communicat.* **2012**, 417, 880-885.



- McFarlin, B.K.; Strohacker, K.A.; Kueht, M.L. Pomegranate seed oil consumption during a period of high-fat feeding reduces weight gain and reduces type 2 diabetes risk in CD-1 mice. *Brit. J. Nutr.* **2009**, 102, 54-59.
- Miguel, M.G.; Neves, M.A.; Antunes, M.D. Pomegranate (*Punica granatum* L.): A medicinal plant with myriad biological properties - A short review. *J. Med. Plants Res.* **2010**, 4, 2836-2847.
- Mohan, M., Waghulde, H., Kasture, S. Effect of pomegranate juice on Angiotensin II-induced hypertension in diabetic Wistar rats. *Phytother. Res.* **2010**, 2:S, 196-203.
- Morton, J. Pomegranate *Punica granatum* L. Disponible en línea: <http://www.hort.purdue.edu/newcrop/morton/pomegranate.html>. (Consultado el 18 de marzo del 2012).
- Naz, S.; Siddiqi, R.; Ahmad, S.; Rasool, S.; Sayeed, S. Antibacterial activity directed isolation of compounds from *Punica granatum* L. *J. Food Sciences.* **2007**, 72, 341-345.
- Noda, Y.; Kaneyuki, T.; Mori A., Packer, L. Antioxidant Activities of Pomegranate Fruit Extract and its Anthocyanidins: Delphinidin, Cyanidin, and Pelargonidin. *J. Agric. and Food Chem.* **2002**, 50, 166-171.
- OMS. Datos y cifras sobre la diabetes. Disponible en línea: <http://www.who.int/diabetes/facts/es/>. (Consultado el 18 de marzo del 2012).
- Rosenblat, M.; Aviram, M. *Antioxidative properties of pomegranate: In vitro studies. En: Pomegranate Ancient Roots to Modern Medicine (medical and aromatic plants-industrial profiles)*. Y Seeram, N. P., Schulman, R. N., Heber, D. USA. Taylor & Francis Group. CRC Press, New York, USA. 2006, pp 31-40.
- Rozenberg, O.; Shiner, M.; Aviram, M.; Hayek, T. Paraoxonase 1 (PON1) attenuates diabetes development in mice through its antioxidative properties. *Free Radical Biol. & Med.* **2008**, 44, 1951-1959.
- SAGARPA Portal SEIDRUS. Sistema Estatal de Información Para el Desarrollo Rural Sustentable. Disponible en línea: <http://www.campohidalguense.gob.mx/>. (Consultado el 6 de febrero del 2012).
- Schwartz, E.; Tzulker, R.; Glazer I.; Bar-Ya'akov, Y.; Wiesman, Z.; Tripler, E.; Bar Ilan, I.; Fromm, H.; Borochoy-Neori, H.; Holland, D.; Amir, R. Environmental Conditions Affect the Color, Taste, and Antioxidant Capacity of 11 Pomegranate Accessions' Fruits. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 57, 9197-9209.
- Seeram, N.P.; Zhang, Y.; Reed, J.D.; Krueger, C.G.; Vaya, J. Cap. 1. Pomegranate Phytochemicals. En: *Pomegranates: ancient roots to modern medicine*. Seeram N. P., Schulman R. N., y Heber D (Eds); Press Taylor & Francis Group, USA, 2006, pp 5-10.
- Seeram, N.P.; Aviram, M.; Zhang, Y.; Henning, S.M.; Feng, L., Dreher, M.; Heber, D. Comparison of antioxidant potency of commonly consumed polyphenol-rich beverages in the United States. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 1415-1422.
- Shabtay, A.; Eitam, H.; Tadmor, Y.; Orlov, A.; Meir, A.; Weinberg, P.; Weinberg, Z.G.; Chen, Yaira.; Brosh, A.; Izhaki, I.; Kerem, Z. Nutritive and Antioxidative Potential of Fresh and Stored Pomegranate Industrial Byproduct as a Novel Beef Cattle Feed. *J. Agric. Food*



*Chem.* **2008**, 56, 10063–10070.

Stover, E.; Mercure, E. The Pomegranate:

A new look at the fruit of paradise.

*HortScience*, **2007**, 42, 1088-1092.

Stowe, C.B. The effects of pomegranate juice consumption on blood pressure and cardiovascular health.

*Complement.Ther. Clin. Pract.* **2011**, 17, 113-115.

Viuda-Martos, M.; Fernández-López, J.;

Pérez-Álvarez, J. A. Pomegranate and

its Many Functional Components as

Related to Human Health: A Review.

*Comprehen. Rev. Food Science & Food Safety.* **2010**, 9, 635-654.

Voravuthikunchai, S. P.; Sririrak, T.;

Limsuwan, S.; Supawita, T.; Iida, T.;

Honda, T. (2005). Inhibitory effects of

active compounds from *Punica granatum*

pericarp on verocytotoxin production

by enterohemorrhagic *Escherichia coli*

O157:H7. *J. Health Science.* **2005**,

51(5), 590–596.

Vroegrijk, I.O.; Van Diepen, J.A.; Van

den Berg, S.; Westbroek, I.; Keizer,

H.; Gambelli, L.; Hontecillas, R.;

Bassaganya-Riera, J.; Zondag, G. C.;

Romijn, J.A.; Havekes, L.M.; Voshol,

P. J. Pomegranate seed oil, a rich source

of punicic acid, prevents diet-induced

obesity and insulin resistance in mice.

*Food Chem. Toxicol.* **2011**, 49, 1426-30.

---

## Grupos de ayuda mutua: el abordaje mexicano. Un ejemplo, el estado de Colima

---

Agustin LARA ESQUEDA  
Martha Guadalupe DIAZ SANCHEZ  
Milena ÁLVAREZ

**L**OS GRUPOS de ayuda mutua (GAM) como estrategia para mejorar el control del padecimiento, en las personas con enfermedades crónico degenerativas (diabetes, hipertensión arterial, sobrepeso u obesidad). ¿Cómo debe ser abordada esta estrategia? y ¿cómo la Secretaría de Salud analizó la información y decidió afrontarla?

Las enfermedades crónicas no transmisibles más comunes sujetas a programa en nuestro país son la diabetes, hipertensión, dislipidemias, obesidad, enfermedades cardiovasculares y cerebro vasculares. Estas enfermedades ocupan los primeros lugares en morbilidad en el país de acuerdo con resultados reportados por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica y de prevalencia conforme a la Encuesta Nacional de Salud 2000, así como los primeros lugares de mortalidad por lo reportado en el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI).

Investigaciones mexicanas han reportado que la presencia de un factor de riesgo incrementa la posibilidad de tener otro. La

hipertensión arterial y la diabetes son los factores más significativos asociados con la prevalencia de hipercolesterolemia, así mismo de las personas con hipertensión arterial, el 52.5% presentó también niveles de colesterol elevados. El 46% de los pacientes con diabetes (portadores de diabetes tipo 2) son hipertensos y de este grupo del 48.3% al 55.6% presenta hipercolesterolemia con cifras por arriba de los 200 mg. Es decir, las enfermedades crónicas no transmisibles no se presentan aisladas y la obesidad es un marcador de riesgo que la población no percibe como tal.

Éstos padecimientos a su vez provocan un desgaste acelerado en el organismo del paciente, que se manifiesta con disminución de sus capacidades físicas y mentales, expresadas como síntomas de fatiga, afectando no solamente la calidad de vida sino que también disminuyen su capacidad de respuesta al tratamiento y pueden favorecer la incidencia de complicaciones.

Coadyuvar en un control más satisfactorio de la enfermedad crónica, fortaleciendo el

tratamiento no farmacológico fue el motivo para el establecimiento de los Grupos de Ayuda Mutua en las unidades de salud de la Secretaría de Salud, así como en otras instituciones de seguridad social en el país.

En estos grupos se resalta la importancia de complementar el tratamiento integral que establece el médico, apoyado por su equipo de salud con reuniones de aprendizaje y retroalimentación positiva sobre lo que es la enfermedad y la importancia del control metabólico de ésta y sus comorbilidades, así como la promoción de la salud al individuo y a la familia; las acciones de prevención primaria están enfocadas a la medición de la cintura como una estrategia de comunicación social y educativa.

Esta estrategia esta enfocada a obesidad ya que ésta, es una enfermedad caracterizada por la acumulación excesiva de grasa, que propicia efectos negativos en la salud, resultado de la interacción entre genética y medio ambiente, reflejo fiel de las modificaciones en los estilos de vida que la población adopta como parte de una imagen globalizada.

Sin embargo, los individuos obesos difieren no sólo por la cantidad de grasa que almacenan, sino también por la distribución regional de la misma en el cuerpo, la cual influye de manera importante en los riesgos asociados con la obesidad. De esto deriva el valor de medir la circunferencia de cintura.

Investigaciones mexicanas señalaron que la circunferencia de cintura > 90 cm tanto en hombres como mujeres es un indicador que predice riesgo para desarrollar diabetes tipo 2, dislipidemias e hipertensión arterial, entre otras patologías, lo cual coincide con otros estudios internacionales. Además, este estudio arrojó datos que 83 cm. de cintura nos garantiza a la mayoría de los mexicanos, no tener diabetes ni hipertensión arterial y además esta estrategia

de “mídete la cintura” nos dice que 90 cm de cintura es momento de ir al médico y puede ser una última oportunidad para prevenir la diabetes y la hipertensión arterial, o para saber que ya la tenemos y no lo sabemos.

De igual forma se utiliza la talla baja (hombres que miden 1.60 m. y mujeres 1.50 m.), como un predictor de riesgo de padecer diabetes, hipertensión arterial e hipercolesterolemia y tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Se cuenta con una estrategia educativa diseñada en varias sesiones para los individuos enfermos y los familiares; ésto ha demostrado que los pacientes adheridos a un grupo de ayuda mutua muestran mejor control metabólico y adherencia al tratamiento en comparación con los que no.

- ¿Qué está involucrado? Y qué se hizo en términos prácticos?
- Se realizó una guía de organización de GAM y se capacitó al personal de salud encargado de coordinar el Programa de Salud del Adulto y el Anciano en el país.
- Se inició el establecimiento de estos grupos en cada unidad médica de primer nivel de atención de la Secretaría de Salud.
- Se elaboró un manual para la organización de los GAM, donde se nombraba un coordinador de los pacientes y uno de la unidad de salud y se elaboraron guías de capacitación para diabetes, hipertensión arterial y dislipidemias.
- Se definieron las guías para el personal de salud.
- Se establecieron criterios de acreditación (control glucémico) y reacreditación (seguimiento y evaluación de pacientes y control metabólico de los mismos).
- Se realizó capacitación para acreditadores de grupos de ayuda mutua

con representantes de cada uno de los estados y se visitan los grupos de ayuda mutua por parte de nivel federal, estatal y jurisdiccional de manera periódica para evaluar y supervisar la acreditación y reacreditación.

Este indicador de GAM se incorporó a la estrategia “caminando a la excelencia” como parte de la evaluación de promoción de la salud y estos resultados se presentan a los secretarios de salud de cada uno de los 32 estados de manera trimestral; éstos datos permiten la comparabilidad y establecimiento de nuevas metas para el control de los pacientes a nivel local, estatal y federal.

Se incorporó un sistema de vigilancia hospitalaria de diabetes en el que se evalúa la asistencia a estos grupos.

Se apoya la estrategia con comunicación educativa e interactiva a través de portales en la web denominados:

[www.todoendiabetes.org](http://www.todoendiabetes.org)  
[www.todohipertension.org](http://www.todohipertension.org)  
[www.todoencolesterol.org](http://www.todoencolesterol.org)  
[www.todoensobrepesoobesidad.org](http://www.todoensobrepesoobesidad.org)  
[www.todoennutricion.org](http://www.todoennutricion.org)  
[www.todoensalud.org](http://www.todoensalud.org)

Que apoya a las personas con enfermedades crónicas no transmisibles y al personal de salud a mejorar la atención a estos pacientes.

- ¿Cuáles fueron los resultados finales que se alcanzaron con esta estrategia?
- Los Grupos de Ayuda Mutua son una estrategia fundamental en la línea educativa para mejorar el control de la enfermedad, ya que las personas con diabetes, sobrepeso u obesidad o hipertensión y sus familiares juegan un papel activo en el cumplimiento

del tratamiento, así como en la prevención y control de la enfermedad. Los pacientes que se encuentran en los GAM logran beneficios mayores en su control glucémico que las personas que no se encuentran en ellos.

- La información obtenida arrojó que 79% correspondieron al sexo femenino y 21% al masculino; con promedio de 55 + 13 años de edad y 58 + 14 para mujeres y hombres, respectivamente.

- El comportamiento de las frecuencias por edad agrupada fue para menores de 40 años el 8%, el 52% se concentró en el intervalo de 40 años a 59 años y en el grupo de 60 años y más el 40%. No se encontraron diferencias por sexo.

- Con relación a los niveles de glucemia, se encontró que el 44% de mujeres y 50% de hombres estaban controlados, mientras que el 56% y 50% para mujeres y hombres, respectivamente, se encontraban en el grupo de no controlados.

- Al comparar las frecuencias de diabéticos controlados en los GAM y en el Sistema de Información en Salud, se apreció un diferencial, observándose una tendencia a estar más controlados en el GAM; al analizar con la prueba de Student t test las diferencias resultaron significativas, con  $p < 0.005$ .

- Aproximadamente tres cuartas partes del total de diabéticos de ambos sexos evaluados, presentaron cifras menores a 140/90 mmHg.

- Con un peso normal se reportó al 24%, con sobrepeso el 24% y, el porcentaje más elevado, de 52% correspondió a obesos. No se encontraron diferencias entre sexos. Se encontró al grupo de diabéticos obesos con un riesgo mayor de estar descontrolados en relación al grupo de diabéticos no obesos,

con razón de momios de 1.18, IC 1.06 – 1.32 y  $P < 0.002$ .

- Por lo que respecta a la actividad física, el 70% de mujeres y hombres reportaron que la practicaban y al comparar el grupo sedentario con el no sedentario se encontró que los diabéticos sedentarios presentaban 1.56 veces más riesgo de estar descontrolados que el grupo de diabéticos que realizaba actividad física, por una razón de productos cruzados de 1.56, con IC 1.37 – 1.78
- Aunado a lo anterior, el 97% del total de diabéticos manifestó estar bajo tratamiento farmacológico. Casi las tres cuartas partes estaban tratados con un solo medicamento; el 57% tomaba sulfonilureas y el 14% biguanidas. Un 20% tomaba dos tipos de medicamentos (sulfonilureas y biguanidas) y el 9% restante tomaba otro tipo de medicamentos no incluidos en el cuadro básico de medicamentos de la Secretaría de Salud de México.

Lo anterior ha generado información para modificar la NOM para la Prevención Tratamiento y Control de la Diabetes en tres puntos importantes combinaciones, insulinización oportuna y prevención de la diabetes.

- ¿Cuáles son las aplicaciones generales? ¿Cómo pueden los resultados de esta estrategia de GAM ser aplicados a otras situaciones?
- El principio de los GAM se basa en las experiencias de los grupos de alcohólicos anónimos: “yo estoy bien y tú eres igual a mí, si tú haces lo mismo que yo, tú puedes estar bien”, apoyadas en que las experiencias que le sirven a él, me pueden servir a mí, toda vez que cada día son más

las personas que se asocian a grupos de ayuda mutua. Si se padece una enfermedad crónica o incapacitante, sea joven, adulto o anciano, o si alguien de la familia se encuentra en esa circunstancia, es útil conocer, y ponerse en contacto o formar parte de un “Grupo de Ayuda Mutua”, antes “Grupos de diabéticos o hipertensos”.

Quizás, el personal de salud no lo sufra en propia persona o en la de alguien cercano, pero a veces, se ve sin recursos suficientes para mejorar la calidad de vida de las personas a las que trata. En este caso le será útil fomentar y vigilar la existencia de estos grupos y tener presentes sus objetivos y capacidad de trabajo, para poder ofrecer capacitación, derivar a los pacientes y apoyarse en ellos con el fin de ayudar a las personas que atiende.

Son muchas las razones para integrarse y trabajar con este tipo de asociaciones ciudadanas, las cuales están coordinadas por personal de salud (médico, enfermera, o promotor de salud). Esto debido a que las enfermedades crónicas e incapacitantes en ocasiones requieren esfuerzos para el mantenimiento de los tratamientos, que los afectados no pueden realizar sin apoyo o porque el aislamiento social que sufren algunas personas que padecen enfermedades de larga duración, es contrario a su mejoría y al incremento de su calidad de vida.

Las personas que sufren los mismos problemas, carencias y marginaciones en relación a su salud, tienen más posibilidades de resolverlos, suplirlos e integrarse si actúan juntos, solidariamente, aunando esfuerzos y voluntades, intercambiando experiencias y conocimientos.

Estos grupos, asociaciones y organizaciones son colectivos de personas que tienen un problema común y que se ven afectados por

él de manera directa o indirecta: diabetes, hipertensión arterial, sobrepeso u obesidad, o son adultos mayores.

Son personas que trabajan y se integran voluntariamente en ellos y que, cuentan con el apoyo de profesionales. La finalidad de estos grupos tiene relación con el cambio de las condiciones y circunstancias personales o sociales en relación a la salud. Los GAM pueden ser muy variados por que se constituyen en función de diferentes intereses, apareciendo los creados en torno a problemas originados por una enfermedad de larga duración, como las enfermedades crónico degenerativas (diabetes, hipertensión arterial, sobrepeso u obesidad).

En los GAM cooperan las personas que padecen directamente el problema y también las que lo sufren de forma indirecta como la familia o los amigos. Sirven para favorecer la sensibilización y comprensión social hacia las personas que lo sufren, para buscar recursos de apoyo, para mejorar el conocimiento que tiene la sociedad del problema en cuestión y en muchas ocasiones ejercen una función relacionada con la prevención de algunas enfermedades y la educación para la salud por medio de la difusión y el uso de los medios de comunicación social. La participación en estos grupos mejora en general la calidad de vida de los usuarios.

- La utilidad de los GAM se podría resumir de manera inicial así:
- Los profesionales socio - sanitarios pueden tener un papel activo y de apoyo a los GAM: poniendo en marcha un grupo, orientando al usuario hacia el mismo, contactando grupos entre si y difundiendo su existencia.
- Se puede señalar que los GAM se plantean como estrategia fundamental

en la línea educativa para mejorar el control de la enfermedad, ya que las personas con diabetes o hipertensión y sus familiares pueden jugar un papel activo en el cumplimiento del desarrollo del tratamiento, así como en la prevención y control de la enfermedad.

- Los beneficios que se logran en los GAM son coadyuvantes para controlar la enfermedad y retrasar las complicaciones en personas que ya son diabéticas o hipertensas. Se avanza en la formación de nuevos grupos y en la sistematización de su seguimiento, sin embargo, todavía la información que se recopila en los GAM no es completa, por lo que se recomienda establecer los ajustes y mecanismos necesarios.

Respecto al tipo de integrantes que acuden a GAM, no se ha logrado la incorporación de los familiares de manera significativa. Por tanto, será necesario seguir insistiendo a fin de lograr la presencia de los mismos.

Es necesario difundir los resultados que se obtienen en los GAM y enfatizar la bondad del programa educativo que se imparte en los grupos, a fin de incorporar a un mayor número de personas con diabetes e hipertensión que están bajo tratamiento en la Secretaría de Salud de México.

Los pasos en el 2008 fueron convertir a la Estrategia de Grupos de Ayuda Mutua; en un Sistema de Vigilancia Epidemiológica e indicadores para la toma de decisiones y rendición de cuentas del programa en el ámbito nacional para 2009 al 2012.

El Programa de Acción considera las estrategias y medidas de intervención costo-efectivas, así como un modelo operativo que posibilita su adecuada instrumentación y aplicación en todo el territorio nacional. Incluye, además, los requerimientos de



infraestructura y las necesidades de operación, así como los mecanismos que posibilitan dar seguimiento y evaluar los avances de los compromisos establecidos para el periodo.

Uno de los objetivos específicos establecidos en los programas de acción es lograr el control glucémico en las personas con diabetes, el control de la presión arterial de los pacientes hipertensos, así como el control de aquellos que padecen alguna dislipidemia o sobrepeso u obesidad, para mejorar su calidad de vida. Para coadyuvar en esta situación se propone trabajar con la red de Grupos de Ayuda Mutua que es una estrategia educativa esencial con el beneficio invaluable para sus integrantes de participar en procesos de auto cuidado y ayuda mutua entre iguales, que son complementarios a los procesos de asistencia formal, que constituyen todo un potencial de promoción de la salud que es preciso apoyar e incentivar. El trabajo entre iguales, tiene lugar una comunicación de tipo biopsicosocial inmejorable e insustituible que apoya a la atención sanitaria formal en el cumplimiento de objetivos.

La estrategia de Grupos de Ayuda Mutua tiene como objetivo lograr su consolidación a nivel nacional, logrando que funcionen adecuadamente y que sus integrantes consigan una autonomía personal y de grupo con responsabilidad del auto cuidado de su enfermedad para que así logren alcanzar el control de sus padecimientos.

Como mecanismo de evaluación de los logros de sus integrantes con relación al alcance de las metas de tratamiento se requiere realizar en forma permanente la Acreditación de Grupos de Ayuda Mutua, supervisarlos y evaluarlos. Actualmente, de acuerdo al Catálogo Nacional de Grupos de Ayuda Mutua se encuentran integrados en las 32 entidades federativas 7,505 activos con

271,231 integrantes.

El Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Grupos de Ayuda Mutua (SIVEGAM) se diseñó para obtener información oportuna y de calidad; para dar seguimiento y evaluar el proceso de acreditación en las entidades federativas.

## **Objetivos del SIVEGAM**

**General.** Contar con un registro del seguimiento de las personas con enfermedades crónicas y sus familiares que integran los GAM que nos permita conocer y medir las variaciones en su estado de salud o enfermedad a lo largo del tiempo cuando se han realizado intervenciones específicas.

**Específicos.** Contar con un sistema que permita sistematizar y homogenizar el proceso de registro, acreditación, reacreditación y acreditación con excelencia de los GAM. Contar con un diagnóstico de la situación de los integrantes de los GAM de las 32 entidades federativas.

## **Instrumentación**

El SIVEGAM operará en las 32 entidades federativas del país, en forma permanente considerando el inicio formal a partir del término de los talleres de formación de Acreditadores de Grupos de Ayuda Mutua. El personal del Programa Nacional del Adulto y del Anciano realizará el monitoreo a través del SIVEGAM con la coordinación de los responsables estatales de programa así como de la revisión y evaluación del sistema de vigilancia epidemiológica de Grupos de Ayuda Mutua. Asesorarán y supervisarán las acreditaciones de manera indirecta y cuando sea posible de manera presencial.

Los acreditadores estatales y jurisdiccionales tendrán la responsabilidad de realizar las acreditaciones de manera presencial donde

los coordinadores de GAM lo establezcan. La captura de metas de tratamiento la realizará los responsables jurisdiccionales, quienes validaran la información.

**Exámenes a integrantes:** HbA<sub>1c</sub>, perfil de lípidos y microalbuminuria: 300,000.

## Estrategias y acciones

- Realizar capacitación al personal de salud para brindar los conocimientos y habilidades para que lleven a cabo el adecuado funcionamiento de los Grupo de Ayuda Mutua y lograr que sus integrantes alcancen las metas de tratamiento.
- Selección de las sedes para realizar cuatro talleres regionales y los estados participantes, se establece un calendario fechas.
- Difundir la información de los talleres regionales a las entidades federativas e integrar la lista de participantes.
- Establecer la logística para contar con los materiales necesarios para apoyo de la capacitación.
- Integrar la carta descriptiva con los temas correspondientes y realizar las invitaciones a ponentes externos.
- Realizar en forma permanente la Acreditación de Grupos de Ayuda Mutua como mecanismo de evaluación de los logros de sus integrantes con relación al alcance de las metas de tratamiento.
- Verificar que los GAM cuenten con los insumos necesarios para llevar a cabo la acreditación.
- Capacitar en el procedimiento de acreditación y en el sistema de información.
- Establecer los mecanismos para que la acreditación se lleve a cabo de manera sistemática y se monitoree en forma permanente.
- Revisar y validar la información de los

GAM que se postulen para candidatos a la acreditación, comunicar resultados a responsables estatales.

- Supervisar y evaluar de manera presencial a los Grupos de Ayuda Mutua y acreditadores con participación sectorial.
- Establecer acuerdos inteinstitucionales para que la supervisión y acreditación se lleve a cabo de manera integrada entre las diferentes instituciones.
- Realizar visitas a las entidades federativas para verificar que las acreditaciones se lleven a cabo de acuerdo con lo establecido y apoyar a los participantes.
- Realizar evaluaciones mensuales, trimestrales, semestrales y anuales, cuyos resultados se difundirán para establecer una retroalimentación a todos los involucrados.
- Obtener información oportunidad y de calidad para dar seguimiento y evaluación al proceso de acreditación en las entidades federativas a través del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Grupos de Ayuda Mutua.
- Capacitar en el manejo del sistema de información y ofrecer la asesoría permanente para el adecuado funcionamiento
- Evaluación y supervisión

Para apoyar el logro de las metas del SIVEGAM se sustentará presupuestal y operativamente con el presupuesto estatal. La ejecución de las estrategias y acciones planeadas, las metas establecidas, plazos determinados, medios de realización, acciones y mecanismos de evaluación de acuerdo al cronograma establecido.

La ejecución será supervisada por el personal de salud de los diferentes niveles operativos: federal, estatal, jurisdiccional, municipal y local. La evaluación se llevará a cabo a través de los indicadores establecidos para medir el logro de los

objetivos, la evaluación será mensual, trimestral, semestral y anual, cuyos resultados se difundirán para establecer una retroalimentación a todos los involucrados.

## Indicadores de evaluación

- Porcentaje de integrantes con diabetes de GAM acreditados en tratamiento con examen de HbA<sub>1C</sub> en un periodo determinado de tiempo.
- Porcentaje de integrantes con diabetes de GAM acreditados con exploración de pies en un periodo determinado de tiempo.
- Porcentaje de integrantes de GAM en control metabólico en un periodo determinado de tiempo.
- Porcentaje de Grupos de Ayuda Mutua en operación acreditados.
- Porcentaje de integrantes con diabetes de GAM activos con examen de HbA<sub>1C</sub> en un periodo determinado de tiempo.
- Porcentaje de integrantes con diabetes de GAM activos con examen de microalbuminuria
- Porcentaje de integrantes con diabetes de GAM activos con exploración de pies en un periodo determinado de tiempo
- Porcentaje de integrantes con diabetes de GAM activos en control metabólico.
- Reporte de Grupos de Ayuda Mutua registrados en el SIVEGAM al 12 de diciembre 2008.

El día 15 de agosto de 2008, se hizo llegar a los 32 estados y sus correspondientes jurisdicciones las claves de ingreso al Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Grupos de Ayuda Mutua (GAM); después de esta fecha en los estados se realizaron las capacitaciones para el uso del sistema y por tanto los registros se empezaron a realizar en el mes de septiembre y continúan hasta la fecha.

GAM en proceso de acreditación que ya cuentan con al menos un registro de variables clínicas, 196 GAM acreditados.

Las variables clínicas que se encuentran registradas en este momento son: peso, talla, circunferencia abdominal, presión arterial y glucosa sanguínea. A partir del momento en el que los estados cuenten con los insumos necesarios se registrará hemoglobina glucosilada y perfil de lípidos.

En adición a los datos anteriores también se encuentran registrados 852 GAM sin registro de pacientes y 153 GAM con registro de pacientes y sus datos generales pero sin variables clínicas.

Los criterios de acreditación, reacreditación y de excelencia son los siguientes:

- Criterios de acreditación
  - Los grupos estarán constituidos por al menos 20 integrantes.
  - Podrán incorporarse al 10% de sanos en estos grupos (los resultados de las mediciones de estos pacientes no se incluirán en la evaluación).
  - Cubrir con los requisitos de participación.
  - Deberán estar al momento de la acreditación al menos el 85% de los integrantes.
  - Disminución del 3% de peso corporal grupal o disminución de 2 cm de cintura (solo se evaluará a los pacientes que en el registro de inicio tengan el índice de masa corporal > de 25).
  - En los pacientes diabéticos o diabéticos mixtos, el promedio grupal de glucosa será menor a 126 mg/dL.
  - En los pacientes hipertensos o hipertensos mixtos, el promedio grupal de cifras de presión arterial será menor de 140/90.

- La vigencia de la acreditación será de dos años.
- Criterios de reacreditación
  - Registro de seis meses consecutivo.
  - Deberán estar presentes al momento de la reacreditación al menos el 80% de los integrantes del grupo de inicio.
  - Disminución del 5% del peso corporal grupal o 2.5 cm de cintura.
  - Promedio de glucosa < 126mg/dL.
  - Promedio de TA < 130/85.
  - La vigencia de la acreditación será de dos años.
  - Criterios de acreditación con excelencia
    - Registro de un año consecutivo.
    - Deberán estar presentes al momento, al menos el 80% de los integrantes del grupo de inicio.
    - Disminución de peso corporal del 10% o 5 cm de cintura.
    - Hemoglobina glucosilada de 6.5%
    - Promedio de TA < 130/85.

## Grupos de ayuda mutua: un ejemplo Colima

La salud es un derecho de los mexicanos y representa un bien estratégico para el desarrollo de un país, actualmente México presenta dos procesos de enorme trascendencia social: el primero un envejecimiento de la población y cambios en la conformación de la pirámide poblacional, el segundo una acelerada y en ocasiones desordenada urbanización e industrialización que genera riesgos importantes para la salud, que aunado al proceso de transición epidemiológica nutricional, ha ocasionado un incremento importante en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población no solo adulta,

sino también en la población escolar, siendo la obesidad abdominal la que paulatinamente con mayor frecuencia se observa, y ocasiona un mayor riesgo de presentar comorbilidades asociadas como las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), entre las que se encuentran la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial, enfermedad coronaria, dislipidemias y algunos tipos de cáncer entre otros, que finalmente ocasionarán efectos adversos en la calidad de vida de las personas en todas las esferas tanto personal como social, económica, familiar y laboral.

La Organización Mundial de La Salud (OMS), establece que la diabetes, así como las enfermedades cardiovasculares representan el 60% y 47% de todas las defunciones en el mundo, con una proyección de incremento para el 2020 de 73% y 60% respectivamente. La diabetes en la actualidad alcanza los 180 millones de personas enfermas en el planeta. Este mismo panorama se observa en el continente Americano, teniendo como primeras causas de muerte ambos padecimientos, además de ser un motivo común de discapacidad, muerte prematura, y costos elevados en la atención médica.

En México al igual en diversas regiones del mundo, presenta un panorama semejante siendo la primera causa de muerte con un registro anual de más de 70,000 defunciones y 400,000 mil casos nuevos, consecuencia de una serie de determinantes relacionados con los estilos de vida poco saludables.

En referencia a otras entidades el estado de Colima en diabetes, presenta una tasa de del 14.67 % ocupando el 7° lugar a nivel nacional, la mínima con un 2.99% la presenta el estado de Coahuila y la máxima el estado de Guerrero con una tasa de 24.79 % y un promedio anual de 2,064 casos nuevos, de los cuales el 43% corresponde a la población atendida por la

Secretaría de Salud y el resto por las otras instituciones del sector salud, lo preocupante es que cada vez se presentan más casos en población joven entre los 15 y 19 años de edad.

En mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón en población menor de 65 años de edad, el estado presenta un panorama alarmante, ocupando un segundo lugar a nivel nacional con una tasa del 14% para las mujeres y 31% en hombres por mil habitantes, estando por arriba de la media nacional (13.8 %)

Siendo un problema de salud pública mundial, en 1978 la Asamblea Mundial de la Salud, reunida en Alma - Ata, manifestó que la Asistencia Primaria a la Salud, es el punto donde convergen todos los problemas sanitarios de la comunidad y es el lugar desde donde se han de desarrollar acciones para resolverlos; por tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS), redactó 38 objetivos para crear un Centro Internacional de Información en apoyo a las Asociaciones y Grupos de Ayuda Mutua con sede en Lovaina, Bélgica. Para ello en 1986 se llevó a cabo la primera Conferencia Internacional para la Promoción de la Salud en Ottawa Canadá, con el fin de impulsar la capacidad de la comunidad y la participación social, implementando modelos de evaluación y acción dirigidos a pacientes con ECNT adoptados por diversos países.

En México es prioridad para la Secretaría de Salud Federal, a través del Centro Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CENAVECE), por lo que se establecieron modelos preventivos con estrategias y acciones específicos para las ECNT, creando "La Red Nacional de Grupos de Ayuda Mutua" (GAM), entendiendo como Ayuda Mutua: una condición natural en el ser humano de buscar contacto con otras personas, en quienes confiar ante una situación de enfermedad, peligro o de ansiedad, que sirva como cauce para

conocer otras estrategias de afrontamiento de problemas que le ayuden a reforzar actitudes positivas hacia la búsqueda de alternativas válidas para la mejora de su calidad de vida.

Como parte del Programa Federal de Salud para el Adulto y el Anciano en 1998 inició La Red Nacional de GAM, integrándose para ello equipos multidisciplinarios de profesionales de la salud capacitados y entrenados como facilitadores del aprendizaje para realizar acciones de vigilancia, seguimiento y alfabetización nutrimental en grupos conformados por pacientes con algún padecimiento crónico, con el objetivo principal de establecer conductas de autocuidado en esta población afectada, teniendo como centros de reunión las Unidades de Salud de primer nivel en todo el país.

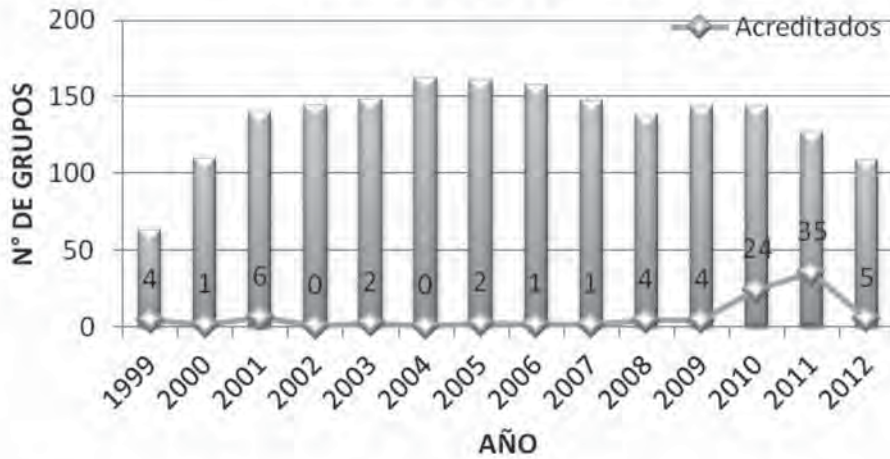
En Colima, el modelo fue adoptado en el año de 1991, denominado "Club de Diabéticos e Hipertensos", estableciéndose solamente en el Hospital General de Colima, cuya principal actividad fue la de convivencia. Hasta 1997 se integraron los primeros 8 grupos en las cabeceras jurisdiccionales de Colima, Tecomán y Manzanillo y en 1999 ya como Grupos de Ayuda Mutua (GAM), en la mayoría de las unidades de primer nivel, como estrategia de apoyo a pacientes ECNT, cuyo manejo no farmacológico, orientación en alimentación saludable, activación física y recreación, ha permitido evaluar el conocimiento, habilidades y control de los integrantes para disminuir complicaciones y tener una mejor calidad de vida.

Derivado de un trabajo multidisciplinario en los Servicios de Salud del Estado de Colima, la mayoría de los centros de salud cuentan con un grupo activo, incorporando día a día más pacientes y familiares ampliando la cobertura de control.

El historial estatal lo muestra la Tabla 35-1 y Figura 35-1.



### HISTORIAL DE GRUPOS DE AYUDA MUTUA EN EL ESTADO DE COLIMA 1999-2012



**Figura 35-1. Historial de grupos de ayuda mutua en el estado de Colima.** Fuente: Archivos Depto. de Atención a la Salud del Adulto y el Anciano/SSA, /SIVEGAM/ Catalogo Estatal GAMs.

**Tabla 35-1.**

Historial de grupos de ayuda mutua en el estado de Colima 1999-2012														
AÑO	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
N° DE GRUPOS	63	109	140	144	148	162	160	158	147	138	143	143	126	108
ACREDITADOS	4	1	6	0	2	0	2	1	1	4	4	24	35	5

Fuente: Archivos Depto. de Atención a la Salud del Adulto y el Anciano/SSA, /SIVEGAM/Catalogo Estatal GAMs.

\*Inicio REGISTRO SIVEGAM

\*\*Hasta Abril 2012

Este estrategia nacional ha tenido que ser estandarizada para homologar los criterios de evaluación concretos en las metas de tratamiento específicas, de un sistema computarizado denominado Sistema de Vigilancia y Estudio de Grupos de Ayuda Mutua (SIVEGAM), para el registro, análisis

y seguimiento de grupos activos, el cual permite evaluar el impacto en el control de los integrantes con ECNT. El historial en el periodo comprendido de 1999 al 2012 se muestra en la Tabla 35-1 y Figura 35-1.

El proceso de evaluación establece contar con un mínimo de 20 integrantes que por



medio de la intervención de un acreditador capacitado y un proceso de evaluación de mediciones antropométricas y clínicas individuales para que de manera grupal, se determine la acreditación, re acreditación y excelencia. El objetivo de esta dinámica es lograr que los integrantes alcancen las metas de tratamiento, partiendo de la evaluación inicial (basal) del índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura, presión arterial, glucemia en ayunas y casual; colesterol así como hemoglobina glucosilada ( $Hb A_{1c}$ ), durante 3, 6 y 12 meses continuos respectivamente para coadyuvar en control de su padecimiento y evitar complicaciones, mejorando su calidad de vida

Las metas instituidas para alcanzar el estatus de acreditación, re acreditación y excelencia, equivale al 10% del total de GAM activos en el estado. Siendo que oficialmente el registro en SIVEGAM se inicia a partir del año 2008 las metas instituidas a partir de este año, así como el logro se muestra en la Tabla 35-3.

A partir del 2007 se inició el proyecto de intervención para Manejo de Grupos de Ayuda Mutua con el objetivo principal de unificar los criterios en el proceso de integración y manejo de los grupos y formar nuevos grupos e ir incrementando mayor número de integrantes con conocimientos y autorresponsabilidad en el control de su padecimiento y a un estilo

de vida más saludable. A partir de 2008 se inicia el registro el SIVEGAM, aunque ya con antecedentes de registros previos, este sistema ha permitido conocer el panorama de control de los integrantes de estos grupos. A partir de esta fecha el número de grupos ha ido incrementando y desde luego los grupos acreditados como lo muestra la Tabla 35-4.

El SIVEGAM está constituido por las metas de tratamiento, clasificación que establece los criterios de las variables a evaluar como “BUENO”, que representa el rango o parámetro óptimo del paciente; “REGULAR”, donde se rebasan los límites normales, iniciando un proceso de riesgo con alteraciones funcionales y estructurales del paciente y “MALO”; donde el riesgo es franco, generando complicaciones en todos los parámetros.

**Tabla 35-3.**

<b>Metas y logros de GAMs en el estado de Colima 2008-2012*</b>			
<b>AÑO</b>	<b>META</b>	<b>LOGRO</b>	<b>% ALCANCE</b>
2008	14	4	28.5
2009	15	4	26.6
2010	13	24	184.0
2011	10	35	350.0
2012	10	5	50.0

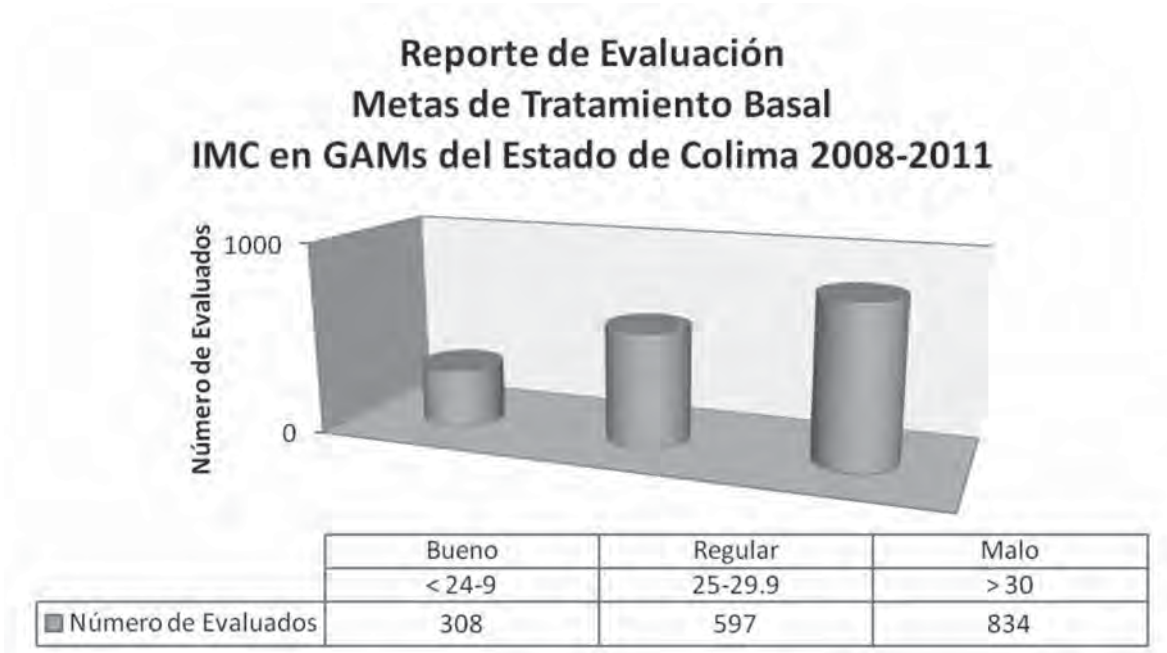
Fuente: SIVEGAM/Archivos Depto. de Atención a la Salud del Adulto y el Anciano/ Catalogo Estatal GAMs

\*Hasta mes de Abril

**Tabla 35-4.**

<b>Integrantes de GAMs acreditados en el estado de Colima 2008-2011</b>		
<b>Estatus</b>	<b>Número de GAM</b>	<b>Número de integrantes</b>
Acreditados	42	1083
Re acreditados	18	458
Excelencia	7	216
Total	67	1757

Nota: 2008 Inicio de registro en SIVEGAM



**Figura 35-3. Reporte de evaluación. Metas de tratamiento basal IMC en GAMs del estado de Colima 2008-2011.** Fuente: SIVEGAM registro 2008-2011.

**Tabla 35-5.**

	Índice de Masa Corporal			
	Número de pacientes / %			
Total de pacientes IMC	<b>Basal</b> 1,739	<b>Acreditados</b> 947	<b>Reacreditados</b> 376	<b>Excelencia</b> 146
<i>Bueno</i> <=24.9	308 / 17.71%	234 / 24.2%	91 / 24.07%	32 / 21.92%
<i>Regular</i> 25-29.9	597 / 34.33%	347 / 35.88%	123 / 32.54%	54 / 36.99%
<i>Malo</i> >=30	834 / 47.96%	386 / 39.92%	164 / 43.39%	60 / 41.1%

Fuente: SIVEGAM registro 2008-2011.

Partiendo del año 2008 (registro oficial) hasta 2011, se observó y analizó la plataforma de SIVEGAM de todos los grupos del estado de Colima, obteniendo datos importantes de este escenario computarizado. El número total de pacientes que conforman los GAMs activos en el estado ascienden a 1,739 integrantes del reporte de evaluación de metas de tratamiento basal. Sin embargo de los GAM's que lograron

cumplir con los requisitos para ser acreditados fueron 947 los que consiguieron ser re acreditados 376 integrantes y los acreditados con excelencia un total de 146 de integrantes.

### **Metas de tratamiento basal IMC**

En la siguiente Figura 35-3 se observa los registros del IMC en el periodo comprendido entre 2008 y 2011, determinando las cantidades

## Reporte de Evaluación de Metas de Tratamiento Basal por Género en GAMs Estado de Colima 2008-2012



**Figura 35-4. Reporte de evaluación de metas de tratamiento basal por género en GAMs estado de Colima 2008-2012.** Fuente: SIVEGAM 2008-2011

y proporciones de los pacientes, ubicados de acuerdo con su estado de riesgo.

En la Tabla 35-5 también se observa el porcentaje de pacientes que lograron disminución de peso que los ubica en IMC bueno ( $\leq 24.9$ ), se incrementó del 17.71% del basal a los acreditados en 24.2%, y prácticamente igual en la re acreditación y un decremento leve en la acreditación con excelencia a 21.92%. En el rubro de sobrepeso, se observa una tercera parte de los integrantes que equivale a un 34.33% y una leve variación en cada proceso elevándose en la acreditación con excelencia.

El grupo con obesidad presenta el más significativo impacto en los grupos acreditados, ya que el registro basal de 47.96% disminuyó a un 39.92% y aunque se eleva un poco en la re acreditación a 43.39%, logra disminuir nuevamente al 41.1%, en la acreditación con excelencia.

**Conclusión:** el logro alcanzado al disminuir el IMC de los pacientes obesos (malo) con un  $IMC \geq 30$  lo que se convierte en un gran logro y un control de los mismos pacientes impactando en la disminución de RCV.

### Metas de tratamiento basal en circunferencia de cintura

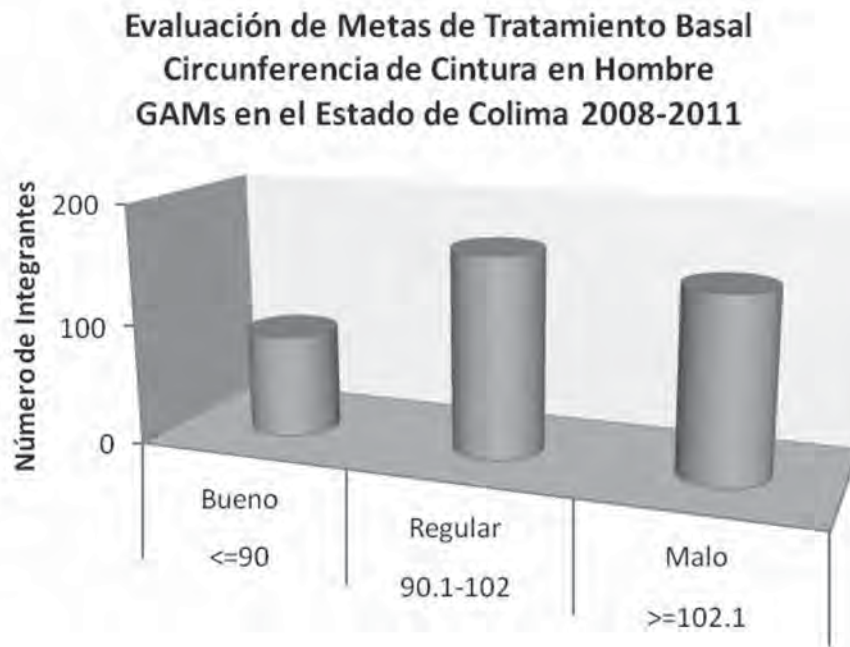
Observando en la Figura 35-4, el total de los integrantes es de 1,739 siendo mayor el número en las mujeres representado por un 77% y los hombres un 23%, argumentando que seguramente hay una mayor asistencia e interés por el femenino que por el masculino.

En la Figura 35-5 se representa el reporte de evaluación de metas de basal en mujeres a través de la circunferencia de cintura, que muestra un mayor número de este género con un índice de cintura clasificado como malo.

**Tabla 35-6.**

Circunferencia de cintura mujeres				
Número de pacientes / %				
Bueno <=80cm	97 / 7.27%	100 / 13.35%	37 / 12.71%	18 / 15.79%
Regular 80.1-88cm	225 / 16.85%	185 / 24.7%	79 / 27.15%	28 / 24.56%
Malo >=88.1cm	1,013 / 75.88%	464 / 61.95%	175 / 60.14%	68 / 59.65%

Fuente: SIVEGAM registro 2008-2011.



**Figura 35-6. Evaluación de metas de tratamiento basal circunferencia de cintura en hombre GAMs en el estado de Colima 2008-2011.** Fuente: SIVEGAM registro 2008-2011.

La variable de circunferencia de cintura, particularizado en mujeres, arroja un mejor resultado, ya que las pacientes que tenían perímetros normales de <=80cm, en el registro basal, 7.27%; se duplica hasta llegar a la acreditación con excelencia, con un 15.79% (Tabla 35-6). Desde el inicio en la acreditación se incrementó el agrupamiento en este sector, que aunque decreció en la re acreditación, fue menos de 1 punto porcentual.

El registro de la clasificación del concepto de regular, también se beneficia, ya que de tener un 16.85%, se incrementa a un 24.7%, en el grupo de acreditado, presentando prácticamente la misma proporción en la acreditación con excelencia y un ligero retroceso en la re acreditación.

El rubro de malo, correspondiente a más de 88.1 cm., implica un gran riesgo en la mujer, inicia con el 75.88% y paulatinamente va decreciendo hasta llegar a un 59.65%

de reducción en el perímetro de cintura en excelencia.

**Conclusión:** la circunferencia de cintura en mujeres alta (malo), es de mayor prevalencia, y afortunadamente se logra disminuir. Más se queda con un porcentaje alto. Como en el IMC, pasan de grupos de gran riesgo o malo a regular y de este último a bueno logrando duplicar su porcentaje, pero manteniéndose muy inferior al grupo de alto riesgo (malo).

En el registro de los varones en este mismo apartado de perímetro de cintura, presenta de

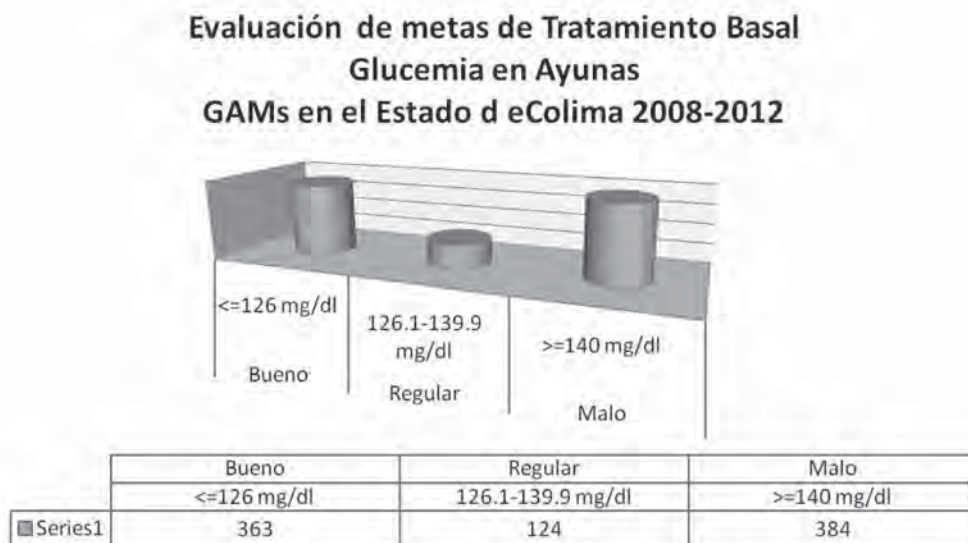
inicio una mayor proporción en el grupo de regular con 41.44% y un porcentaje semejante en el de malo (*Figura 35-6*).

La Tabla 35-7 muestra que los hombres reducen su circunferencia de cintura más que las mujeres se observa en el rubro de bueno culmina al acreditar con excelencia con un 56.25%, En el grupo de regular en la basal es de 41.44 % terminando con un 31.25 % en excelencia. Los pacientes con mayor riesgo cardiovascular por su perímetro de cintura inicia un 37% y de manera sorprendente a un 12.5%

**Tabla 35-7.**

Circunferencia de cintura hombres				
Número de pacientes / %				
Total de pacientes	Basal 404	Acreditados 218	Reacreditados 87	Con excelencia 32
Bueno $\leq 90\text{cm}$	86/21.29%	67 / 30.73%	26 / 29.89%	18 / 56.25%
Regular 90.1-102cm	167/41.44%	98 / 44.95%	33 / 37.93%	10 / 31.25%
Malo $\geq 102.1\text{cm}$	151/37.38%	53 / 24.31%	28 / 32.18%	4 / 12.5%

Fuente: SIVEGAM: 2008-2011.



**Figura 35-7.** Evaluación de metas de tratamiento basal glucemia en ayunas GAMs en el estado de Colima 2008-2012. Fuente: SIVEGAM 2008-2011.

La comparación de los cuadros de circunferencia de cintura entre ambos géneros, claramente demuestra que existe mayor impacto en la disminución de este perímetro en los hombres que en las mujeres, que acuden a los grupos de Ayuda Mutua y culminan el proceso de acreditación hasta la excelencia.

**Conclusión:** en esta variable y con el género masculino se tienen resultados muy halagadores, por las proporciones ya mencionadas. Lo que muestra mayor beneficio o utilidad de las ofertas en este escenario de alfabetización al paciente de las enfermedades crónicas no transmisibles.

### Metas de tratamiento basal de glucosa en ayunas

La evaluación basal de la glucemia en ayunas como lo muestra en la Figura 35-7, que se observa que casi el 60% (871) integrantes presentaron una glucosa por arriba de 126.1 mg/dL y sólo un 42% normal.

En esta variable, la agrupación en el apartado de bueno o cifra de control menor de 126 mg/dL de glucosa en sangre, significó que del 41.68% de los pacientes en el registro basal, se incrementará al 95.24% en excelencia. En situación de riesgo de los controles regular y malo; ubicándose los primeros en 14.24% y disminuyendo a sólo 4.76%, en cambio los numerosos pacientes de mal control (44.09%) en el registro basal, no se registró ningún paciente en el nivel de riesgo rubro de excelencia. (Tabla 35-8).

**Conclusión:** esta variable consideró la de mayor importancia metabólica definitivamente para el mejor control de los pacientes con diabetes, ya que es precisamente en donde se logra un resultado idóneo esperado dentro de los integrantes de los GAM's convirtiéndose en controlados desde los inicios de las acreditaciones a casi la totalidad de los que llegaron a cumplir con estos requisitos para acreditación.

**Tabla 35-8.**

Glucemia en ayunas				
Número de pacientes / %				
Total de pacientes mg/dL	Basal 871	Acreditados 485	Reacreditados 179	Con excelencia 63
<i>Bueno</i> ≤126	363/41.68%	389 / 80.21%	144 / 80.45%	60 / 95.24%
<i>Regular</i> 126.1- 139.9	124/14.24	49 / 10.1%	16 / 8.94%	3 / 4.76%
<i>Malo</i> ≥140	384 / 44.09%	47 / 9.69%	19 / 10.61%	0 / 0.00%

Fuente: SIVEGAM 2008-2011.



## Metas de tratamiento basal para presión arterial

La evaluación basal de la presión arterial tanto sistólica como diastólica en los integrantes de GAMs en este periodo, muestra que la mayoría de los pacientes presentan una TA dentro de parámetros normales como se observa en la Figura 35-8.

La variable de vigilancia de presión arterial, en los registros de sistólica, se observa en la Tabla 35-9 el importante aumento del número de integrantes partiendo de la basal como en las en los tres rubros hasta excelencia hay una mejoría en las cifras de los pacientes.

Resultando final en excelente no haya paciente alguno en el rubro de malo, por lo que de 7.86% bajó a 0.00%. Resalta a su vez

que en la re acreditación se alcanzó un 100% en los pacientes controlados y que a su vez lo fueron también en el registro de la presión diastólica.

En la presión diastólica es mayor el porcentaje de los integrantes del grupo bueno o normal que se registraron en la basal, llegando al mismo porcentaje del cuadro anterior, un 95% partiendo de un 76.51. (Tabla 35-10).

**Conclusión:** al igual que la glucemia en los diabéticos, los registros de la presión arterial tanto sistólica como diastólica, en los hipertensos de los GAM's, reportan cifras de excelencia, los cuales van presentando su mejoría favorable en cada evento de acreditación.

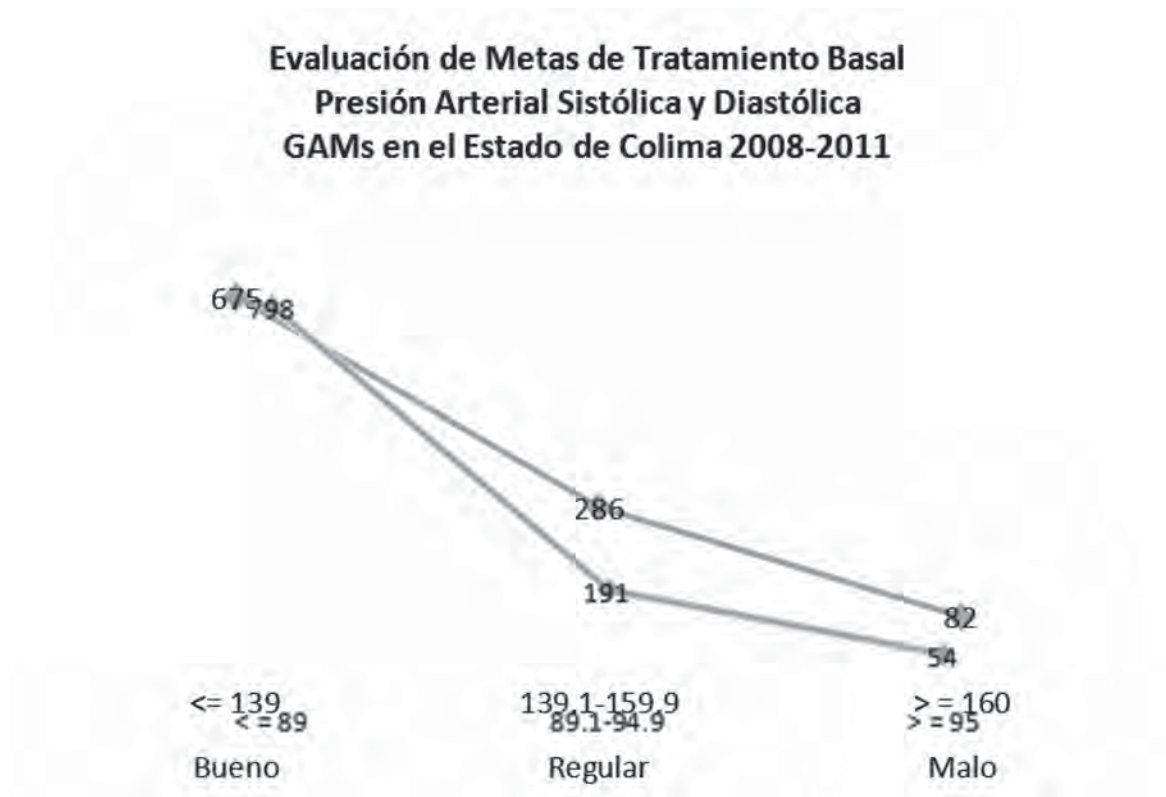


Figura 35-8. Evaluación de metas de tratamiento basal presión arterial sistólica y diastólica GAMs en el estado de Colima 3008-2012. Fuente: SIVEGAM 2008-2011.

**Tabla 35-9.**

Total de pacientes (mmHg)	Presión arterial sistólica Número de pacientes / %			
	Basal 1,043	Acreditados 551	Reacreditados 87	Con excelencia 63
Bueno $\leq 139$	675 / 64.72%	479 / 86.93%	180 / 100.0%	60 / 95.24%
Regular 139.1-159.9	286 / 27.42%	68 / 12.34%	0 / 0.00%	3 / 4.76%
Malo $\geq 160$	82 / 7.86%	4 / 0.73%	0 / 0.00%	0 / 0.00%

SIVEGAM: Registro de 2008-2011.

**Tabla 35-10.**

Total de paciente (mmHg)	Presión arterial diastólica Número de pacientes / %			
	Basal 1,043	Acreditados 551	Reacreditados 180	Con excelencia 63
Bueno $\leq 89$	798 / 76.51%	514 / 93.28%	180 / 100.0%	60 / 95.24%
Regular 89.1-94.9	191 / 18.31%	32 / 5.81%	0 / 0.00%	3 / 4.76%
Malo $\geq 95$	54 / 5.18%	5 / 0.91%	0 / 0.00%	0 / 0.00%

SIVEGAM: Registro de 2008-2011.

### Metas de tratamiento basal para colesterol total y triacilglicéridos

Aunque es la alteración menos presentada y reportada en los grupos de ayuda, se realizan registros en las metas de tratamiento, no con el rigor que convendría para detectar y controlar este trastorno de los lípidos; ya que el número de registros en este periodo sólo fue de 252 pacientes con resultados de colesterol y 275 de triacilglicéridos. (Figura 35-9).

Los resultados de buenos niveles de colesterol se observan desde el inicio como lo muestra la Tabla 35-11, iniciando con un 58.73%, que aumenta en la acreditación para luego regresar e incluso descender a 56.25%. El grupo de regular que inicia con 26.98%

desciende y vuelve ascender en la misma proporción de diez puntos porcentuales quedando en 37.5%. Lo realmente aceptable es del grupo de mal control, pasó de un 14.29% a un 6.25 en la re acreditación y a cero en excelencia.

Es muy notoria la ausencia de registros que tienen estos apartados en el proceso de acreditación con excelencia, ya que se reporta en ceros tanto para colesterol como para triacilglicéridos. Así mismo, existen las diferenciales de HDL: colesterol de alta densidad y LDL: colesterol de baja densidad. Sin embargo, solo fueron registrados datos en el basal, y no se repitió en ningún proceso de acreditación. Lo que resta es mayor

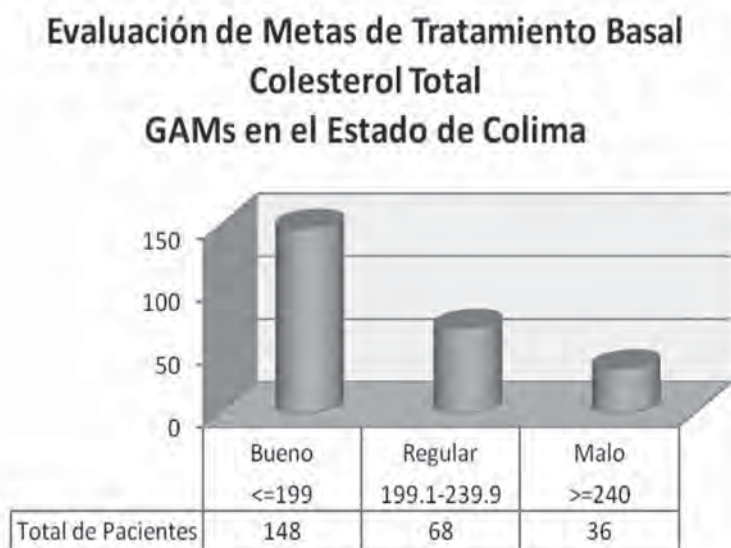
vigilancia de estos valores y atención de las alteraciones para la prevención de probables complicaciones en los pacientes.

Al igual que el colesterol total, los triacilglicéridos se mantuvieron prácticamente en la misma proporción en el grupo de los que tuvieron cifras de buen control y con un ligero incremento, más lo que es significativo es el descenso de los mal controlados de un 28% a un 12.5% en la re acreditación y cero en excelencia, solo que este valor es muy relativo, ya que va de 77 pacientes a sólo 2

que estuvieron en la re acreditación. (Tabla 35-12).

## Conclusiones

En cuanto a los registros de dislipidemias pueden resultar poco valorables, ya que quizá se registren sólo comorbilidades de los diagnósticos de diabetes, hipertensión y obesidad. Por lo que es menor su registro y sus porcentajes no sea tan impactante en la mejoría y en el control.



**Figura 35-9.** Evaluación de metas de tratamiento basal colesterol total GAMs en el estado de Colima. Fuente: SIVEGAM 2008-2011

**Tabla 35-11.**

Total de pacientes(mg/dL)	Colesterol total			
	Basal 252	Número de pacientes / %		Con excelencia 00
		Acreditado 24	Reacreditados 16	
<i>Buena</i> <=199;	148/58.73%	19 / 79.17%	9 / 56.25%	0 / 0.00%
<i>Regular</i> 199.1- 239.9	68 / 26.98%	4 / 16.67%	6 / 37.5%	0 / 0.00%
<i>Mala</i> >=240	36 / 14.29%	1 / 4.17%	1 / 6.25%	0 / 0.00%

Fuente: SIVEGAM 2008-2011.

### Metas de tratamiento basal para hemoglobina glucosilada

De suma importancia es saber la fracción de la hemoglobina total que está presente en los glóbulos rojos, cuyo porcentaje guarda relación con las concentraciones de glucosa a los que han estado expuestos los glóbulos rojos durante 120 días de su vida.

En la valoración inicial a pocos pacientes se les realiza este estudio, sin embargo en la

Figura 35-10 es notorio el porcentaje de los mismos que ingresan con una Hemoglobina Glucosilada (Hb A<sub>1c</sub>) por arriba del 8 por ciento.

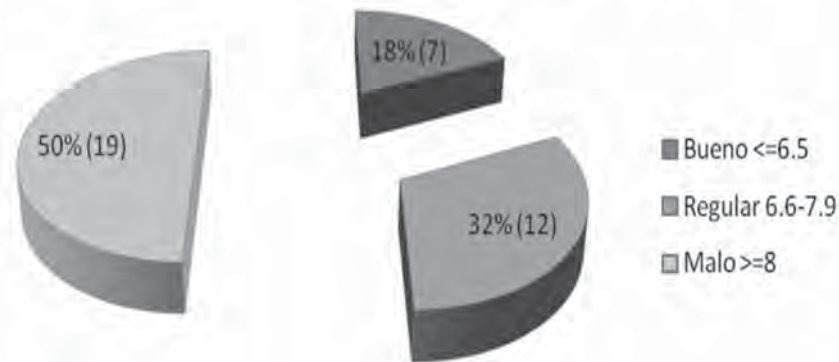
En la evaluación con excelencia, evento en el cual se realiza esta prueba a los pacientes que conforman el grupo un alto porcentaje alcanzan niveles buenos es decir por  $\leq$  de lo 6.5% que nos habla de un control glucémico, metas alcanzadas en su tratamiento y disminución en complicaciones del paciente.

**Tabla 35-12.**

Total de pacientes (mg/dL)	Triacilglicéridos			
	Número de pacientes / %			
	<b>Basal 404</b>	<b>Acreditados 218</b>	<b>Reacreditados 87</b>	<b>Con excelencia 32</b>
<i>Bueno <math>\leq 150</math></i>	142 / 51.64%	10 / 41.67%	8 / 50.0%	0 / 0.00%
<i>Regular 150.1-199.9</i>	56 / 20.36%	7 / 29.17%	6 / 37.5%	0 / 0.00%
<i>Malo <math>\geq 200</math></i>	77 / 28.0%	7 / 29.17%	2 / 12.5%	0 / 0.00%

Fuente: SIVEGAM 2008-2011

### Evaluación de Metas de Tratamiento Basal Hemoglobina Glucosilada GAMs en el Estado de Colima 2008-2012



**Figura 35-10.** Evaluación de metas de tratamiento basal hemoglobina glucosilada GAMs en el estado de Colima 2008-2012. Fuente: SIVEGAM 2008-2011.

## Bibliografía

- Aguilar, C.A.; Velázquez, O.; Gómez, F.J.; González, A.; Esqueda, A.L.; Molina, V.; Rull, J.A.; Tapia, R. Encuesta Nacional de Salud 2000. Group Characteristics of patients with type 2 diabetes in Mexico: Results from a large population-based nationwide survey. *Diab. Care.* 2003, 26, 2021–2026.
- González, A.; Becerra A.; Carmona, F.; Cerezo, M.; Hernández, H.; Lara, A. Ejercicio físico para la salud. *Rev. Mex. Cardiol.* 2001, 12, 168-180.
- Lara, A.; Aguilar, C.; Velázquez, O.; Gómez, F.; Rosas, M.; Mehta, R.; Tapia, R. The body mass index is a less-sensitive tool for detecting cases with obesity-associated co-morbidities in short stature subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004, 11, 1443-50.
- Lara, A.; Aroch, A.; Jiménez, R. A.; Arceo, M.; Velázquez, O. Grupos de Ayuda Mutua: Estrategia para el control de diabetes e hipertensión arterial. *Arch. Card.Mex.* 2004, 74, 330-336.
- Lara, E.A.; González, C.A.; Amancio, C.O.; Arceo, G.M.; Alexanderson, R.G.; Ortiz, S.G.; Velásquez, M.O. Herramientas para predecir el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles: un análisis más del Estudio de las Seis Ciudades en México. *Med. Int. Mex.* 2005, 21, 266-272.
- Programa Nacional de Salud del Adulto y el Anciano y Programa de Ejercicios para el Cuidado de la Salud (PROESA) Manual para el Médico. Secretaría de Salud. México. 1999.
- Programas de Acción: Diabetes Mellitus y Enfermedades Cardiovasculares. Programa de Salud del Adulto y el Anciano. Secretaría de Salud. México. 2001
- Sánchez, C. P.; Velázquez, O.; Berber, A.; Lara, A.; Tapia, R.; James, W.; Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 Working Group. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes. Res.* 2003, 3, 442-51.
- Sánchez, C.; Velázquez, O.; Lara, A.; Berber, A.; Sepulveda, J.; Tapia, R.; James, W. Diabetes and hypertension increases in a society with abdominal obesity: results of the Mexican National Health Survey 2000. *Pub. Health Nutr.* 2005, 8, 53-60.
- Velázquez, O.; Rosas, M.; Lara, A.; Pastelín, G.; Grupo ENSA 2000,\* Castillo, S.; Attie, F.; Tapia, R. Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch. Cardiol. Mex.* 2003, 73(1):62-77.

---

## ¿Y a futuro...?

---

Irene DURANTE MONTIEL

**A** CASI un siglo del descubrimiento de la insulina, se tienen mayores avances en el conocimiento básico y clínico de la diabetes, mejores métodos diagnósticos, mejores tratamientos farmacológicos, una disminución en la incidencia de las complicaciones agudas, la inclusión del nutriólogo, odontólogo, psicólogo, enfermera y farmacéutico en el equipo de salud para tratar a la diabetes. También existen varias ventanas terapéuticas gracias a la biología molecular, avances en el conocimiento de la etiología, de su clasificación, de su diagnóstico, etc. Sin embargo, a pesar de todos los avances, la diabetes representa en la actualidad un problema de salud pública creciente en nuestro país y el mundo entero, tanto en el aspecto de salud como en el social y económico; y como se hizo referencia a lo largo del presente libro, la diabetes es causante de alteraciones a nivel molecular, bioquímico y celular, repercutiendo en las esferas fisiológica, psicológica y social del individuo. La OMS la cataloga como pandemia (150 millones) en proceso creciente y pronostica un incremento de diabéticos llegando a 366 millones para el año 2030. Peter Bennett

planteó esta posibilidad en los años setenta del siglo pasado y previo esto que vivimos actualmente. En 1985, eran 30 millones de diabéticos en el mundo. Hoy día en México, existen cinco millones de diabéticos y se calcula que para el 2025 tendremos quince millones, de los cuales el 90% será tipo 2. Recordemos que la evidencia muestra que la mitad de los afectados por la diabetes, aún no lo sabe. Por tanto, la pregunta es ¿en qué se ha fallado?, ¿por qué con tantos y tantos avances científicos de la enfermedad, la diabetes se ha convertido en una pandemia mundial?

La respuesta probablemente esté en la prevención. Por una parte, la diabetes tipo 2 es la más frecuente de los tipos de diabetes. Asimismo, si consideramos, que los factores de riesgo de este tipo de diabetes como son la obesidad, el sedentarismo, la mala alimentación, el alcoholismo, el tabaquismo, la HTA, el estilo de vida etc., son modificables; entonces, concluimos que la piedra angular para disminuir la incidencia de esta enfermedad es la prevención. Esto implica la participación de todos los integrantes del equipo de salud, en la prevención de esta enfermedad, y con especial



importancia los nutriólogos. De manera simultánea requerimos que las autoridades de salud den un mayor impulso a las políticas en salud encaminadas hacia la prevención de esta enfermedad.

Por último, tanto los bioquímicos y biólogos celulares y moleculares trabajan intensamente en sus investigaciones para encontrar un procedimiento terapéutico adecuado para esta enfermedad, con la finalidad de que los médicos tengan mejores respuestas para sus pacientes. Asimismo, el aspecto bioético no escapa a esta enfermedad, desde los modelos experimentales hasta el manejo de los pacientes y sus familiares. En conclusión, las investigaciones básicas y clínicas de cualquier componente de esta enfermedad deben continuar, pero debe darse un mayor apoyo a las medidas preventivas; en el entendido que es mejor prevenir que curar.

En contraste con los avances científicos, la aplicación de los aspectos de salud pública deja mucho por lograr. Esto es, en la práctica sabemos que no se ha logrado implantar un enfoque preventivo eficiente que permita:

- a) El cuidado, tratamiento y apoyo para las personas con diabetes que a su vez lleve a mejorar la calidad de vida en el corto plazo y a reducir las complicaciones a largo plazo;
- b) La detección de personas con diabetes aún no diagnosticada;
- c) La identificación y seguimiento de los grupos poblacionales de alto riesgo;
- d) La implantación de estrategias de prevención o en su defecto el retraso del desarrollo de la diabetes; y
- e) Seguimiento del paciente con fines de identificación y control de casos así como de evaluación de las estrategias desarrolladas.

Existe amplia evidencia de que en la práctica diaria la atención y el cuidado del diabético no corresponde a los estándares señalados por la profesión médica. Además, se sabe que el mejorar la atención y el seguimiento del paciente con diabetes, puede disminuir el costo de la atención a largo plazo si se considera el alto costo de la atención de las complicaciones y la realización de procedimientos innecesarios. En estos casos se aplican indicadores con la finalidad de valorar tres dimensiones:

- 1) El impacto de la estrategia sobre la salud. Esto es, la estrategia aborda aquellas áreas en las que existe gran distancia entre los niveles actuales y potenciales de salud;
- 2) La importancia de las políticas en salud. Esto se denota al identificar el interés de quienes elaboran las políticas y del público en general por este asunto; y
- 3) La solidez científica se fundamenta en su validez de contenido y de su sentido lógico y clínico.

Por ejemplo, con base en encuestas nacionales sobre obesidad y sobrepeso, la OCDE define las tendencias futuras de los factores de riesgo y sus determinantes. Se espera una estabilización progresiva de las tasas de preobesidad debido a la influencia positiva de largo plazo, que han ejercido los cambios socioeconómicos y educativos sobre la percepción que van adquiriendo las generaciones, respecto de la asociación de su estilo de vida y los riesgos para la salud. En contraste, se proyecta el incremento continuo de las tasas de obesidad debido principalmente a los ambientes obesogénicos consolidados durante las últimas décadas. En

los diferentes países se observó que el nivel educativo funciona como factor protector. Este también es un aspecto trascendente para la investigación en el área.

### *¿Qué podríamos esperar?*

Hace poco experimentamos con la insulina inhalada y seguramente no tarda la presentación en tableta o en parche. Llegará la glucometría sin necesidad de puncionar la piel. Se incrementará el uso de equipos con sensores de glucosa, el implante de sistemas de infusión de insulina, y la aplicación de estrategias de intervención inmunológica para lograr revertir el proceso de enfermedad. La identificación de algunos marcadores genéticos para la diabetes tipo 1, permiten detectarla en familiares con riesgo e incluso aplican tratamiento con insulina con la intención de prevenir.

No debemos dejar de lado el beneficio que ofrece el trasplante de páncreas, de islotes o de células  $\beta$  productoras de insulina, que aunque se ha realizado en forma exitosa requiere de farmacoterapia que prevenga el rechazo del tejido, tiene un alto costo y reacciones secundarias importantes. Seguramente la bioingeniería, dará solución a esto con células  $\beta$  “artificiales” que secreten insulina, ante niveles altos de glucosa. Es importante mencionar que la Universidad canadiense de Alberta ha reportado el trasplante exitoso de islotes logrando tener a siete pacientes sin necesidad de insulina durante más de un año, después del procedimiento.

Para el caso de la diabetes tipo 2, la palabra clave seguirá siendo “prevención”, aunque seguramente se lograrán medicamentos o estrategias orientados al sobrepeso y la obesidad para disminuir ese factor de riesgo.

### *¿Hacia dónde va la investigación en diabetes?*

Debido a la relación importante entre la diabetes y el envejecimiento, la investigación seguramente se orientará a estudiar los dos aspectos en conjunto. Así lograrán identificar la relación entre el envejecimiento y el riesgo de diabetes; entre esta última y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento; y la reducción de las complicaciones a largo plazo. Además, se espera contar con nuevos abordajes orientados al sistema secretor de insulina y a los tejidos que responden a la insulina para lograr la normalización de la glicemia.

### *¿Cómo será la atención del paciente con diabetes?*

Existe evidencia abundante sobre los actuales métodos terapéuticos de la diabetes. Sin embargo, para los pacientes, los proveedores de la atención y quienes formulan las políticas para la atención de la salud, no existe información tan amplia. Por tanto, aquí también se requiere de mayor investigación orientada a instrumentar la práctica clínica basada en evidencia y con ello menguar el impacto negativo que sostiene actualmente sobre este problema de salud.

Dado el avance tan rápido y marcado del conocimiento en el área de la salud, la respuesta a *¿Qué esperar?* es **“Todo lo que se pueda imaginar”**.





**Diabetes, Tercera Edición,**

se rediseñó en formato electrónico con licencia Creative Commons para plataforma Open Access en la Dirección de Ediciones y Publicaciones con el apoyo de Dirección de Tecnologías Web y Webometría de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, en el mes de septiembre 2021.





# OTRAS PUBLICACIONES

- Diabetes
- Medio ambiente y salud
- Diabetes. Tercera edición
- Diabetes. Segunda edición
- Tutorías. La experiencia del ICsA
- Estilos de vida saludable. Volumen I
- Obesidad. Un enfoque multidisciplinario
- Tecnología ambiental. Ciencias aplicadas
- Gerontología. Un enfoque interdisciplinario
- Principios de ética, bioética y conocimiento del hombre
- Los antioxidantes y las enfermedades crónico degenerativas
- Alcohol, alcoholismo y cirrosis. Un enfoque multidisciplinario
- Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases- a Role for Antioxidants



ISBN: 978-607-482-337-0



9 786074 823370