

Año 1999

Número 15

Versión electrónica en:
www.easp.es/cadime
(todas las publicaciones desde 1994)

Cadime
Centro Andaluz
de Medicina
Endocrina

Boletín Terapéutico ANDALUZ

MONOGRAFÍAS

Diabetes Mellitus tipo 2: tratamiento

Redacción: CADIME,
Escuela Andaluza de Salud Pública
Apdo. 2070. Granada 18080, España.
Tfno. (958) 02 74 00, Fax (958) 02 75 05
e-mail: cadime@easp.es
www.easp.es/cadime
Año XV, nº 15, 1^{er} semestre 1999



Diabetes Mellitus tipo 2: Tratamiento

En la revisión de esta monografía, ha participado como consultora externa la Dra. D.^a Isabel Fernández Fernández, Médico de Familia, Centro de Salud de Camas - Sevilla. Coordinadora del Grupo de Diabetes de la Sociedad Andaluza de Medicina de Familia y Comunitaria (SAMFyC).

I. INTRODUCCIÓN

Las personas con Diabetes Mellitus (DM), en especial los que padecen DM2 –hasta recientemente, denominada como DM no insulino dependiente– dependen cada vez más de los cuidados y seguimiento por parte de los profesionales que trabajan en la atención primaria, por lo que se precisa un conocimiento actualizado sobre los medios disponibles para el tratamiento óptimo de este tipo de DM.

En esta monografía se presenta una revisión actualizada sobre el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, con un especial énfasis en la DM2, con el objetivo de ayudar a los profesionales sanitarios a minimizar sus complicaciones que –de forma potencial– pueden amenazar la vida de quienes la padecen. Asimismo, trata de reflejar los cambios recientemente realizados –en cuanto a su diagnóstico y clasificación– propuestos por distintos Grupos de Expertos, que promueven unos criterios diagnósticos y de tratamiento más agresivos que los que se han venido siguiendo hasta fechas recientes. En este sentido, la publicación de los resultados de algunos grandes estudios (United Kingdom Prospective Diabetes Study), parecen apoyar las recomendaciones de algunas relevantes organizaciones, como la Asociación Diabética Americana, en cuanto a que un tratamiento intensivo de la DM puede ofrecer beneficios adicionales para los pacientes y disminuir los costes sanitarios asociados a sus complicaciones, ya que la mayor parte de la morbilidad y mortalidad de la DM es consecuencia de estas complicaciones crónicas.

Para la elaboración del contenido que se presenta se ha consultado y utilizado la información contenida en distintas guías sobre su diagnóstico y tratamiento y, en especial, la Guía de Diabetes elaborada por el Grupo de Trabajo de la Diabetes de la Sociedad Andaluza de Medicina de Familia y Comunitaria (SAMFyC). Guía, que por la calidad de su contenido y la actualización periódica de su versión electrónica (<http://www.cica.es/aliens/samfyc>),

recomendamos su consulta a aquellos lectores que quieran profundizar o actualizarse en este tema.

II. EL SINDROME DIABETICO

II.1. Definición

El término DM describe un desorden metabólico de etiología múltiple caracterizado por una elevación persistente de los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia) junto a alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas que ocurren como consecuencia de alteraciones de la secreción y/o en la acción de la insulina (1).

II.2. Epidemiología

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que afecta a un gran número de personas, representando un problema personal y de salud pública de enormes proporciones. En el mundo occidental se estima una prevalencia de DM conocida de entre el 1-3% de la población; estimándose que los casos de DM sin diagnosticar supone un 2-4% de la población, mientras que la de la DM2 se estima en un 2-6%. La prevalencia de DM1 se estima en un 0,2% de la población. De todas formas, parece ser difícil establecer de forma precisa la prevalencia de la DM, al haberse utilizado muy numerosos criterios para su diagnóstico, alguno de los cuales ya no se admiten (2).

La prevalencia de DM aumenta significativamente al aumentar la edad de la población; así se estima que alcanza el 10-15% en la población mayor de 65 años, y el 20% si se considera sólo a los mayores de 80 años. En nuestro país, los estudios realizados indican una prevalencia de DM conocida de entre el 2,8-3,9%(3). En Andalucía se estima que existen alrededor de 450.000 personas afectadas de DM, con respecto a una población total de 7.5000.000 habitantes (4).

La DM constituye una de las principales causas de muerte en la mayoría de los países desarrollados. En España, supone la tercera causa de muertes entre las mujeres, y la séptima entre los hombres; constituyendo la principal causa de muerte –entre los pacientes diabéticos– el infarto de miocardio, que supone del 50-60% de las defunciones entre los sujetos que padecen

DM2. Entre las personas con DM1, la principal causa de muerte es la insuficiencia renal derivada de la nefropatía diabética (5).

Morbilidad

Enfermedad ocular: La retinopatía diabética afecta al 40-50% de los pacientes con DM, presentando el 10% de estos pacientes, retinopatía proliferativa. El 20-30% de las cegueras registradas son consecuencia de la retinopatía diabética, constituyendo la primera causa de ceguera en los países desarrollados (6,7).

Enfermedad renal: El riesgo relativo de padecer insuficiencia renal es 25 veces superior entre los sujetos que padecen DM (7). Del 30-50% de estas personas, con una evolución de la enfermedad de 10 a 20 años presenta algún grado de afectación renal (7). Actualmente, la DM supone el 10-13% de las causas de inclusión en programas de hemodiálisis en España (3).

Neuropatía: El riesgo relativo de neuropatía entre los diabéticos es 7 veces superior al de la población general; de manera, que se estima que el 60-70% la presentan en algún grado (7). Así, la neuropatía autonómica cardiovascular afectaría a más del 40% de la población de pacientes con DM con más de 10 años de evolución de su enfermedad. La neuropatía diabética representa una importante causa de impotencia sexual, estimándose que hasta el 40% de los varones la padecen (8).

Enfermedad cardiovascular: El riesgo de desarrollar enfermedad vascular (coronaria, cerebral o periférica) es de 2-4 veces mayor que en los no diabéticos; este riesgo además, se duplica en las mujeres (5). Aproximadamente, el 50% de las amputaciones no traumáticas de los miembros inferiores se realizan en sujetos con DM (8).

Embarazo: La tasa de malformaciones congénitas entre los recién nacidos de madre con DM (diabetes pregestacional) oscila entre el 0-5%, en las mujeres a las que se les realiza un control preconcepcional, y el 10%, entre las mujeres a las que no se les realiza dicho control. Se calcula que aparece diabetes gestacional en el 2-6% de todos los embarazos (8).

Tolerancia alterada a la glucosa: Se presenta en el 11% de los adultos. Aproximadamente, el 40-45% de las personas mayores de 65 años presentan DM2 o una tolerancia alterada a la glucosa (8). Se trata de una condición de alteración metabólica que se asocia a una mayor morbilidad cardiovascular.

II.3. Clasificación de la DM

En el año 1997, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) propuso una nueva clasificación para la Diabetes, junto a nuevos criterios para la detección y el diagnóstico de la enfermedad (9). Dicha propuesta viene a coincidir con la realizada en un informe provisional de un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud que se publicó en 1998 (1).

La clasificación previa de la DM se basaba, principalmente, en el grado en que el paciente era dependiente de la insulina, y aunque realizaba una distinción lógica entre las dos principales formas de presentación de la DM, establecía unas subcategorías, hasta cierto punto, confusas (10). En la nueva clasificación propuesta por el grupo de expertos de la OMS y la ADA, los cambios fundamentales radican en (11):

- El abandono de los términos clásicos Diabetes Mellitus Insulino-Dependiente (DMID) y Diabetes no Insulino-Dependiente (DMNID). En su lugar, se deben utilizar únicamente los términos "tipo 1" y "tipo 2", ya que la mayoría de los diabéticos tipo 2 tratados con insulina no son dependientes de ella, aunque la necesiten para obtener un buen control metabólico.
- La desaparición de las clases de riesgo estadístico: anormalidad previa y potencial tolerancia a la glucosa.
- Se propone un nuevo grupo denominado "otros tipos específicos de diabetes", que engloba a las anteriormente denominadas diabetes secundarias y a las debidas a defectos genéticos, consideradas anteriormente dentro de las tipo 2.

Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)

Se distinguen dos formas diferenciadas:

a. Diabetes mediada por procesos autoinmunes

Esta causada por una destrucción (por mecanismos de autoinmunidad) de la célula beta pancreática, siendo su tasa de velocidad de destrucción variable; así, puede ser rápida en algunos individuos (en especial, los niños) mientras que en otros es lenta (principalmente, en los adultos). Representa la mayoría de los casos diagnosticados de DM1. En cuanto a la edad de

presentación, puede ocurrir a cualquier edad aunque lo común es que comience en niños o adultos jóvenes (1).

El comienzo puede ser brusco, con aparición de cetoacidosis en niños y adolescentes. En ocasiones, debuta en forma de hipoglucemia basal moderada que puede evolucionar rápidamente a hiperglucemia grave y/o cetoacidosis en presencia de infección o estrés. En algunos individuos, generalmente adultos, se conserva cierta función residual de las células beta que previene –durante años– la aparición de manifestaciones de cetoacidosis (1).

En cualquier caso, los individuos afectados pueden convertirse en dependientes de la insulina, en las fases tardías hay una baja o nula secreción de insulina, precisando tratamiento insulínico para sobrevivir. De forma habitual presentan un peso normal, o ligeramente por debajo de lo normal, si bien la presencia de obesidad no es incompatible con el diagnóstico de esta forma de DM. Dichos pacientes presentan con mayor frecuencia otras alteraciones de carácter autoinmune, tales como: enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitiligo, anemia perniciosa, etc. (1).

b. Diabetes idiopática

Constituye una forma poco frecuente de DM1 de etiología desconocida, que se presenta mayoritariamente en sujetos de origen asiático o africano (1). Presenta un componente hereditario y entre los afectados, no se presentan las alteraciones autoinmunes propias de la célula beta (8).

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2)

Es la forma más frecuente de DM, al representar el 90-95% de los casos, soliendo debutar con un comienzo insidioso. Aunque puede presentarse en cualquier etapa de la vida, generalmente comienza después de los 40 años (1). Se dispone de considerables evidencias a favor de la existencia de una fuerte predisposición genética: la concordancia en padecerla en gemelos idénticos oscilaría entre el 60-90%, se dan marcadas diferencias entre grupos étnicos, etc.(12); si bien, este factor genético es complejo, encontrándose también implicados factores ambientales (2,12).

Con relación a los factores ambientales, éstos juegan un importante papel en el desarrollo de la DM2 en los sujetos susceptibles. Así, la obesidad –más del 20% del peso ideal ó un índice de masa corporal superior a

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE DM1 Y DM2

	DIABETES MELLITUS 1	DIABETES MELLITUS 2
<i>Sexo</i>	Igual proporción de hombres y mujeres afectados	Mayor proporción de mujeres afectadas
<i>Edad en la que se realiza el diagnóstico</i>	< 30 años	> 40 años
<i>Forma de presentación</i>	Brusca	Solapada
<i>Peso</i>	No hay manifestaciones de obesidad	Obesidad frecuente (80%)
<i>Existencia de Periodos de Remisión</i>	Ocasionales	Infrecuentes
<i>Propensión a la aparición de Cetosis</i>	Si	No. Susceptible a la aparición de coma hiperosmolar
<i>Tratamiento con insulina</i>	Casi siempre indispensable*	Inicialmente no se precisa; si bien, puede ser necesario para mejorar el control metabólico
<i>Carácter hereditario</i>	Afectación en gemelos idénticos (40-50%)	Afectación en gemelos idénticos (90%)
<i>Genética</i>	Asociada a HLA	Polimorfismo genético
<i>Existencia de autoanticuerpos</i>	85-90%	No
<i>Existencia de inmunidad celular antipancreática</i>	Si	No
<i>Etiología vírica</i>	Posible	No
<i>Presencia de insulinitis inicial</i>	50-75%	No
<i>Existencia de otras endocrinopatías asociadas</i>	Si	No
<i>Niveles de insulinemia</i>	Por debajo de lo normal	Variables, aunque existe un déficit relativo de insulina

* En ausencia de tratamiento con insulina estos pacientes desarrollan rápidamente cuadros de hiperglucemia-cetosis-coma con riesgo de fallecimiento.

Tabla 1. Tomada de 8

27 kg/m² (12)– es un factor frecuentemente asociado a la DM2, presentándose hasta en el 80% de los pacientes; algunos de estos sujetos, aunque no pueden considerarse obesos de acuerdo con los métodos tradicionales, presentan un aumento del porcentaje de grasa en la región abdominal (1).

El riesgo de desarrollar este tipo de diabetes aumenta con la edad, el peso y la falta de actividad física (1). Resulta más frecuente en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional (12) y en sujetos con hipertensión o dislipemia (1,12).

Se caracteriza por una resistencia a la acción de la insulina que, generalmente, suele asociarse a un déficit relativo de ésta. Así, podemos encontrar casos en los que el factor predominante es la resistencia insulínica, mientras que otros predomina el déficit de secreción de insulina. Normalmente, suele ser resistente a la cetoacidosis, aunque esta complicación pueda presentarse ante situaciones de estrés o de infección (1). En la tabla 1 se presentan las principales características diferenciales entre la DM1 y la DM2.

Otros tipos de Diabetes

Este subtipo de DM abarca un amplia variedad de tipos específicos de diabetes incluyendo defectos genéticos en la función de las células beta o en la acción de la insulina, y alteraciones del páncreas exocrino (tabla 2).

Diabetes Gestacional

Son aquellas formas de diabetes que se diagnostican por primera vez en el embarazo (1). Se presenta en el 2-6% de las embarazadas si bien, tras ocurrir el parto, pueden volver a la normalidad (13,14). Las mujeres con diabetes gestacional presentan a corto, medio o largo plazo un mayor riesgo de padecer DM (8).

Alteraciones del metabolismo de la glucosa o alteraciones de la homeostasis de la glucosa:

Bajo este apartado se incluyen dos categorías: la glucemia basal alterada (en inglés Impaired Fasting Glycaemia – IFG) y la tolerancia alterada a la glucosa (en inglés, Impaired Glucose Tolerance – IGT). Estas alteraciones del

OTROS TIPOS DE DIABETES

<i>Defectos genéticos de la funcionalidad</i>	De carácter hereditario autosómico dominante, se caracterizan por un comienzo de la hipoglucemia (de forma moderada) a edades precoces. Antes eran conocidas como MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young).
<i>Defectos genéticos en la acción de la insulina</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Resistencia insulínica tipo A. • Leprechaunismo. • Síndrome de Rabson- Mendenhall. • Diabetes lipotrófica.
<i>Enfermedades del páncreas exocrino</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis. • Hemocromatosis. • Traumatismo, pancreatectomía. • Neoplasia. • Fibrosis quística. • Pancreatopatía fibrocalcúlosa.
<i>Endocrinopatías</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Acromegalia • Feocromocitoma • Enfermedad de Cushing • Glucagonoma • Hipertiroidismo • Somatostinoma • Aldosteronoma
<i>Fármacos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pentamidina • Ácido nicotínico • Corticosteroides • Hormonas tiroideas • Diazóxido • Agonistas beta-adrenérgicos. • Agonistas alfa-adrenérgicos • Tiazidas • Dilantin • Interferón alfa
<i>Agentes infecciosos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Rubéola • Citomegalovirus
<i>Formas infrecuentes de diabetes mediadas por procesos inmunes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome "stiff-man" • Anticuerpos antireceptor de insulina
<i>Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados con diabetes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Down. • Síndrome de Klinefelter. • Síndrome de Turner. • Síndrome de Wolfram o DIDMOAD. • Ataxia de Friederich • Corea de Huntington • Síndrome de Lawrence Moon Beidel • Distrofia miotónica. • Porfiria. • Síndrome de Pader Willi

Tabla 2. Tomada de 1,8.

metabolismo (o la homeostasis) de la glucosa suponen un estadio metabólico intermedio entre la normalidad y la DM, y constituyen un factor de riesgo para padecer en el futuro DM y enfermedad cardiovascular (1).

- *Glucemia Basal Alterada*: Esta nueva categoría diagnóstica incorporada recientemente a la clasificación de DM, se caracteriza por niveles ligeramente elevadas de glucemia basal (entre 110 y 126 mg/dl), que son inferiores a los requeridas para el diagnóstico de DM (1).
- *Tolerancia Alterada a la Glucosa*: Serían aquellos casos en los que, tras administrar una sobrecarga oral con 75 g de glucosa, se detecta unos niveles glucemia plasmática mayor que los niveles normales, pero menores de los requeridos para el diagnóstico de DM (1).

III. DIAGNOSTICO

III.1. Criterios diagnósticos de DM

La nueva clasificación propuesta para la DM incorpora nuevos criterios para su diagnóstico (tabla 3). Así, su diagnóstico puede realizarse por tres métodos distintos. En cualquier caso, el diagnóstico deberá ser ratificado en los días posteriores con cualquiera de los siguientes métodos (1):

- *Glucemia basal en plasma venoso* (en ayunas, sin ingesta calórica en al menos las 8 horas previas) igual o superior a 126 mg/dl.
- *Glucemia al azar en plasma venoso* (en cualquier momento del día e independientemente de la ingesta) superior a 200 mg/dl, en presencia de sintomatología diabética: polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso.
- Glucemia en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dl realizada a las dos horas *tras administrar una sobrecarga oral con 75 g de glucosa*.

III.2. Criterios diagnósticos de homeostasis alterada de la glucosa

- *Glucemia Basal Alterada*: Serían aquellos casos cuyos niveles de glucemia basal son inferiores a los criterios establecidos para el diagnóstico de DM (< 126 mg/dl), si bien son los suficientemente elevados para que no puedan considerarse como normales (> 110 mg/dl) (1).

- *Tolerancia Alterada a la Glucosa*: Se diagnostica mediante la administración de una Sobrecarga Oral de 75 g de glucosa. Serían aquellos casos que presentando una glucemia en plasma venoso inferior a 126 mg/dl, presentan –a las 2 horas de administrada la Sobrecarga Oral de glucosa– una glucemia en plasma venoso entre 140 y 199 mg/dl (1).

NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN LA DM (1997)			
CATEGORÍA DIAGNÓSTICA	GLUCEMIA BASAL (mg/dl)	GLUCEMIA AL AZAR (mg/dl)	GLUCEMIA TRAS SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA (mg/dl)
Normal	< 110	—	< 140
Tolerancia Alterada a la Glucosa	—	—	140 – 199
Glucemia Basal Alterada	110 – 126	—	—
Diabetes	≥ 126	> 200 junto a sintomatología de hiperglucemia	≥ 200

Tabla 3. Tomada de 1.

III.3. Razones para el cambio en los criterios diagnósticos

Los dos criterios diagnósticos que se han venido utilizando hasta recientemente (glucemia basal superior a 140 mg/dl y Sobrecarga Oral de Glucosa superior a 200 mg/dl) no determinan un mismo grado de hiperglucemia; de manera que todos los pacientes con glucemia basal superior a 140 mg/dl muestran una glucemia, tras la prueba de Sobrecarga Oral de Glucosa, superior a 200 mg/dl. Sin embargo, tan sólo una cuarta parte de los pacientes con una Sobrecarga Oral de Glucosa por encima de 200 mg/dl tendrán una glucemia basal superior a 140 mg/dl. A la vista de lo anterior, parece claro que el umbral establecido con anterioridad para la glucemia basal (140 mg/dl) era demasiado alto (11,15).

Los criterios diagnósticos empleados hasta la fecha muestran un aumento del riesgo de presentar complicaciones específicas de la DM (retinopatía, nefropatía) a partir de las cifras obtenidas a las 2 horas de realizar la Sobrecarga Oral de Glucosa; ya que, hasta hace poco, no se disponía de

estudios epidemiológicos que establecieran un punto de corte para la glucemia basal en ayunas en plasma venoso. En la actualidad se dispone de evidencias para situar este punto para la glucemia basal en 126 mg/dl (11).

III.4. Repercusión de los cambios propuestos

La Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG) pasa a perder su carácter rutinario en el diagnóstico de la DM, debido a que, pese a ofrecer una sensibilidad y especificidad del 100%, presenta gran variabilidad interindividual, junto a una baja reproducibilidad y una importante complejidad en su preparación y realización: dieta previa rica en hidratos de carbono, suspensión del tratamiento farmacológico, etc. Estas razones limitan su utilidad en la práctica diaria (11).

Se podría objetar que, de no realizarse esta prueba, quedarían sin diagnosticar los sujetos con cifras de glucemia basal inferiores a 126 mg/dl pero con una SOG por encima de los 200 mg/dl. Sin embargo, en un estudio reciente (16) en el que se comparaban los dos sistemas de criterios para el diagnóstico en una misma población, demuestra que este grupo de diabéticos que quedaría sin diagnosticar presentan unas concentraciones de hemoglobina glucosilada prácticamente normales, con lo que el riesgo de desarrollar complicaciones es mínimo (11). De todas formas, estos pacientes quedarían englobados en la categoría de Glucemia Basal Alterada en los cuales también se debe intervenir (8).

De acuerdo con los nuevos criterios diagnósticos, la SOG seguiría siendo útil para la realización de estudios epidemiológicos y para el diagnóstico de ciertos pacientes con alta sospecha de diabetes: sujetos con cifras de glucemia basal **no** alteradas pero que presentan complicaciones crónicas (8).

IV. FISIOPATOLOGÍA

Existen dos hipótesis sobre los factores etiológicos implicados en la DM2. La primera de éstas sostiene que son las alteraciones en la célula beta pancreática las causantes de una secreción insuficiente de insulina que conduciría a la aparición de hiperglucemia. En una primera fase, los tejidos periféricos (principalmente músculo e hígado) responderían de forma normal a la insulina, convirtiéndose en resistentes a la acción de la insulina como consecuencia de la continua hiperglucemia. La hipótesis alternativa propone, a su vez, que la alteración básica en este tipo de DM radica en la resistencia

a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, que aparecería primero en el hígado y más tarde en el tejido muscular. Inicialmente, la célula beta del páncreas trata de compensar esta resistencia aumentando la cantidad de insulina que es secretada. En algunos casos, con el tiempo, la secreción de insulina resulta incapaz de compensar la resistencia creciente, lo que conduce al agotamiento del páncreas (12).

Se dispone de evidencias considerables a favor de cada una de las anteriores teorías. Así, a favor de la primera existen diversos estudios en pacientes con DM2 que muestran alteraciones en la secreción, pero normalidad en la acción de la insulina (17). La segunda se apoya en otros estudios donde se muestra la existencia de resistencia a la acción de la insulina (en presencia de un metabolismo de la glucosa normal) en parientes en primer grado de pacientes con DM2 (18).

Lo visto con anterioridad muestra que, es ampliamente aceptado, que en la DM2 se dan alteraciones tanto en la secreción de insulina, como en su acción; si bien, continúa la controversia sobre la primacía de estos factores en las alteraciones metabólicas asociadas a la DM2 (19)

V. CRIBADO DE LA DIABETES

La detección precoz de la DM en personas asintomáticas podría prevenir o retrasar las complicaciones asociadas a ésta. Los beneficios potenciales de la detección precoz están basados en la evidencia, puesta de manifiesto en algunos destacados estudios (Diabetes Control and Complications Trial – DCCT; United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS), de que un control intensivo de la glucemia evita o retrasa la aparición de complicaciones crónicas.

En el momento actual no existen evidencias suficientes que apoyen la utilización de técnicas de detección (cribado) en individuos asintomáticos (8,20), dada la baja prevalencia de la DM y la falta de evidencias que apoyen que la detección en la población general sea coste-efectiva (20). La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda la detección de aquellos individuos que presentan factores de riesgo para la DM2 (tabla 4)

De manera análoga, tampoco se dispone de evidencias suficientes que apoyen que el cribado universal de la Diabetes Gestacional sea efectivo. Así, y desde fechas recientes, no se recomienda la realización del cribado universal; de manera que, el test de O'Sullivan no es preciso realizarlo en las gestantes que presentan un bajo riesgo de DM: edad < 25 años, peso

corporal normal, sin antecedentes familiares de DM y no pertenecientes a grupos étnicos con alta prevalencia de diabetes (8).

INDIVIDUOS QUE PRESENTAN UN MAYOR RIESGO DE PADECER DM2*

- Edad mayor o igual a 45 años.
- Obesidad (peso > 20% del peso ideal; índice de masa corporal ≥ 27 kg/m²).
- Antecedentes familiares de diabetes en pacientes en primer grado: padres, hijos.
- Antecedentes de diabetes gestacional, tolerancia alterada a la glucosa o glucemia basal alterada.
- Mujeres con antecedentes de partos macrosómicos (> 4,5 kg).
- Hipertensión arterial.
- Dislipemia: HDL-colesterol ≥ 35 mg/dl ó nivel de triglicéridos ≥ 250 mg/dl.
- Presencia de posibles complicaciones asociadas a la DM: retinopatía, proteinuria, paresia o parálisis ocular, enfermedad cardiovascular, etc.

Tabla 4. Tomada de 8,12,21.

* Se recomienda realizar cribado, cada tres años, en aquellos sujetos de edad ≥ 45 años. En caso de presentar cualquiera de los factores de riesgo, el cribado debe realizarse antes y con mayor frecuencia.

VI. EDUCACIÓN PARA LA SALUD

Las actividades de educación para la salud constituyen un aspecto esencial dentro del abordaje terapéutico del paciente DM (22). De manera que, será difícil que el paciente siga nuestras recomendaciones sobre dieta, actividad física y uso de la medicación, sin que reciba una información adecuada sobre la importancia de estos aspectos y sin motivarlo para que adquiera protagonismo en el control de su enfermedad (8,23).

La DM es una enfermedad crónica que requiere un tratamiento complejo en el que debe intervenir activamente el paciente. Desde su diagnóstico, el diabético deberá realizar una serie de medidas de autocuidado que incluyen desde el análisis y control de la glucemia y el consiguiente ajuste de la dieta y/o del tratamiento farmacológico, al manejo de técnicas de autoinyección y otros cuidados (22,24). Algunos estudios han puesto de manifiesto que, con frecuencia, el mal control metabólico de la DM se debe a errores en la medicación, mala interpretación de los resultados de los autoanálisis y la ignorancia sobre la enfermedad (24).

PROPUESTA DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD PARA PERSONAS CON DM EN ATENCIÓN PRIMARIA

Fase inicial:

1. Comunicar el diagnóstico. ¿qué es la diabetes?
2. Evaluación de los factores que influyen sobre la salud del paciente y sobre su actitud y comportamiento respecto a su diabetes.
3. El tratamiento de la diabetes: dieta, ejercicio físico, fármacos (antidiabéticos orales, insulina), autoanálisis (sangre, orina) y autocontrol.
4. Las complicaciones agudas, prevención y tratamiento: hipoglucemia, cetoacidosis, situaciones especiales (viaje, deporte, otras enfermedades).
5. Criterios para un buen control.
6. Complicaciones a largo plazo: neuropatía diabética (cuidado e higiene de boca y pies), problemas oculares y renales.

Fase de seguimiento: Refuerzo.

1. Tras completar la fase inicial es necesario seguir informando y motivando al paciente: así, los conocimientos pueden olvidarse, perderse algunas habilidades adquiridas o reincorporar hábitos de vida no saludables, etc. Este sería una ocasión adecuada para realizar educación en grupo.
2. De forma anual, pueden realizarse actividades educativas sobre el tratamiento de la diabetes (dieta, fármacos, ejercicio), complicaciones agudas, técnicas de autocontrol y cuidado y complicaciones tardías.
3. En función de las características y circunstancias de cada paciente, los conocimientos y habilidades pueden reforzarse mediante educación individual. Debemos ser flexibles y adaptar el abordaje del proceso educativo y los objetivos a cada persona con DM, y no al revés.

Evaluación.

1. Debe ser un proceso continuo desde que se comienzan las actividades de educación para la salud, de manera que hay que comprobar el grado de conocimientos y destrezas adquiridos por el paciente y su incorporación a sus hábitos de vida.
2. En ningún caso debe adoptarse una actitud represiva o punitiva si la evaluación no es positiva. Hay que tratar de utilizar estímulos positivos (ganancias, no pérdidas), sólo mediante la actitud de comprensión y ayuda al diabético se conseguirá mejorar su comportamiento frente a la enfermedad.
3. Resulta un instrumento de gran ayuda disponer, y cumplimentar, un registro sobre los contenidos, destrezas y habilidades contemplados en nuestro programa educativo.

Tabla 5. Tomada de 8.

En este sentido, y cada vez más, el manejo de la DM está en manos del propio paciente, actuando los profesionales sanitarios como asesores y colaboradores de éste. La educación para la salud pretende mejorar la autonomía del paciente, preparándole para tomar sus propias decisiones y ayudándole a fijarse metas realistas para el tratamiento de su enfermedad (8).

La educación de las personas con DM puede realizarse de forma individual, o en grupo. Ninguna de estas actividades excluya a la otra, sino que en gran medida son complementarias. Dependiendo la utilización de una u otra del momento, la situación y de las características del paciente (8).

La educación individual al adaptarse a las características del paciente puede ser altamente efectiva (23). Está indicada siempre al inicio de la enfermedad, cuando se comienza tratamiento con insulina y en periodos de descompensación o de estrés en la vida del paciente (8).

La educación en grupos, suele realizarse con posterioridad a las actividades de educación individual, al presentar las ventajas derivadas del importante carácter motivador y reforzador que aportan las técnicas de grupos sobre los individuos que intervienen en las mismas (8). En la tabla 5 se presenta una propuesta de educación para la salud, en Atención Primaria, para pacientes con DM.

VII. CONTROL DE LA GLUCEMIA

Cada vez se acumulan más evidencias que muestran los beneficios derivados de un control intensivo de la glucemia en pacientes con DM. Aunque la existencia de una asociación entre la aparición de las complicaciones de la DM en relación con niveles elevados de glucosa ha sido ampliamente postulada, en los últimos 30 años han aparecido una serie de evidencias en este sentido provenientes de estudios en animales, observacionales y estudios clínicos que de forma directa relacionan la hiperglucemia con la aparición de complicaciones diabéticas (7,25).

VII.1. Control intensivo de la glucemia en DM1

El estudio *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* puso de manifiesto que la mejoría en el control de la glucemia disminuye la incidencia de complicaciones asociadas a la DM1 (26). En este estudio, 1.400 pa-

cientes con DM1 fueron randomizados de manera que un grupo recibía tratamiento insulínico intensivo, mientras que el otro recibió tratamiento convencional con insulina. En los pacientes que recibieron tratamiento intensivo se observó una mejoría del control glucémico junto a una reducción significativa de la progresión de la retinopatía diabética existente y a una disminución en la incidencia de neuropatía y nefropatía (7,25).

Como ya se ha señalado el estudio DCCT se realizó en pacientes con DM1, por lo que quedaba por aclarar si los resultados de dicho estudio pueden extrapolarse a los pacientes con DM2; ya que, en estas personas, la incidencia de complicaciones microvasculares es menor que en la DM1 (7); siendo más frecuentes, y de mayor importancia, la complicaciones macrovasculares.

VII.2. Control intensivo de la glucemia en DM2

Hasta fechas recientes, los resultados de diversos estudios observacionales también apoyaban la existencia de una asociación entre la hiperglucemia y la aparición de complicaciones en la DM2 (7,25).

– **University Group Diabetes Program (UGDP)**: iniciado en 1961 y finalizado en 1975, incluía un total de 1.021 pacientes que fueron randomizados en uno de los siguientes tratamientos: dieta junto a placebo; insulina administrada en cantidades variables para mantener unos niveles normales de glucemia; insulina a dosis fijas (dosis matutina de insulina Lente inferior a 20 UI); sulfonilureas (tolbutamida) o biguanidas (fenformina) (27). Los pacientes fueron examinados cada tres meses con el objeto de evaluar los beneficios de cada uno de estos tratamientos con relación a la aparición de complicaciones microvasculares, neuropáticas y cardiovasculares. En 1969, tras un período de seguimiento de 7 años, se interrumpieron los grupos de tratamiento con tolbutamida y fenformina, como consecuencia de un incremento de la mortalidad (especialmente por causa cardiovascular (28,29). Los resultados de este estudio concluían que no existían evidencias de que el tratamiento con insulina fuera superior al tratamiento dietético o que un tratamiento más intensivo con insulina fuese superior al tratamiento estándar en cuanto a reducir las complicaciones vasculares del DM2 (30). En definitiva, las conclusiones no apoyaban la existencia de beneficios asociados a un control más intensivo de la glucemia en pacientes con DM2 (25).

Este estudio ha sido objeto de numerosas críticas destacando, que: no se observó un aumento de la mortalidad en todos los centros participantes en el mismo (7); se incluyó un bajo número de pacientes (200) en cada grupo de tratamiento (7,25); las características basales de los pacientes incluidos en el estudio, en cuanto a la comorbilidad que presentaban, no era similar en todos los grupos de estudio; y, la diferencia en los niveles de glucemia basal –en el grupo bajo tratamiento intensivo– en comparación con los otros grupos de tratamiento, fue tan sólo de 30 mg/dl (25).

– **Kumamoto Study**: se realizó en Japón sobre 110 sujetos (31), con un diseño y objetivos semejantes a los del DCCT, con la salvedad de que éste se realizó en pacientes no obesos con DM2 (7). Los pacientes fueron randomizados en uno de los siguiente grupos de tratamiento: tratamiento intensivo con múltiples inyecciones de insulina o tratamiento convencional con insulina, mostrando que la administración de múltiples inyecciones de insulina se asociaba a un mejor control de la glucemia (de acuerdo con los niveles de hemoglobina glucosilada) que el tratamiento convencional, disminuyendo de forma significativa la aparición de las complicaciones microvasculares asociadas a la DM2, con una reducción del riesgo similar al observado en el DCCT (25).

– **United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)** (32,33): Junto a estas evidencias, en la actualidad disponemos de los resultados definitivos del estudio más amplio y prolongado realizado en pacientes con DM2. En dicho estudio se incluyeron 5.102 pacientes con diagnóstico reciente de DM2, en 23 centros del Reino Unido, durante 1977 y 1991, asintomáticos tras un programa de intervención dietética de tres meses de duración y que presentaban unos niveles de glucemia entre 1,08 y 2,7 g/l. Dichos pacientes fueron asignados al azar (randomizados) a un grupo de control glucémico convencional o, alternativamente, a un grupo de control glucémico intensivo. En el grupo de control convencional, los pacientes fueron tratados con dieta, con el objetivo de mantener al paciente asintomático y con una glucemia plasmática en ayunas < 270 mg/dl; iniciándose dicho tratamiento farmacológico adicional, en el caso de que no se alcanzase dicho objetivo. En el grupo de control intensivo, los pacientes fueron asignados al tratamiento con sulfonilureas (clorpropamida, glibenclamina y glibizida) o con insulina, con los objetivos de mantener al paciente asintomático y con unos niveles de glucemia plasmática en ayunas < 108 mg/dl. En ambos grupos, control convencional y control intensivo, se iniciaba

tratamiento farmacológico en monoterapia; cuando no se conseguían los objetivos de control, se pasaba –en primer lugar– a la terapia combinada oral con dos fármacos y, en última instancia, se iniciaba tratamiento con insulina.

En otra rama del estudio UKPDS, realizada en 15 centros participantes donde la metformina era una opción terapéutica, se seleccionaron 753 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos: control intensivo con metformina (342 pacientes) o control convencional (411 pacientes). Los pacientes tratados con metformina, con objetivos de control intensivo, fueron comparados a su vez con otras ramas del estudio, donde se incluían sujetos con DM y sobrepeso asignados a control intensivo con sulfonilureas o insulina (951 pacientes).

Las sulfonilureas que se emplearon en el estudio UKPDS fueron clorpropamida (100-500 mg/día), glibenclamida (2,5 – 20 mg/día) y glipizida (2,5 – 40 mg/día). La metformina se administró a dosis de 850 a 2.550 mg/día, mientras que la insulina se administró en forma de una inyección diaria de insulina lenta o semilenta, a la que se añadieron dosis de insulina rápida antes de cada comida en el caso de que las necesidades superaran las 14 UI/día.

Para el análisis de los resultados, los tres *criterios principales de evaluación*, fueron: el conjunto de complicaciones relacionadas con la DM (complicaciones mortales, cardiovasculares, renales u oculares); la mortalidad debida a la DM; y, la mortalidad total.

Por su parte, los *criterios secundarios de evaluación* que se establecieron, fueron: la aparición de una afectación clínica asociada a la microangiopatía diabética (insuficiencia renal, retinopatía que precise fotocoagulación o hemorragia vítrea); infarto de miocardio; accidente cerebrovascular; la amputación; y, la muerte secundaria a arteriopatía periférica.

Los resultados del estudio UKPDS son globalmente favorables; así, el objetivo de un control intensivo de la glucemia se asocia a cierta mejoría clínica. No observándose diferencias, en los valores de la hemoglobina glucosilada ni en la reducción del riesgo o en la incidencia de efectos adversos, en función de los distintos fármacos utilizados en el grupo de control intensivo (sulfonilureas o insulina) (34).

Con respecto a la *eficacia del control glucémico en relación con los niveles de hemoglobina glucosilada*, de acuerdo con el efecto buscado, la hemoglobina glucosilada permaneció ligera, aunque significativamente, más baja en el grupo de pacientes para los que se estableció un control intensivo de la glucemia. De todas formas, tanto en el grupo de control

intensivo como en el de control menos intensivo, el deterioro progresivo del equilibrio glucémico hizo necesario añadir otros agentes hipoglucemiantes al tratamiento inicial en una buena parte de los pacientes. Así, a los 6 años de seguimiento, el 19% de los pacientes incluidos en el grupo de control intensivo con sulfamidas hipoglucemiantes se les había añadido metformina; al 14% de los pacientes con sobrepeso incluidos en el grupo de control intensivo con metformina, se les añadió una sulfonilurea; y, el 55% de los pacientes incluidos en el grupo de control menos intensivo, inicialmente tratados con dieta sola, recibían un agente hipoglucemiante (35).

En cuanto a la *eficacia clínica del control de la glucemia*, de acuerdo con los diversos análisis estadísticos realizados, ha mostrado distintos resultados. Así, en el primer análisis realizado sobre la totalidad de la muestra, con la salvedad de los pacientes que recibieron metformina, no se puso de manifiesto la existencia de una diferencia significativa entre los grupos de control intensivo y convencional de la glucemia (32). Demostrándose una reducción del riesgo en el conjunto de complicaciones relacionadas con la DM, y en las complicaciones microvasculares, en el grupo de control intensivo respecto al grupo de control convencional. La aparición de la primera complicación clínica asociada a la DM se vio retrasada en el grupo para el que se estableció un control intensivo 14 años, frente a 12,7 años en el grupo de control convencional (32).

Con relación a la *eficacia clínica de los distintos tratamientos hipoglucemiantes* empleados en el grupo de control intensivo, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la reducción del riesgo en los tratados con insulina o sulfonilureas. Tan sólo para uno de los criterios secundarios de evaluación (la progresión de la retinopatía a los 12 años de seguimiento) en los pacientes asignados al tratamiento con clorpropamida no se puso de manifiesto la misma reducción de riesgo que en los tratados con glibenclamida o insulina (32).

En cuanto a los sujetos obesos con DM tratados con metformina incluidos en el estudio UKPDS, un análisis separado de los resultados muestra que la mortalidad total, la mortalidad asociada a la DM y la incidencia del conjunto de complicaciones relacionadas con la DM, disminuyeron (de manera estadísticamente significativa) en el grupo de control intensivo mediante tratamiento con metformina. En estos pacientes con sobrepeso, no se ha puesto de manifiesto esta disminución de la mortalidad en los grupos de control intensivo tratados con sulfonilureas o insulina (33).

Por el contrario, el análisis de un subgrupo de pacientes en los que la glucemia era difícil de controlar, ha mostrado resultados inquietantes. Así, 537 pacientes (con o sin sobrepeso) inicialmente incluidos en el grupo de control intensivo mediante tratamiento con sulfonilureas (clorpropramida o glibenclamida), en los que su glucemia no se controlaba adecuadamente a pesar de utilizar los fármacos a dosis máximas fueron randomizados en dos subgrupos: el primero de ellos, continuaría el tratamiento con sulfonilureas en monoterapia; mientras que al segundo, se les añadía metformina al tratamiento inicial. Tras un seguimiento medio de 6,6 años, la mortalidad asociada a la DM fue de 8,6/1.000 pacientes en el grupo que continuó la monoterapia con una sulfonilurea; mientras que, en el grupo que recibió la metformina asociada, la mortalidad asociada a la DM fue de 16,8/1.000 pacientes (33).

Con relación a la *incidencia de efectos adversos* asociados a los distintos tratamientos empleados en el estudio UKPDS, la ganancia de peso, la hipoglucemia y el aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular fueron estrechamente vigilados durante la realización del estudio. La ganancia de peso fue estadísticamente significativa entre los pacientes asignados al grupo de control intensivo mediante insulina (4 kg), clorpropramida (2,6 kg) y glibenclamida (1,7 kg), con relación al grupo de pacientes con control menos intensivo.

En cuanto a la aparición de *episodios de hipoglucemia*, cada año aproximadamente el 25% de los pacientes incluidos en el grupo de control intensivo padecieron al menos un episodio de hipoglucemia. Independientemente de la pertenencia al grupo de control intensivo o menos intensivo, el porcentaje de pacientes que padecieron episodios de hipoglucemia fue: clorpropramida (11%), glibenclamida (17,7%), metformina (4,2%) e insulina (36,5%). Entre los pacientes con sobrepeso, que fueron incluidos en el grupo de control intensivo mediante tratamiento con metformina, se observó una menor ganancia de peso y menos episodios de hipoglucemia que entre los pacientes incluidos en los otros grupos de tratamiento.

En resumen, entre los sujetos con DM2 que recibieron tratamiento con sulfonilureas, se observa un beneficio clínico –derivado del control intensivo de la glucemia– sobre el conjunto de complicaciones relacionadas con la DM; y, en particular, sobre las complicaciones microvasculares, aunque con un mayor número de episodios de hipoglucemia y una mayor ganancia ponderal. Entre los pacientes obesos con DM2, el control intensivo de la glucemia con metformina se asocia a una reducción de las complicaciones micro y macrovasculares y sobre la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, los

pacientes mal controlados mediante el tratamiento con una sulfonilurea, no parecen conseguir beneficios adicionales tras el tratamiento con la asociación sulfonilurea + metformina (34).

En cuanto al *efecto de un control intensivo de la glucemia sobre la aparición de complicaciones* asociadas a la DM, el estudio UKPDS pone de manifiesto que un control intensivo de la glucemia disminuye el riesgo de aparición de complicaciones diabéticas. Sin embargo con relación al criterio de mortalidad asociada a la DM, no se observa una diferencia significativa en los grupos de pacientes tratados con una sulfonilurea o insulina; lo que en principio no permite descartar una disminución o un ligero aumento de la mortalidad (34). No obstante, y contrariamente a los resultados del estudio UGDP, en el estudio UKPDS no se ha puesto de manifiesto la existencia de un incremento de mortalidad entre los pacientes tratados con sulfonilureas o insulina (25,34).

Un análisis de los criterios secundarios de evaluación muestra que entre las complicaciones asociadas a la DM, ha sido esencialmente el riesgo de microangiopatía diabética (en especial, la retinopatía diabética) el que más ha disminuido en el grupo de pacientes con un control intensivo de la glucemia. Sin embargo, el riesgo de aparición de complicaciones macrovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, amputaciones) no fue menor en el grupo de control intensivo que en el de control menos intensivo (34).

El efecto del control intensivo de la glucemia mediante tratamiento con metformina sobre la mortalidad resulta difícil de interpretar. Así, en el estudio UKPDS muestra que entre los sujetos con DM y sobrepeso, el tratamiento con metformina se asocia a una reducción de las complicaciones, de la mortalidad total y de la mortalidad asociada a la DM. Por el contrario, entre los pacientes (con sobrepeso o no) en tratamiento con sulfonilureas, la asociación de metformina aumenta la mortalidad asociada a la diabetes (34), hecho que deberá aclararse en posteriores estudios.

VIII. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Aunque la normalidad en las cifras de glucemia constituye un objetivo ideal en los pacientes con DM, conseguirlo no siempre es posible. Así, la presencia de complicaciones de la DM en estadios avanzados, o una expectativa de vida limitada (ancianos) puede hacer innecesario, o imposible su consecución (8,12,19).

Se recomienda establecer de forma individualizada los objetivos del tratamiento, teniendo un conocimiento lo más completo posible de la educación, preferencias, destreza y conocimientos de la enfermedad por parte del paciente. Otros factores a tener en cuenta, son: la edad, el nivel socioeconómico, el estilo de vida de paciente, su actividad física y la presencia de complicaciones diabéticas (12,36).

Se han propuesto los siguientes objetivos generales en el tratamiento de la DM2 (19,37):

- Eliminar los síntomas, mediante la normalización de los niveles de glucemia.
- Prevenir las complicaciones metabólicas agudas.
- Prevenir, retrasar o minimizar las complicaciones de la enfermedad.
- Reducir la morbilidad y mortalidad derivadas de la enfermedad macrovascular.

De los anteriores objetivos, los dos primeros, pueden ser alcanzados en la mayoría de los pacientes por medio de las estrategias terapéuticas actuales. Sin embargo, la reducción de las complicaciones (micro y macrovasculares) asociadas a la DM2, representan un reto considerable, ya que con frecuencia este tipo de complicaciones están presentes en el momento del diagnóstico (19). Esta situación refleja el amplio periodo de hiperglucemia asintomática que viene a preceder al diagnóstico en la mayoría de los pacientes con DM2 (9).

Las evidencias sobre los beneficios de un control intensivo de la glucemia deben valorarse de forma conjunta con las características del paciente. Aunque los objetivos del tratamiento deben ser individualizados, se dispone de guías que sirven como estándar del tratamiento; si bien, la decisión en cuanto a los objetivos a alcanzar debe adoptarse de acuerdo con las características individuales de cada paciente que, en algunos casos, pueden modificar la relación beneficio-riesgo de cada terapia. Así, en los pacientes más jóvenes, con el objetivo de retrasar o evitar la aparición de las complicaciones asociadas a la DM, estaría indicado un control más intensivo de la glucemia. En los ancianos, la presencia de complicaciones de la DM en estadios avanzados, o una expectativa de vida limitada, puede hacer innecesario, o imposible su consecución (8,12,19); debiendo limitarse los objetivos del tratamiento a evitar la aparición de síntomas osmóticos y a minimizar el riesgo de hipoglucemia asociados al tratamiento antidiabético (19).

En la tabla 6 se presentan las recomendaciones del European Diabetes Policy Group de 1993 sobre objetivos del tratamiento en pacientes con DM2.

OBJETIVOS DEL CONTROL EN LA DM			
	BUENO*	ACEPTABLE	MALO
Glucemia (mg/dl):			
• Ayunas (basal)	80 – 110	< 140	> 140
• Postprandial	80 – 145	< 180	> 180
Hemoglobina glucosilada:			
• Hb A _{1c}	< 8	< 9,5	> 9,5
• Hb A _{1c}	< 6,5	< 7,5	> 7,5
Glucosuria (%)	0	< 0,5	> 0,5
Colesterol total (mg/dl)	< 200	(200	> 200
HDL – colesterol (mg/dl)**	> 40	> 35	< 35
Triglicéridos (mg/dl)	< 150	(200	> 200
Índice de masa corporal:			
• Hombres	< 25	< 27	> 27
• Mujeres	< 24	< 26	> 26
Presión arterial (mm Hg)	< 140/90	< 160/95	> 160/95
Tabaquismo (número de cigarrillos/día)	0	0	0

* Esto serían los objetivos ideales, en algunos pacientes puede ser difícil, imposible o innecesario alcanzarlos (por ejemplo, en ancianos), por lo que deben establecerse objetivos individuales para cada paciente.

** En las mujeres los valores de HDL-colesterol son 10 mg/dl más elevados que en los hombres. En el caso de que los valores de HDL-colesterol sean superiores a 60 mg/dl, debería calcularse los valores de LDL-colesterol, y no ser tan estricto (en cuanto al objetivo del colesterol total) si el cociente LDL-colesterol / HDL-colesterol es < 5, situación que se da con cierta frecuencia en mujeres postmenopáusicas.

Tabla 6. Tomada de 8,38.

La Asociación Diabética Americana recomienda que, dentro del plan de tratamiento del paciente con DM, se incorporen los siguientes elementos (12):

- Autocontrol de la glucemia con una frecuencia apropiada, lo que permitirá alcanzar los objetivos en cuanto a control de la glucemia y prevenir las situaciones de hipo o hiperglucemia.
- Consejo nutricional, sobre la dieta a seguir.
- Practica regular de ejercicio físico.
- Reducción de peso, cuando esté indicada.
- Instruir al paciente sobre la prevención y tratamiento de los episodios de hipoglucemia, así como de las complicaciones agudas y crónicas de la DM.
- Conseguir una educación continua del paciente, como medio para mejorar la adherencia al tratamiento.
- Evaluación periódica de los objetivos del tratamiento.
- Establecimiento de objetivos a corto y largo plazo.
- Uso de medicamentos.
- Recomendaciones nutricionales individualizadas.
- Cambios recomendados en el estilo de vida.
- Educación del paciente y su familia.
- Instrucciones para el control metabólico, incluyendo autocontrol de la glucemia y cetonas urinarias.
- Exámenes oftalmológicos anuales.
- Consulta de otros servicios especializados, cuando este indicado (podólogo).
- A las mujeres en edad fértil, se les ofrecerá información sobre métodos contraceptivos, destacando la importancia del control de la glucemia antes y durante el embarazo.
- Conseguir una adecuada higiene dental, necesidad de exámenes dentales periódicos.
- Examen periódico del pie.
- Determinaciones periódicas de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})
- Determinaciones periódicas de la presión arterial, del perfil lipídico y de la presencia de microalbuminuria.

Durante las visitas de seguimiento del paciente con DM deberá revisarse el plan de tratamiento del enfermo, estableciendo que objetivos se han alcanzado e identificando los problemas potenciales que dificultan su consecución. Los principales aspectos a revisar, incluyen: el control de la glucemia a partir del auto-

control que realiza el enfermo, complicaciones diabéticas, perfil lipídico, nutrición, episodios de hipoglucemia, frecuencia de práctica de ejercicio físico (12)

En la tabla 7, se presentan algunos de los factores a tener en cuenta como posible causa de un mal control metabólico en pacientes con DM.

FACTORES A CONSIDERAR ANTE UN MAL CONTROL METABÓLICO

<i>Factores relacionados con la diabetes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Deterioro de la función de la célula beta pancreática, como consecuencia de la evolución natural de la enfermedad. • Incremento de la resistencia a la acción de la insulina (por ejemplo como consecuencia de aumento de peso del paciente).
<i>Factores relacionados con el tratamiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Utilización de medicamentos caducados. • Variabilidad en la absorción de insulina. • Presencia de lipodistrofias. • Ejercicio físico insuficiente. • Mala administración de la insulina: condiciones de conservación de la insulina (temperatura), no agitar el vial, error en la dosificación, mala técnica de inyección, etc.
<i>Factores relacionados con el paciente</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de seguimiento de una dieta equilibrada: transgresiones dietéticas habituales, irregularidad de horarios. • Actividad física insuficiente • Incumplimiento terapéutico. • Técnica de autoanálisis incorrecta.
<i>Otros factores</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Utilización de fármacos que pueden producir hiperglucemia: diuréticos, betabloqueantes, agentes betaadrenérgicos, antibióticos (sulfamidas, rifampicina, pentamidina), corticosteroides, contraceptivos orales, hormona del crecimiento, analgésicos a altas dosis (salicilatos, paracetamol), fibratos. • Procesos interrecurrentes: fiebre, gastroenteritis, infecciones (urinarias, orales, respiratorias, etc.). • Enfermedad concomitante: hepatopatías crónicas, insuficiencia renal crónica, hipertiroidismo, enfermedad de Cushing, acromegalia. • Trastornos psíquicos y problemática social del paciente.

Tabla 7. Tomada de 8.

IX. SEGUIMIENTO DEL CONTROL DE LA GLUCEMIA

IX.1. Autocontrol (autoanálisis): glucemia, glucosuria y cetonuria

Como ya se ha señalado, el objetivo del tratamiento de la DM es conseguir que los niveles de glucemia sean lo más próximos posible a la normalidad. Para alcanzarlo se requiere una participación activa y continua del paciente, mediante el autoanálisis de la glucemia, lo que además de permitir obtener información sobre su evolución, constituye un elemento motivador que contribuye a implicar al paciente en el control de su enfermedad (8,24,39); permitiendo vigilar – y comprender mejor– los factores que influyen sobre los niveles plasmáticos de glucosa: ejercicio, comidas, medicación, enfermedades concomitantes, etc. (24,40).

En la actualidad se prefiere la realización de autoanálisis de la glucemia en lugar de las determinaciones de la glucosuria, debido a las importantes limitaciones de esta última: variabilidad en el umbral renal para la eliminación de glucosa por la orina (oscila entre 170 y 200 mg/dl), los valores de glucosuria se ven afectados por la ingesta de líquido y por la concentración de la orina, no permite verificar las situaciones de hipoglucemia y algunos fármacos pueden alterar los resultados (8,24,41). Sin embargo, en caso de no poder realizarse el autoanálisis de la glucemia (por rechazo del paciente o ante la imposibilidad de su aprendizaje) resulta preferible la determinación de la glucosuria a la falta de realización del autoanálisis (8,39,41).

Se disponen de distintos métodos para determinar la glucemia. La selección del método a utilizar se realizará de acuerdo con su coste, la capacidad del paciente de utilizarlo de forma adecuada, la exactitud del método, su flexibilidad y la motivación del paciente (24). La exactitud de la determinación de la glucemia depende tanto del método utilizado, como del usuario; por lo que resulta imprescindible evaluar la realización de la técnica de determinación por parte del paciente y la interpretación de sus resultados (39).

Aunque la realización de las actividades de autoanálisis resultan aconsejables en todas las formas de DM, parece que su práctica (tres o cuatro veces al día) es esencial en pacientes con DM1, en los que la variación en los niveles de glucemia puede ser muy elevada a lo largo del día (38); mientras que, en la DM2, la variabilidad en la glucemia es mucho menor y no se dispone de evidencias que indiquen que el autoanálisis de la glucemia en paciente con DM2 suponga una mejora en el control glucémico de estos sujetos o sea efectivo en prevenir sus complicaciones (8,39,42). Si bien,

algunos autores consideran que la determinación diaria de la glucemia es de importancia en los sujetos con DM2 bajo tratamiento con sulfonilureas o insulina, como medio para prevenir las hipoglucemias asintomáticas (39).

A la vista de lo anterior, la frecuencia de los controles en sujetos con DM2 puede ser menor, y utilizarse como alternativa la determinación de la glucosuria, salvo en pacientes con mal control metabólico, en la DM pregestacional, en las descompensaciones hiperglucémicas agudas y ante determinadas circunstancias (enfermedad concomitante, tratamiento con fármacos hiper o hipoglucemiantes, etc.) en las que debe determinarse la glucemia con una mayor frecuencia (8,43). Asimismo, en función del tipo de tratamiento varía la indicación en la frecuencia del autoanálisis: así en los pacientes bajo tratamiento intensivo con insulina, que presentan un mayor riesgo de hipoglucemia, la frecuencia del autoanálisis de la glucemia deberá ser mayor; mientras que, en los pacientes sometidos a tratamiento convencional, con menor riesgo de hipoglucemia, la frecuencia puede ser menor (8,43).

En cuanto al autoanálisis de la cetonuria, constituye una parte importante del control de las personas con DM, especialmente en la DM1; adicionalmente, también deberá realizarse en pacientes con DM2 ante la presencia de enfermedades intercurrentes o estrés, cuando la glucemia sea superior a 240 mg/dl, durante el embarazo y/o cuando aparezca cualquier síntoma de cetoacidosis: náuseas, vómitos, dolor abdominal, etc. (39,41).

Interferencias de los medicamentos con las pruebas para determinación de la glucosuria y cetonuria

Algunos fármacos pueden interferir con las pruebas para la determinación de la glucosuria y cetonuria basadas en la glucosa oxidada (TGO) y en las determinaciones de la glucosuria basadas en la reducción del cobre (TRC); si bien, tan solo se dispone de evidencias bien documentadas para algunos medicamentos (tabla 8).

IX.2. Hemoglobina glucosilada (Hemoglobina glicada, HBA_{1c}, HBA₁)

La prueba de la hemoglobina glucosilada mide la fracción de hemoglobina que se une de forma no enzimática e irreversible a la glucosa. El índice de formación de hemoglobina glucosilada es directamente proporcional a la

ALGUNOS MEDICAMENTOS QUE PUEDEN INTERFERIR CON LAS PRUEBAS PARA LA DETERMINACIÓN DE GLUCOSURIA Y CETONURIA

a. Medicamentos que pueden interferir con las pruebas para la determinación de glucosuria:

MEDICAMENTO	TRC	TGO	COMENTARIOS
Acido ascórbico (Vitamina C)	-	+	Posibles falsos positivos tras su administración venosa.
Antibióticos: • Cefalosporinas • Penicilinas • Aztreonam • Imipenem	+	-	Interferencia con el TRC posiblemente debida a la liberación de sulfuros que reaccionan con el cobre dando lugar a sales coloreadas insolubles.
Levodopa	+	+	Efectos dependientes de la dosis administrada, debidos a propiedades reductoras de un metabolito (3,4-ácido dihidrofenilacético).
Salicilatos	+	+	A dosis altas durante periodos prolongados pueden producir falsos positivos, debidos a uno de sus metabolitos (ácido gentísico).

b. Medicamentos que pueden interferir con las pruebas para la determinación de cetonuria

MEDICAMENTO	COMENTARIOS
Acido ascórbico (Vitamina C)	Se ha descrito la aparición de falsos positivos tras la administración de elevadas cantidades de ácido ascórbico que producen una acidificación de la orina. Asimismo, se han descrito falsos positivos cuando el envase que contiene las tiras no se cierra de forma adecuada y las tiras reactivas se exponen al ambiente durante periodos prolongados.
Captopril	Se ha descrito falso positivos, que podrían presentarse con otros fármacos conteniendo el grupo sulfidrilo.

Tabla 8. Tomada de 40.

concentración de glucosa en el medio; y, como los eritrocitos son permeables a la glucosa, su concentración en una muestra de sangre venosa indica el grado de control glucémico durante los 120 días precedentes, período de tiempo que se corresponde con la vida media de los hematíes (39,40).

En la actualidad se dispone de diferentes métodos para la determinación de la hemoglobina glucosilada, que difieren en cuanto a sus valores normales y posibles interferencias. Los valores de la hemoglobina glucosilada predicen el riesgo de desarrollo de la mayoría de las complicaciones asociadas a la DM; de forma análoga, a como los niveles de colesterol predicen el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular (39). Un aspecto de importancia, con relación a la utilización de esta prueba, es que se precisa que el método a utilizar este estandarizado; ya que, de no ser así, los valores obtenidos por distintos laboratorios no son comparables (39).

La determinación de la hemoglobina glucosilada debe realizarse, de forma rutinaria, en todos los pacientes con DM. Teniendo en cuenta que la prueba refleja la glucemia media durante los 2-3 meses precedentes, se requiere su determinación cada 3 meses para establecer si el control de la glucemia se ha situado dentro de los valores establecidos como objetivo. Ante la ausencia de evidencias suficientes que establezcan un protocolo para la realización de esta prueba, algunos expertos consideran que debe realizarse –al menos– dos veces al año en aquellos pacientes que han alcanzado los objetivos de control de la glucemia; y, de forma más frecuente (4 veces al año) en aquellos otros que no alcanzan dichos objetivos de control o en los que se ha modificado su tratamiento (39).

X. TRATAMIENTO: PRINCIPIOS GENERALES

Los principios generales en que se basa el tratamiento de la DM tienen como objetivo conseguir un equilibrio entre la ingesta de calorías y el gasto energético del paciente, junto al mantenimiento de una concentración de insulina circulante adecuada que permita asegurar una utilización efectiva de la energía y evitar, en la medida de lo posible, las situaciones de hipo o hiperglucemia (40).

Clásicamente se han considerado tres pilares fundamentales en el tratamiento de la DM: dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico (12). Como para conseguir un adecuado equilibrio de estos tres componentes resulta esencial la colaboración del paciente, hoy en día se considera como fundamental un cuarto componente dentro del tratamiento de la DM, sería la

educación diabetológica del paciente. De manera, que será difícil conseguir que el paciente cumpla una dieta, medicación y ejercicio físico adecuado sin que previamente se informe adecuadamente a éste de la importancia de estos componentes, consiguiendo de su parte una motivación positiva en el sentido de hacerlo responsable de su tratamiento (12).

XI. DIETA

En el tratamiento de la DM, la dieta constituye la base fundamental sobre la que se ajusta cualquier otra medida complementaria del tratamiento. En numerosas ocasiones, constituye la única terapia necesaria (12,19). Sin embargo, conseguir la adherencia del paciente al plan alimenticio constituye uno de los principales retos dentro del tratamiento de la DM, por lo que dicho plan debe establecer de manera individualizada de acuerdo con el estilo de vida del paciente y los objetivos del tratamiento, para lo que deberán tenerse en cuenta aspectos culturales y/o económicos y otros factores propios de los hábitos de vida del paciente (2,12).

Dentro del plan de tratamiento de los pacientes con DM y sobrepeso, debe prestarse especial atención en aconsejar al paciente sobre la necesidad (y los beneficios que se derivan) de la pérdida de peso (12,19). Aproximadamente, el 80% de los pacientes con DM2 presentan sobrepeso, sin embargo los consejos sobre la necesidad de perder peso sólo son seguidos por una minoría de los pacientes; de ahí, la necesidad de establecer objetivos alcanzables por la mayoría, teniendo en cuenta que aún una disminución moderada en el peso puede mejorar la glucemia, la presión arterial y el perfil lipídico del paciente (12).

Recomendaciones nutricionales

Para los sujetos de DM no se han establecido recomendaciones específicas con relación a su nutrición, de manera que les son aplicables las recomendaciones generales para la población general (2,37,40). A continuación, en la tabla 9, se presentan las recomendaciones establecidas en los Consensos europeos de tratamiento de la DM y las establecidas por la Asociación Americana de Diabetes. Estas últimas parecen más flexibles, y por lo tanto más realistas (8).

Proteínas: Las Cantidades Diarias Recomendadas (CDR) para las proteínas son de 0,8 g/kg peso/día. Estas necesidades normalmente están cubier-

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES EN LA DM		
	CONSENSOS EUROPEOS	ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES
Proteínas	15%	10 – 20%
Grasas saturadas	< 10%	< 10%
Grasas poliinsaturadas	15 – 25%	10%
Grasa monoinsaturadas		60 - 70 %
Carbohidratos	50 – 60%	

Tabla 9. Tomada de 8.

tas por la cantidad aportada por la dieta, si bien debe tenerse en cuenta que el origen de estas proteínas debe ser animal y vegetal, para garantizar el aporte de aminoácidos esenciales. En el caso de sujetos con alteración de su función renal, ante aumentos (alrededor, de 2 mg/dl) del valor de aclaramiento de creatinina, se recomienda mantener la ingesta de proteínas en niveles próximos a las CDR (2,8).

Lípidos: Se recomienda una restricción en la ingesta de lípidos, dado el riesgo de complicaciones cardiovasculares que se asocian a la DM (40). Así, menos del 10% de las calorías deben proceder de grasas saturadas. El consumo de colesterol debe reducirse hasta 200-300 mg/día. El aporte de grasas poliinsaturadas debe limitarse a un 10%, algunos autores aconsejan grasas provenientes (fundamentalmente) de la serie omega-3 presentes en el pescado azul (2,8).

Hidratos de Carbono: El resto de las calorías de la dieta (60-70%) se aportaran mediante carbohidratos y grasas monoinsaturadas. De manera que, el contenido de hidratos de carbono y grasa puede variar, estableciéndose de forma individualizada en función de los objetivos (glucemia, lípidos y peso) establecidos (2,8):

- En sujetos que presentan un peso razonable, y niveles plasmáticos de lípidos normales, hasta un 30% de las calorías pueden provenir de grasas, siempre que la dieta contenga menos de un 10% de grasa saturadas.
- En individuos obesos se recomienda reducir el contenido en grasas de su dieta.
- Si aparecen niveles aumentados de LDL-colesterol, se reducirá el aporte de grasas saturadas por debajo del 7%, y el aporte de grasa total en

la dieta inferior al 30% de las calorías, limitando el consumo de colesterol a 200 mg/día.

- Si aparecen elevados los triglicéridos, puede incrementarse el aporte de grasas monoinsaturadas hasta un 20% de las calorías limitando la ingesta de carbohidratos. Si el nivel de triglicéridos es muy elevado (> 1.000 mg/dl) se recomienda reducir el aporte de todo tipo de grasas.

Existen pocas evidencias que apoyen la recomendación clásica a los pacientes con DM, en el sentido de evitar los carbohidratos simples sustituyéndolos por azúcares complejos, basándose en la hipótesis que los azúcares sencillos se digieren y absorben más rápidamente provocando mayor hiperglucemia. Así, se ha observado una mejor respuesta de la glucemia con la fruta y la leche que con muchos almidones; adicionalmente, la sucrosa produce una respuesta glucémica semejante al arroz, al pan y a las patatas (8).

Aunque los diferentes carbohidratos originan distintas respuesta de la glucemia, desde un punto de vista práctico debe considerarse prioritariamente el contenido total de carbohidratos de la dieta, en lugar de la fuente de la que proceden. De forma adicional, la respuesta de la glucemia a un consumo excesivo de hidratos de carbono simples puede conducir a elevaciones en los niveles de triglicéridos, dificultando (o imposibilitando) la pérdida de peso del paciente (8,40). En el momento actual, las recomendaciones tienden a limitar la ingesta de carbohidratos simples al 10-15% de las kilocalorías de la dieta (8).

Los productos dietéticos para diabéticos usualmente contiene sorbitol, fructosa o xilitol. No existen diferencias en los niveles de glucemia alcanzados tras el consumo de alimentos conteniendo sacarosa, fructosa o sorbitol. Estos azúcares son energéticamente equivalentes a la sacarosa, por lo que parece poco probable que su consumo ofrezca beneficios sobre la reducción de peso. Los alimentos para diabéticos son generalmente más caros y no ofrecen ventajas sobre otros alimentos bajos en calorías (8,40).

Sal: El efecto del sodio, que aporta la sal común sobre la tensión arterial varía entre los individuos. Las recomendaciones sobre la ingesta diaria de sal, son similares a las de la población general: se deberá limitar su ingesta a 3 g/día, en los sujetos con hipertensión, y 6 g/día en los normotensos. Aunque la reducción en la ingesta de sal se asocia a una modesta mejoría de la presión arterial (una reducción de 1-2 mm Hg tras limitar la ingesta de sal de 10-12 g/día a 6 g/día), ésta se asocia a una marcada reducción en la incidencia de enfermedad cardíaca (40).

Fibra: Tanto la fibra proveniente de los cereales, como la fibra soluble, producen un modesto efecto hipoglucemiante en los sujetos con DM; adi-

cionalmente, mejoran el perfil lipídico del paciente al reducir los niveles de LDL y VLDL colesterol (40).

Bebidas alcohólicas: El consumo de alcohol por parte de los sujetos con DM puede causar hipoglucemia; asimismo, puede afectar la capacidad de recuperación de la hipoglucemia al inhibir la neoglucogenesis hepática. En aquellos pacientes con un buen control de la glucemia, la ingesta de cantidades moderadas de alcohol, junto a las comidas, no suele causar problemas; sin embargo, debe tenerse en cuenta su alto valor energético, sobretodo en las personas con sobrepeso (40).

XII. EJERCICIO FISICO

Al igual que ocurre con la dieta, la práctica de ejercicio físico adecuado constituye un aspecto fundamental del tratamiento de la DM. Entre las ventajas asociadas a su práctica regular cabe destacar, que: ayuda a conseguir un mejor control metabólico a largo plazo disminuyendo las concentraciones (basales y postprandiales) de **glucosa**; aumenta la sensibilidad a la insulina; permite reducir el peso; reduce los factores de riesgo cardiovascular al mejorar el perfil lipídico y la presión arterial; aumenta la fuerza y flexibilidad y mejora la sensación de bienestar y la calidad de vida del sujeto (12,19,37,40).

Entre los posibles riesgos asociados a la práctica de ejercicio en pacientes con DM, resultan de especial importancia las situaciones de hipo o hiperglucemia, cetoacidosis y el empeoramiento de las complicaciones crónicas: retinopatía, nefropatía y neuropatía (8,40).

Desgraciadamente, la efectividad de los programas de ejercicio físico en sujetos con DM se ve con frecuencia limitada por el bajo nivel de cumplimiento que se da como consecuencia de la edad y de la discapacidad de estos pacientes (12,19,37). De cualquier forma, y en especial en la DM2, todos los pacientes deberían de recibir recomendaciones sobre la realización de programas específicos de ejercicio físico. Un aspecto esencial, y de especial importancia, radica en advertir al paciente sobre la necesidad de asegurar una adecuada hidratación durante la práctica de ejercicio, ya que la deshidratación que se asocia al mismo puede afectar a los niveles de glucosa y a la función cardíaca (21,40).

Como ya se ha señalado, el régimen de ejercicio físico a realizar debe establecerse de forma cautelosa cuando se presentan complicaciones asociadas a la DM (12,40). Así, en los pacientes con enfermedad coronaria (que ha menudo son asintomáticos), se realizará una evaluación cuidadosa de su situación realizando un electrocardiograma previamente, de forma especial

cuando el paciente tiene un estilo de vida sedentario (12). Asimismo, en los pacientes con alteración de la circulación periférica o neuropatía, debido a la pérdida de la sensibilidad, deben establecerse las medidas (higiénicas y ortopédicas) adecuadas que aseguren la correcta protección del pie. Los pacientes afectados de retinopatía diabética deberían evitar la práctica de ejercicios isométricos y de levantamiento de pesos (21).

En líneas generales se recomiendan ejercicios físicos de intensidad moderada y carácter aeróbico, practicados de forma continuada (37). En este sentido, el caminar durante 45 a 60 minutos cada día constituye una excelente forma de ejercicio físico, de fácil realización por los pacientes con DM salvo que estén afectados de neuropatía (40,44).

Los pacientes bajo tratamiento con insulina (especialmente, los pacientes con DM1) deben adoptar algunas precauciones especiales con relación a la práctica de ejercicio físico. La determinación de los niveles de glucemia resulta obligado antes del inicio del ejercicio, para establecer la necesidad de ingerir calorías extra durante la práctica de la actividad física. Así, cuando la glucemia se encuentra por debajo de los 100 mg/dl se recomienda la ingesta de alimentos que proporcionen de 20 a 25 g de hidratos de carbono; por el contrario, si la glucemia se sitúa entre 100 – 250 mg/dl, no se precisan calorías extra. Asimismo, deben ser instruidos sobre la necesidad de determinar los niveles de cetonas urinarias previamente al inicio del ejercicio, de manera que cuando la glucemia supere los 250 mg/dl (o ante la presencia de cetonuria) su práctica no está recomendada (40,44).

XIII. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En aquellos pacientes que tras un período de tres meses de tratamiento dietético, de practica de ejercicio físico y educación sobre su enfermedad no se observa una mejoría razonable en su glucemia, de acuerdo con los objetivos individuales establecidos, deberá incorporarse el tratamiento farmacológico a su plan de tratamiento (12,36,45). Como ya se ha señalado, los fármacos deben ser utilizados como medio para aumentar los efectos de la dieta y del ejercicio físico, y no como medio para reemplazarlos (45).

La selección del tratamiento se basará en el conocimiento de la alteración metabólica subyacente y el estado funcional de la secreción de insulina (12,19). El tratamiento con antidiabéticos orales (en monoterapia o asociación) sólo se muestra eficaz mientras que las células beta pancreáticas mantienen cierta capacidad secretoria de insulina; como consecuencia de

esta disminución en la capacidad de secretar insulina, que forma parte de la progresión natural de la enfermedad, puede ocurrir, que el tratamiento farmacológico con el que se ha conseguido un excelente control de la glucemia, puede –con el tiempo– ser inadecuado (12).

En la tabla 10, se presentan algunos aspectos comparativos de los principales tratamientos farmacológicos disponibles para la DM.

ALGUNOS ASPECTOS COMPARATIVOS DE LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA LA DM				
ASPECTOS	SULFONILUREAS	METFORMINA	INHIBIDORES ALFA-GLUCOSIDASAS	INSULINA
<i>Disminución Hemoglobina glucosilada</i>	1,5 – 2%	1,5 – 2%	0,5 – 1%	> 2%
<i>Dosis máxima diaria</i>	Ver tabla 12	2.500 mg	300 mg	Ninguna
<i>Índice de fallos primarios del tratamiento^a</i>	10 – 15%	Probablemente, similar al de las Sulfonilureas	Probablemente, similar al de las Sulfonilureas	Ninguno
<i>Índice de fallos secundarios (anual)^b</i>	5 – 10%	Probablemente, similar al de las Sulfonilureas	Probablemente, similar al de las Sulfonilureas	Ninguno
<i>Efectos sobre los lípidos</i>				
<i>Triglicéridos</i>	↓	↓	↓	↓
<i>Colesterol total</i>	Mínimo	↓	Mínimo	↓
<i>HDL-colesterol</i>	Mínimo	Mínimo	Mínimo	↑
<i>Hipoglucemia^b</i>	Poco frecuente, aunque puede ser grave	No	No	Frecuente, aunque por lo general leve
<i>Ganancia de peso</i>	Si	No	No	Si
<i>Otros Efectos Adversos</i>	Hipersensibilidad, efectos antabus	Gastrointestinales, acidosis láctica	Gastrointestinales (flatulencia), Hepatotoxicidad	Hipersensibilidad

^a Los índices de fallos del tratamiento (primarios y secundarios) han sido mejor estudiados para las sulfonilureas, en base al seguimiento a largo plazo se estima que es similar para todos los agentes orales.

^b Generalmente, la terapia intensiva con insulina en la DM2 presenta una baja incidencia de hipoglucemia grave, al contrario que en la DM1. La hipoglucemia grave es poco frecuente con las sulfonilureas pero puede prolongarse. Como monoterapia, ni acarbosa ni metformina causan hipoglucemia; tal vez, asociados a insulina la frecuencia de hipoglucemia grave puede incrementarse.

Tabla 10. Tomada de 12.

XIV. ANTIDIABÉTICOS ORALES

Los antidiabéticos orales son útiles como tratamiento de la DM2, siendo su papel secundario con respecto a otras medidas fundamentales del tratamiento, como son la dieta y el ejercicio físico que constituyen la parte esencial del mismo. De manera que, sólo aquellos pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento dietético y a la actividad física deberían ser tratados con estos medicamentos (46).

SITUACIONES CLÍNICAS EN LAS QUE EL USO DE ANTIDIABÉTICOS ORALES ESTÁ CONTRAINDICADO

SITUACIÓN CLÍNICA ^a	FÁRMACO/S A EVITAR	COMENTARIO
Cetosis y/o coma hipersomolar	Todos	La existencia de una deficiencia insulínica grave indica la necesidad de tratamiento con insulina
Embarazo	Todos	Existen evidencias de efectos directos sobre el feto. Capacidad limitada de los antidiabéticos orales para conseguir un excelente control de la glucemia.
Sepsis grave, infarto de miocardio	Sulfonilureas Metformina	La respuesta hormonal al estrés asociado a la sepsis puede requerir tratamiento con insulina. En el infarto de miocardio existe riesgo de acidosis láctica con metformina.
Insuficiencia renal	Biguanidas, Clorpropamida, Glibenclamida	Riesgo de hipoglucemia grave (las sulfonilureas de acción corta son seguras aunque deben evitarse cuando los niveles de creatinina sean elevados. Riesgo de acidosis láctica con biguanidas.
Estudios con contrastes radiológicos	Biguanidas	Riesgo de acidosis láctica (raro).
Insuficiencia hepática	Biguanidas Inhibidores alfa-glucosidasas Sulfonilureas	Riesgo de acidosis láctica.
Alcoholismo	Biguanidas	Riesgo de acidosis láctica.
Cirugía, trauma grave	Biguanidas, Clorpropamida, Glibenclamida,	Riesgo de acidosis láctica con biguanidas. Riesgo de hipoglucemia con sulfonilureas de acción prolongada.
Enfermedad pulmonar crónica con hipoxemia	Biguanidas	Riesgo de acidosis láctica.

^a El tratamiento con insulina es, usualmente, de elección en todas las anteriores circunstancias; bien, como medida temporal, o como tratamiento permanente.

Tabla 11. Modificada de 19.

En la actualidad, en nuestro país, se dispone de tres grandes grupos de antidiabéticos orales: sulfonilureas, biguanidas e inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales (47).

Existen diversas situaciones clínicas en las que el uso de antidiabéticos orales está contraindicado (tabla 11). En la mayoría de estas circunstancias se recomienda el tratamiento con insulina, bien como medida temporal, o como tratamiento a largo plazo (19).

XIV.1. Sulfonilureas

Disponibles desde los años 50, presentan un efecto hipoglucemiante agudo, mediado por su acción sobre la célula beta pancreática estimulándola para la secreción de insulina y, un efecto hipoglucemiante crónico (tras un uso prolongado), al potenciar la acción de la insulina, por medio de un aumento en el número de receptores insulínicos o mejorando su unión a estos receptores en los tejidos sensibles (36,37,45,47,48). Dentro de las sulfonilureas pueden distinguirse dos grupos, o generaciones, que difieren en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Dentro de los disponibles en nuestro país, la primera generación comprendería: tolbutamida, clorpropamida, tolazolamida y acetohexamida; y la segunda: gliclicida, glipizida, glimepirida, glibenclamida, gliquidona y glisentida (49).

Tras su administración oral, resultan bien absorbidas del tracto gastrointestinal; si bien, la edad avanzada y la gastroparesia diabética ralentizan la absorción. Todas las sulfonilureas son eliminadas por el hígado y los riñones; algunos de estos agentes, dan lugar en el hígado a metabolitos activos o inactivos, y se unen en elevada proporción a las proteínas plasmáticas (48).

Constituyen uno de los tratamientos más utilizados en la DM2. Inicialmente, disminuyen la glucemia –en el mejor de los casos, hasta en el 60-70% de los pacientes– cuyos niveles de glucosa no pueden ser controlados mediante la dieta y la práctica de ejercicio físico. Los pacientes con niveles elevados de glucemia, o con obesidad grave, raramente alcanzan el objetivo de control por medio del tratamiento con sulfonilureas (47,48). En la medida que, las sulfonilureas sólo son efectivas en presencia de una función residual secretoria de insulina significativa, su efectividad disminuye conforme la función de la célula beta se deteriora. (12,36,47,48).

Ciertos pacientes (hasta el 20%) no responden desde el inicio al tratamiento con sulfonilureas (fallo primario), que parece relacionado con el nivel de hiperglucemia (46,48). En otros, del 3-5% por año, que responden ini-

cialmente al tratamiento con sulfonilureas, a lo largo del tiempo (normalmente, 5-7 años) se observa una falta de respuesta (fallo secundario). Las razones que motivan la aparición del fallo secundario del tratamiento no son completamente conocidas y parecen ser multifactoriales; así, puede deberse al agotamiento de la capacidad de la célula beta para secretar insulina, a la falta de cumplimiento del tratamiento dietético y la consiguiente ganancia de peso y obesidad, a la aparición de procesos concomitantes: infecciones, estrés, etc. (19,36,37,48). En algunos de estos pacientes, que dejan de responder a las sulfonilureas, puede recuperarse la capacidad de respuesta al tratamiento por medio de la insulinización temporal de estos sujetos (19,46).

La decisión con respecto a que agente utilizar ante un paciente concreto, debe ser tomada teniendo en cuenta, por un lado, el perfil farmacológico del medicamento: metabolismo, excreción, duración de la acción; y, por otro, las características metabólicas del paciente y los objetivos del tratamiento (46,48).

No existen evidencias que apoyen la existencia de diferencias en la efectividad de las sulfonilureas disponibles (37,47,48). Como se ha señalado, el comienzo y duración de la acción de las distintas sulfonilureas constituyen importantes factores a tener en cuenta para su selección (tabla 12). Un inicio de acción rápido, al disminuir el tiempo necesario para la secreción de insulina, reduce la magnitud y la duración de la hiperglucemia postprandial; una sulfonilurea de acción prolongada permite un menor número de administraciones al día, aunque, si se produce un episodio de hipoglucemia, éste será más prolongado (47,48).

Con relación a los efectos adversos, tal y como se comenta con anterioridad, tras la publicación de los resultados del estudio University Group Diabetes Program – UGDP (27) se suscitó una controversia en la literatura biomédica con relación al riesgo de muerte cardiovascular en los pacientes tratados con sulfonilureas (12,48). En este estudio, de carácter observacional, se concluía que la asociación del tratamiento dietético junto a tolbutamida o fenformina era menos efectiva que el tratamiento dietético solo, o asociado a insulina, en cuanto a prolongar la vida de los pacientes con DM. Con posterioridad, este trabajo ha sido objeto de numerosas críticas. De forma adicional, en otros trabajos similares (UKPDS) no se han confirmado los resultados del estudio UGDP (12,37,48); si bien, en el estudio UKPDS se estudiaron sulfonilureas distintas a la tolbutamida, y biguanidas diferentes de la fenformina.

La hipoglucemia constituye el principal efecto adverso asociado al tratamiento con sulfonilureas, dependiendo su frecuencia de aparición y grave-

DURACIÓN DE LA ACCIÓN Y DOSIS DE LAS PRINCIPALES SULFONILUREAS

FÁRMACO	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (H)	DOSIS DIARIA (MG/DÍA)
Clorpropramida	24 – 72	125 – 500
Tolbutamida	6 – 12	500 – 2000
Glibenclamida	12 – 16	2,5 – 20
Glicazida	12 – 18	40 – 320
Glimepirida	24	1 - 4
Glipizida	6 – 10	2,5 - 30
Gliquidona	2 – 4	60 - 120
Glisentida	4	2,5 - 20

Tabla 12. Tomada de 49.

dad de la duración de la acción (o de la existencia de metabolitos activos) de cada agente en particular, y de las características del paciente (6,36,37,45-48). La hipoglucemia puede oscilar entre cuadros leves que pueden ser tratados simplemente mediante la ingestión de carbohidratos simples, hasta cuadros graves (Ver apartado de complicaciones agudas). En especial, las personas mayores parecen más susceptibles a la aparición de hipoglucemia como consecuencia del declive en su funcionamiento hepático y renal y del tratamiento con múltiples fármacos (45-47,48).

El riesgo de hipoglucemia puede minimizarse iniciando el tratamiento con la mínima dosis eficaz incrementándola progresivamente (cada 4-7 días) en función de la respuesta (12). En la mayoría de los pacientes, la dosis inicial debe reducirse considerablemente para evitar los episodios de hipoglucemia, especialmente en pacientes con hiperglucemia ligera o moderada. Algunos estudios sugieren que la administración de la sulfonilurea 30 min. antes de las comidas podría ayudar a controlar la hiperglucemia postprandial precoz (47).

Otro efecto adverso usualmente asociado a las sulfonilureas es la ganancia de peso, a veces de varios kilos, que puede tener especial importancia en los pacientes obesos (36,37,47).

PRINCIPALES INTERACCIONES CON SULFONILUREAS

RESULTADO POTENCIAL	MECANISMO	MEDICAMENTOS*
Aumento del efecto hipoglucemiante	Por desplazamiento de su unión a la albúmina	<ul style="list-style-type: none"> • antiinflamatorios no esteroideos • ácido acetilsalicílico • fibratos • trimetoprima
	Inhibidores competitivos del metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> • etanol • antihistamínicos H₂ • anticoagulantes
	Inhibidores de la excreción	<ul style="list-style-type: none"> • probenecid • alopurinol
	Uso concomitante con fármacos hipoglucemiantes	<ul style="list-style-type: none"> • etanol • ácido acetilsalicílico
	Antagonistas de la acción de hormonas contrarreguladoras	<ul style="list-style-type: none"> • betabloqueantes • fármacos simpaticolíticos
Disminución del efecto hipoglucemiante	Aumento del metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> • barbitúricos • rifampicina
	Inhibidores de la secreción de insulina	<ul style="list-style-type: none"> • diuréticos tiazídicos. • diuréticos del asa. • betabloqueantes • fenitoina
	Inhibidores de la acción de la insulina	<ul style="list-style-type: none"> • corticosteroides • hormona del crecimiento • estrógenos • catecolaminas

Tabla 13. Modificada de 48.

* Se destacan en negritas aquellas interacciones de mayor significación clínica.

El estado de la función renal es una consideración importante al iniciar tratamiento con sulfonilureas (12,45). La mayoría de los agentes de este grupo presentan acción diurética, destacando en este sentido acetohexamida y tolazolamida. La aparición de alteraciones electrolíticas se da con mayor frecuencia cuando se utilizan sulfonilureas de primera generación; en este sentido, la clorpropramida puede causar un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) (45,46,48).

Menos frecuente resulta la aparición de reacciones hematológicas, como trombocitopenia, anemia hemolítica, rash y reacciones pulmonares asociadas al tratamiento con sulfonilureas (46,48).

Debido a que los pacientes con DM2 padecen con frecuencia otras enfermedades crónicas para las que reciben tratamiento farmacológico, es posible la aparición de interacciones (48). En la tabla 13 se presenta el mecanismo de algunas de las principales interacciones descritas.

XIV.2. Biguanidas

Disponibles en Europa desde los años 50, durante años han sido fármacos cuestionados dada la asociación de algunos agentes de este grupo (fenformina, butmorfin) con cuadros de ácidos lácticos, como consecuencia de la producción en el intestino de lactato por glucólisis anaeróbica; si bien, la metformina, presenta una propensión mínima a la presentación de estos cuadros de acidosis (8,40,46,48). Disminuyen la glucemia por medio de acciones extrapancreáticas, aún no suficientemente establecidas: anorexígena, disminución de la absorción de glucosa, aumento del número de receptores insulínicos, potenciación de la acción de la insulina, disminución de la liberación hepática de glucosa, etc. (36,37,46,48).

En cuanto a su efecto sobre la glucemia, el grado de descenso de ésta es similar al obtenido mediante tratamiento con sulfonilureas (aproximadamente, 60 mg/dl) independientemente de si el paciente presenta o no sobrepeso u obesidad (36,37). De forma adicional, presentan efectos favorables sobre el perfil lipídico de los pacientes con DM (disminución de triglicéridos, LDL-colesterol y colesterol total) y no producen aumento de peso ni hiperinsulinemia, presentando un bajo riesgo de hipoglucemia (36,37,46,48). De igual manera que ocurría con las sulfonilureas, la efectividad de las biguanidas disminuye a lo largo del tiempo, lo que hace necesario utilizar otras estrategias terapéuticas (36,37).

Dada su capacidad para reducir la glucemia sin producir aumento de peso, mejorando la sensibilidad a la insulina y reduciendo la hiperinsulinemia y su acción beneficiosa sobre los lípidos plasmáticos, se considera a las biguanidas (en concreto, a la metformina) como tratamiento de elección de aquellos pacientes con DM2 que presenten dislipemia o sobrepeso, siempre que no existan contraindicaciones para su uso: insu-

ficiencia renal, hepática o respiratoria, embarazo lactancia y alcoholismo (46, 47,48). En este sentido, los resultados del estudio UKPDS muestran que la mejoría en el control de la glucemia obtenida por medio del tratamiento con metformina es similar al alcanzado mediante el tratamiento con sulfonilureas en los pacientes obesos con diagnóstico reciente de DM (47); de forma adicional, el control intensivo de la glucemia con metformina redujo las complicaciones asociadas a la DM en pacientes obesos, asociándose el tratamiento con metformina a una menor ganancia de peso, y menos episodios de hipoglucemia, que el tratamiento con sulfonilureas o insulina (33).

La dosificación de metformina debe ser incrementada progresivamente, partiendo de una dosis inicial de 850 mg, hasta alcanzar una dosis máxima de 1.700-2.550 mg/día (37). Con el objetivo de mejorar la tolerancia digestiva al tratamiento, se recomienda administrar el medicamento junto a las comidas; si bien, sus efectos gastrointestinales (diarrea) pueden impedir su uso en algunos pacientes (48). Este efecto adverso suele aparecer de forma precoz tras iniciar la terapia, afectando hasta al 30% de los pacientes; la utilización de un esquema de dosificación adecuado, y el paso del tiempo, parecen reducir su frecuencia de aparición (36,37,48).

Como ya se ha señalado el riesgo de acidosis láctica asociado al tratamiento con metformina es muy bajo (0,03 casos por cada 1.000 pacientes tratados) en comparación con las otras biguanidas, aunque dado que la excreción de metformina se produce en los riñones por secreción tubular, resulta más probable la aparición de acidosis láctica en pacientes con contraindicaciones para su uso, como: enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca, respiratoria o alteración de la función renal (36,37,47,48). Usualmente, estos cuadros suelen aparecer en pacientes con alteración de la función renal (36), recomendándose su utilización en pacientes con niveles de creatinina iguales o **inferiores** a 1.4 (46).

En cuanto a las interacciones descritas con metformina, su uso conjunto con vitamina B₁₂ puede causar una disminución en la absorción de esta última; si bien, este hecho parece no tener significación clínica. Su administración junto a betabloqueantes (especialmente, con los agentes no selectivos) puede causar dislipemia y disminuir la tolerancia a la glucosa; asimismo, pueden dificultar la recuperación de la hipoglucemia. La administración conjunta con cimetidina puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de metformina (48).

XIV.3. Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales

Dentro de este grupo se encuentran comercializados en nuestro país dos fármacos, acarbosa y miglitol (49). Actúan inhibiendo de forma competitiva y reversible las alfa-glucosidasas intestinales, lo que conduce a una disminución de la absorción de glucosa y a la consiguiente reducción de la glucemia postprandial, y de las concentraciones plasmáticas de insulina, sin producir aumento de peso ni provocar episodios de hipoglucemia (36,47,48,50,51).

Algunos estudios muestran que el tratamiento con acarbosa se asocia a un mejor control de la glucemia en pacientes con DM2 en tratamiento con dieta, antidiabéticos orales o insulina. Asimismo se han descrito discretas mejorías en los niveles de hemoglobina glucosilada sin producir aumentos en el peso o en la incidencia de episodios de hipoglucemia (36,37,47,50,51).

Los principales efectos adversos de estos fármacos afectan al tracto gastrointestinal: diarrea, flatulencia, borborigmos, y son secundarios a los efectos osmóticos y de fermentación bacteriana de los carbohidratos no digeridos. La mayoría de estos síntomas dependen de la dosis administrada, y son de carácter transitorio presentándose con mayor frecuencia al inicio del tratamiento; con el objetivo de disminuir la incidencia de estos síntomas, se recomienda incrementar la dosis (en función de la respuesta obtenida) de forma lenta y progresiva (37,47,50,51).

XV. INSULINA

La insulina regula los niveles plasmáticos de glucosa disminuyendo la producción hepática de glucosa e incrementando la captación de glucosa (y su metabolismo) por parte de los tejidos periféricos. La regulación fisiológica normal de los niveles de glucosa comprende una secreción basal de insulina que se ve aumentada por las comidas. La secreción basal de insulina regula la producción hepática de glucosa, mientras que la secreción que se produce como consecuencia de la comidas incrementa la recaptación de glucosa (12,40).

El tratamiento con insulina normaliza los niveles de hemoglobina glucosilada en algunos pacientes; adicionalmente, disminuye los niveles de triglicéridos plasmáticos y aporta un efecto beneficioso sobre los niveles plasmáticos de HDL y LDL colesterol (12). Sin embargo, el tratamiento insulínico se asocia a una mayor ganancia de peso (4-10 kg) que cualquier otro tra-

tamiento antidiabético, lo que puede constituir una desventaja en pacientes con obesidad (12,36); asimismo, se asocia a una mayor frecuencia de episodios de hipoglucemia (32,36)

Los sujetos con DM1 no producen suficientes cantidades de insulina, por lo que dependen de su aporte exógeno para su supervivencia. En contraste, los pacientes con DM2 no dependen del aporte exógeno de insulina para su supervivencia; aunque, y a medida que se prolonga la evolución de la enfermedad –en numerosos individuos– se produce una disminución en la producción de insulina que requiere la administración de suplementos de insulina para conseguir un adecuado control de la glucemia, especialmente durante situaciones de estrés o enfermedad (19,36,52). De manera que se estima que hasta un 50% de los pacientes con DM2, de forma eventual, precisan del tratamiento con insulina para el control de la hiperglucemia (12).

La utilización de insulina en pacientes con DM2 ha sido un tema controvertido al haberse relacionado la hiperinsulinemia con la enfermedad aterosclerótica; así, las observaciones de algunos estudios epidemiológicos sugieren la existencia de un mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular entre los pacientes con DM que se relaciona con la presencia de elevados niveles de insulinemia (36,37,40). Sin embargo, no se dispone de ninguna evidencia que de forma directa relacione el tratamiento con insulina con el desarrollo de ateroma o hipertensión (36,40); adicionalmente, tampoco se ha puesto de manifiesto la existencia de un mayor riesgo de sufrir infarto de miocardio entre los pacientes tratados con insulina (32).

El conocimiento del perfil de la glucemia puede ser útil para establecer el régimen específico de insulina. En principio, debe administrarse al menos dos veces diarias para mantener unos adecuados niveles de insulina a lo largo del día; algunos pacientes precisan múltiples (tres o más) inyecciones diarias de insulina para conseguir un adecuado control de la glucemia (12). No existe ninguna pauta estandarizada para la administración de insulina en sujetos con DM; así, su utilización varía entre los profesionales y, si el médico es el mismo, varía entre los pacientes (2).

Los diferentes preparados de insulina están formulados para proporcionar diferentes duraciones de acción (tabla 14). Las de menor acción son la insulina regular y la lispro; así, administrada por vía subcutánea la insulina regular inicia su acción a los 30 min, alcanzándose las concentraciones máximas en 5-7 horas, siendo la duración total de la acción de 1-3 horas. Las insulinas de acción intermedia (NPH o lente) inician su acción a las 1-2,5 horas, alcanzándose concentraciones máximas a las 4-12 horas, siendo la duración del efecto de 18 a 24 horas (12).

CARACTERÍSTICAS DE LOS PREPARADOS COMERCIALES DE INSULINA DISPONIBLES EN ESPAÑA

TIPO	NOMBRE COMERCIAL	ACCIÓN			COMENTARIOS	
		COMIENZO (MINUTOS)	PICO MÁX. (HORAS)	DURACIÓN (HORAS)		
<i>Rápidas</i>	Insulina Lispro	HUMALOG	15	0,5 – 1,2	2 - 5	Insulina biosintética de comienzo más rápido y acción más corta
	Normal (soluble o regular)	HUMULINA REGULAR	30	1 – 3	5 – 7	<ul style="list-style-type: none"> Solución transparente Única que puede administrarse por vía I.V. Los parámetros que se presentan se refieren a la administración S.C.
		ACTRAPID HM	30	1 – 3	8	
	Insulina-zinc amorfa		5 – 10	12 – 16		• No se comercializa en la actualidad, utilizándose sólo para mezclas.
<i>Inter-media</i>	Insulina Lenta	HUMULINA LENTA	2,5	7 - 15	20 - 24	Mezcla: 30% de insulina-zinc amorfa y un 70% de insulina-zinc cristalina.
	Insulina NPH (isofánica)	HUMULINA NPH	1	2 – 8	18 – 20	Insulina retardada por adición de protamina y zinc. Contiene una pequeña porción de insulina normal.
		INSULATARD NPH	1,5	4 – 12	24	
<i>Retardada</i>	Insulina-zinc cristalina	HUMULINA ULTRA-LENTA	4	8 – 20	24 – 28	Se obtiene por precipitación controlada con zinc, lo que da lugar a un precipitado de cristales grandes que se disuelve lentamente
		ULTRATARD	4	8 – 20	28	

Tabla 14. Tomada de 49.

XV.1. Criterios de insulinización

Constituye el único tratamiento posible en pacientes con DM1 sin reserva funcional de la célula beta. Además, también puede utilizarse en pacientes con DM2 que presenten alguna de las siguientes condiciones (37,48,53):

- En las descompensaciones hiperglucémicas agudas con cetonemia o cetonuria.
- En caso de diabetes mal controlada, a pesar de realizar un correcto tratamiento dietético y con fármacos antidiabéticos orales durante al menos 3 meses.
- Cuando existan contraindicaciones para la administración de antidiabéticos orales.
- Durante el embarazo.
- De forma transitoria, ante situaciones de estrés, infecciones o tratamientos con corticosteroides.
- Previamente a la realización de procedimientos quirúrgicos

XV.2. Estrategias para la insulinización. Ajuste del tratamiento

La dosis de insulina a administrar debe establecerse de manera individualizada, en función de las características y necesidades de cada paciente. De forma solamente orientativa, se presentan las siguientes recomendaciones:

- **La dosis diaria de insulina:** Los requerimientos de insulina pueden variar dependiendo del tipo de diabetes, del tiempo de evolución, del grado de resistencia a la insulina, etc. (8,40). En general, el criterio más comúnmente utilizado es el de tanteo y ajuste progresivo de la dosis. Los adultos con un peso normal pueden iniciar el tratamiento administrándose de 15 a 20 UI de insulina. En los obesos, dada su resistencia a la insulina, puede iniciarse el tratamiento con 25-30 UI. Se aconseja utilizar la misma dosis de insulina durante varios días antes de modificar la dosis, salvo en el caso de que aparezca hipoglucemia (8).
De forma general, y teniendo en cuenta el tipo de DM, pueden utilizarse las siguientes dosis. En la DM1, de 0,4-0,6 UI/kg/día, repartidas en una dosis del 60%, antes del desayuno, y el 40% restante antes de la cena; así, como ejemplo en un sujeto de 70 kg de peso se comenzará con 30 UI/día, repartidas en 20 UI antes del desayuno y 10 UI antes de la cena (8).
En la DM2, de 0,2-0,3 UI/kg/día, repartidas en una dosis del 60%, antes del desayuno, y el 40% restante antes de la cena (8).
- **El número de inyecciones:** Se establecerá basándose en el grado de control que se desee obtener (tabla 15):

NÚMERO DE INYECCIONES DE INSULINA EN FUNCIÓN DEL OBJETIVO DE CONTROL PERSEGUIDO

OBJETIVO DEL CONTROL	NÚMERO DIARIO DE INYECCIONES
Bueno	2 inyecciones de insulina mezcla o administración de múltiples dosis
Aceptable	2 inyecciones de insulina de acción intermedia o mezcla
Regular / Malo (asintomático)	1 inyección de insulina de acción intermedia, prolongada o mezcla.

Tabla 15. Tomada de 8.

Resulta recomendable iniciar el tratamiento de forma gradual, comenzando por utilizar las insulinas de acción intermedia, para pasar más adelante a añadir insulinas de acción rápida, o bien utilizar mezclas comerciales (8).

Cuando tras la administración de dos dosis diarias de insulina se consiga controlar la glucemia preprandrial, pero se observan elevaciones de la glucemia (picos) tras el desayuno o la cena, se recomienda añadir al tratamiento insulina rápida, antes del desayuno o cena. En este sentido, las proporciones recomendadas oscilan entre un 20-30% de insulina rápida y un 70-80% de insulina de acción intermedia, dependiendo de la composición de la dieta del paciente y de su distribución a lo largo del día. Como orientación, en la tabla 16, se presenta una propuesta para la administración de insulina en función del nivel de glucemia postprandrial:

PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA EN FUNCIÓN DE LA GLUCEMIA POSTPANDRIAL

NIVEL DE GLUCEMIA POSTPRANDRIAL	TIPO DE MEZCLA DE INSULINA
180 –220 mg/dl	insulina mezcla 10/90
220- 260 mg /dl	insulina mezcla 20/80
> 260 mg / dl	insulina mezcla 30/70, 40/60 ó 50/50

Tabla 16. Tomada de 8.

Cuando se considere oportuno que el paciente prepare las mezclas de insulina a administrar, una pauta orientativa sería añadir 1 UI de insulina por cada 30 mg/dl de glucemia que superen la cifra de glucemia postprandrial que se desee conseguir (8).

– **El horario de administración:** Se recomienda planificar el tratamiento insulínico con relación al horario de comidas del paciente, administrando la insulina 20-30 min. antes de las comidas: desayuno, almuerzo, cena. Resulta fundamental que los horarios de las comidas sean estables y que se realice alguna toma de alimentos entre las comidas principales del día. En pacientes que presenten glucemias postprandriales elevadas (> 180 mg/dl) se recomienda retrasar la ingesta de alimentos 45-60 min. tras la administración de insulina (8).

– **Ajuste en la dosis de insulina:** Se realizará de acuerdo con los perfiles de glucemia del paciente. En este sentido, y por término medio, se recomienda realizar un perfil glucémico, al menos, una vez a la semana. Los efectos de la administración de insulina de acción intermedia, administrada antes del desayuno, se reflejarán tras el almuerzo y antes de la cena fundamentalmente. De forma análoga, los efectos de la insulina de acción intermedia administrada antes de la cena serán patentes en la madrugada y en el control previo al desayuno del día siguiente (8).

Las modificaciones a realizar sobre el tratamiento insulínico, tanto para aumentar como para disminuir la dosis, deben realizarse de forma lenta y progresiva; de manera que se modifique la dosis en 1-2 UI cada vez, observando los efectos de la modificación de la dosis en 2-3 controles de glucemia, al menos (8).

El ajuste del tratamiento con insulina se realizará tratando de controlar, en primer lugar, la glucemia basal del paciente. Cuando se consiga un adecuado control de la glucemia basal, se tratará de controlar la glucemia a las 2 horas tras el desayuno, así lenta y progresivamente, hasta llegar a controlar la última glucemia del día (8).

– **Hiper glucemia basal:** Cuando se detecte la existencia de hiper glucemia basal persistente en un paciente, ésta puede deberse a dos situaciones: en primer lugar, que la dosis de insulina sea excesiva y se esté produciendo el denominado *efecto Somogy* (hiper glucemia –de

rebote– tras un episodio de hipoglucemia, que ocurre como consecuencia de la liberación de hormonas contrarreguladoras); o por el contrario, que la dosis de insulina de antes de la cena sea insuficiente o se esté produciendo el denominado *fenómeno de Alba*: elevación matinal de la glucemia, que exige mayores dosis de insulina para mantener la normoglucemia (2,8).

Se recomienda determinar la glucemia entre las 2 y las 6 a.m. (durante dos o tres días) para comprobar la existencia del efecto Somogy; si se comprueba, será necesario reducir la dosis de insulina de antes de la cena. Descartado el efecto Somogy, pensaremos que la dosis de insulina de antes de la cena es insuficiente, o se está produciendo un Fenómeno del Alba, por lo que se incrementará la dosis de insulina de antes de la cena o se retrasará a la hora de acostarse (2,8).

– **Glucotoxicidad:** Las situaciones de hiper glucemia crónica condicionan la aparición de efectos tóxicos sobre el organismo. Así, se ha observado que, tanto en animales de experimentación como en sujetos con DM, la hiper glucemia crónica contribuye al desarrollo de resistencia y alteraciones en la secreción de insulina. En la glucotoxicidad, parecen estar implicados dos mecanismos: por una parte, el efecto tóxico de la hiper glucemia sobre las células beta pancreáticas, conllevaría una menor secreción de insulina ante el aumento de la glucemia. Por otra, el efecto tóxico sobre los receptores periféricos de la insulina, condicionaría una menor respuesta de los mismos a la acción de la insulina (resistencia a la insulina) (8, 53).

La glucotoxicidad desaparece progresivamente cuando se normaliza la glucemia (53), disminuyendo por tanto las necesidades diarias de insulina y existiendo el riesgo de aparición de hipoglucemia si no se realizan los pertinentes ajustes del tratamiento (8).

XVI. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DM2 (Cuadro I)

XVI.1. Selección del agente a utilizar (Monoterapia)

En principio la selección del antidiabético oral a utilizar ante un paciente concreto se realizará en base a la edad del paciente y del estado de la función hepática y renal del mismo. Se utilizará de forma preferente metformina en pacientes obesos; mientras que las sulfonilureas deberían de ser

utilizadas, como primera alternativa, en pacientes sin obesidad (8,34,36,47). Estas recomendaciones se basan en el hecho que los pacientes obesos con DM2, presentan con frecuencia hiperinsulinemia y cierto grado de resistencia a la acción de la insulina, y que el tratamiento con metformina no induce ganancia de peso (54). Otra ventaja adicional del tratamiento inicial de la DM con metformina en pacientes obesos, radica en el hecho de que la metformina mejora las anomalías metabólicas frecuentemente asociadas a la resistencia a la insulina (55).

En los pacientes con DM que no presentan sobrepeso, predomina una insuficiente secreción de insulina. En consecuencia, la utilización de fármacos antidiabéticos secretagogos –que estimulan la secreción de insulina– parece ser la estrategia de tratamiento más apropiada. De manera que, en estos pacientes, el tratamiento con una sulfonilurea o metiglinida puede mejorar el control de la glucemia en numerosos pacientes; si bien, no está claro en que manera este tratamiento afectaría a la historia natural de la enfermedad. Así, teniendo en cuenta el alto índice existente de fallos secundarios al tratamiento con sulfonilureas, se ha sugerido que estos fármacos podrían acelerar el agotamiento de la células beta del páncreas (47).

El tratamiento con inhibidores de las alfa-glucosidas intestinales (acar-bosa, miglitol) parece preferible, como monoterapia, en pacientes con DM2, que presentando una modesta hiperglucemia basal, tienen elevaciones de la glucemia postprandial. En estos pacientes, el tratamiento con estos fármacos puede mejorar su control de la glucemia sin producir episodios de hipoglucemia (8,56).

Los resultados de algunos estudios a corto plazo, realizados con un pequeño número de pacientes, sugieren que los diferentes antidiabéticos orales tendrían la misma eficacia en cuanto a la disminución de los niveles de hemoglobina glucosilada. Con relación a los estudios a largo plazo, los resultados del estudio UKPDS muestran que tanto las sulfonilureas, como metformina, fueron tan efectivas como el tratamiento con insulina en controlar tanto la glucemia basal como los niveles de hemoglobina glucosilada (34,47).

Se han realizado algunos intentos de comparar los riesgos de las dos clases de antidiabéticos más utilizados: sulfonilureas y biguanidas (metformina), concluyéndose que es menor el riesgo de desarrollar acidosis láctica fatal, asociada al tratamiento con metformina, que el riesgo de aparición de episodios graves de hipoglucemia derivados del tratamiento con sulfonilureas (57). De todas formas, parece difícil establecer conclusiones definitivas a partir de los resultados de estos estudios, ya que la seguridad del trata-

miento antidiabético depende esencialmente de las características del paciente, de la dosis y de las recomendaciones que se suministren sobre su uso seguro (47).

Se han descrito diversas interacciones farmacológicas asociadas al tratamiento con hipoglucemiantes orales; si bien, las que presentan significación clínica, están referidas al tratamiento con sulfonilureas (58). Parece que el considerar la existencia de posibles interacciones, de forma infrecuente representaría un criterio para la selección, o la exclusión, del tratamiento antidiabético oral (47).

XVI.2. Combinación de fármacos

En los últimos tiempos existe un considerable interés sobre el papel de la terapia combinada en la DM2, por dos motivos principales. El primero, la disponibilidad de agentes con distintos mecanismos de acción, y perfil de efectos adversos, permite individualizar los regímenes de tratamiento en función de la heterogeneidad en su fisiopatología; y, el segundo (y, probablemente, más importante) radica en el hecho que en la mayoría de los pacientes, a lo largo de la evolución de su enfermedad, no es posible alcanzar los objetivos de control metabólico mediante el tratamiento con un único agente (36,37,47,48).

Resulta de importancia conocer que la mayoría de los estudios clínicos en DM2 con tratamientos combinados, han sido realizados en pacientes con una larga evolución de su enfermedad con un pobre control glucémico; de manera que no se dispone de evidencias suficientes que apoyen su utilización, como terapia inicial, en pacientes con un diagnóstico reciente de DM (36).

La asociación de dos sulfonilureas nunca está justificada (47). **La asociación de metformina y una sulfonilurea**, ha sido la más comúnmente utilizada ya que puede mostrarse útil en pacientes en los que no se observa eficacia como monoterapia a dosis máximas, siempre que no se den contraindicaciones para la utilización de cualquiera de los fármacos (8,37,40,47,48).

Las evidencias disponibles con relación a la utilización de esta combinación, provienen de varios estudios (controlados y no controlados, realizados en pacientes con o sin sobrepeso) en los que se realizó un seguimiento de varias semanas hasta 6 meses (36). Mientras que, en algunos estudios han puesto de manifiesto que la combinación de metformina + sulfonilurea (a

dosis altas) consigue un efecto hipoglucemiante aditivo, sin producir un incremento en los efectos adversos propios de cada clase de antidiabéticos (59); en otros, en los que se administraron los dos tipos de fármacos a bajas dosis, no se observó dicho efecto aditivo (36).

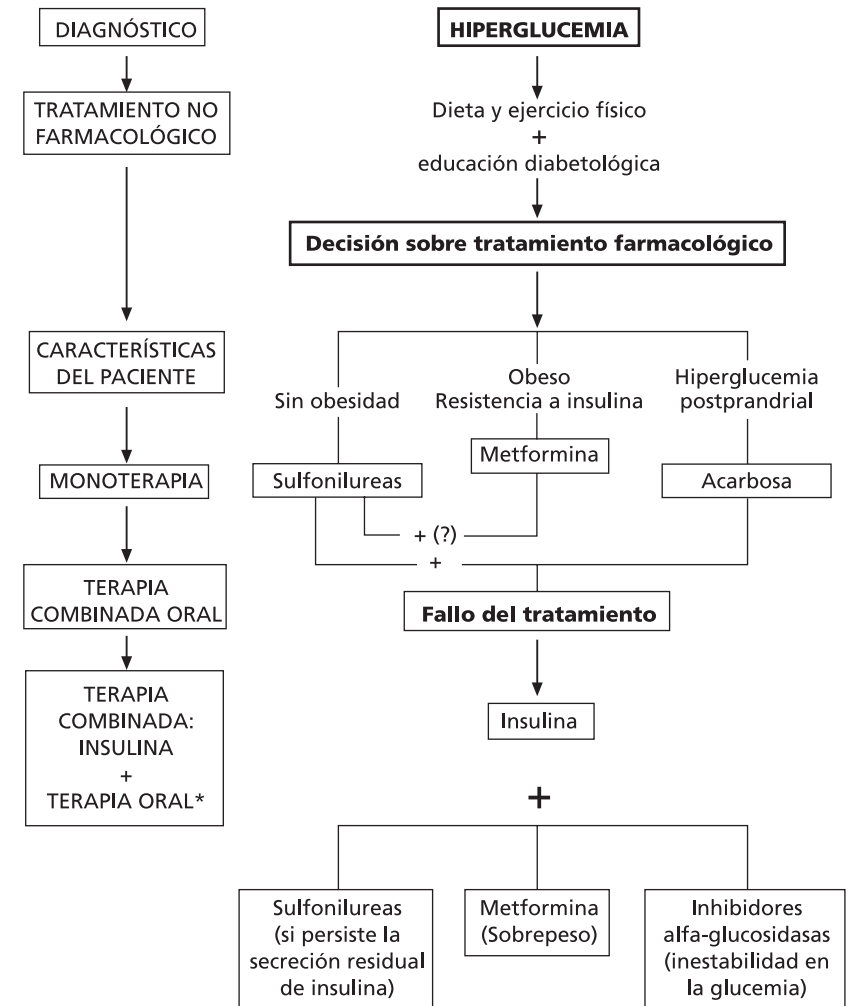
Adicionalmente, en el estudio UKPDS se observó un aumento significativo de la mortalidad entre los pacientes que recibieron metformina asociada al tratamiento con otra sulfonilurea, tras el fallo secundario del tratamiento con sulfonilureas. Aunque se ha sugerido que este incremento de la mortalidad podría ser debido (en parte), al hecho de que el subgrupo de pacientes objeto de estudio –con relación al grupo control– tenían más edad, más hiperglucemia y menos sobrepeso (33), se requieren más estudios en este sentido (34,40). Teniendo en cuenta esta situación, algunos autores consideran que, si bien parece que no resulta aconsejable el uso de esta asociación, tampoco se dispone de datos suficientemente sólidos para interrumpir sistemáticamente la utilización de esta asociación en pacientes con DM2 en los que se ha conseguido un adecuado control glucémico (34).

La **asociación de sulfonilureas e inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales** (fundamentalmente, acarbosa) ha mostrado su utilidad en algunos estudios en pacientes con DM en los que las sulfonilureas, por sí solas, no conseguían un adecuado control de las hiperglucemias postprandiales (37,40,60). En estos estudios, la adición de acarbosa (dosificada de forma progresiva) al tratamiento con sulfonilureas produjo reducciones significativas de la glucemia postprandial, descensos discretos de la glucemia basal y una disminución media de la hemoglobina glucosilada de entre el 0,5-1% (36).

Con relación a la **asociación de metformina con inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales (acarbosa)**, no se dispone de suficientes evidencias que justifiquen su asociación (8,40). Si bien, en los últimos tiempos se han publicado algunos estudios que sugieren la posible utilidad de esta asociación, basada en los distintos mecanismos de acción que presentan estos fármacos (61). Así, la metformina controlaría la glucemia basal al inhibir la liberación hepática de la glucosa, mientras que la acarbosa controlaría las glucemias postprandiales (8,37,47).

Algunos autores consideran escasa la experiencia clínica disponible con relación al uso de esta asociación, dado que (desde una perspectiva teórica) existe el potencial para una mayor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales; adicionalmente, también podría darse una reducción en la biodisponibilidad de la metformina con el uso concomitante de acarbosa, desconociéndose las consecuencias de estos cambios farmacocinéticos (36).

TRATAMIENTO DE LA DM2



* Se pueden considerar otras combinaciones de fármacos, si bien éstas no han sido suficientemente estudiadas.

La **asociación de insulina con sulfonilureas**, ha sido ampliamente estudiada en los últimos diez años (37,48,62). Su uso conjunto se basa en la premisa que la corrección de la hiperglucemia basal, mediante la administración de insulina (de acción intermedia o prolongada) a la hora de acostarse, mejoraría la acción de la sulfonilurea a lo largo del día (36,48). Así, se considera que podría ser de utilidad en caso de fallo (primario o secundario) al tratamiento con sulfonilureas o en pacientes en tratamiento con insulina, que no consiguen un control adecuado de la glucemia tras la administración de varias dosis diarias de insulina (> 70 UI/día) o cuando se precisen elevados requerimientos de insulina (> 1 UI/kg/día) para mantener un control glucémico adecuado (37,46,47).

Los resultados de varios estudios clínicos y metaanálisis, muestran una reducción en los valores de hemoglobina glucosilada de alrededor del 1-1,5%. La ventaja potencial del uso de esta asociación radica en que se consigue una mejora de la glucemia con bajas dosis de insulina, reduciéndose la tendencia a la ganancia de peso. De todas formas, en los estudios realizados de duración superior a 6 meses, se observa una tendencia al incremento de los valores de hemoglobina glucosilada, especialmente en los pacientes con obesidad (36).

La combinación de **insulina con acarbosa** podría ser de utilidad como medio para controlar las hiperglucemias postprandiales (37,46,53).

La **asociación de insulina con metformina** se ha utilizado con buenos resultados especialmente, en pacientes obesos. Así, en un estudio de 8 semanas de duración, la adición de metformina permitió reducir en un 16% la dosis de insulina (37,48). De todas formas, la experiencia con esta asociación es limitada; y, el requisito de precisar una normalidad en la función renal, puede limitar su uso en pacientes con larga evolución de su DM (37).

XVII. COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DM

XVII.1. Hipoglucemia

Constituye la complicación más frecuentemente asociada al tratamiento farmacológico de la DM. Cualquier persona en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina puede sufrirla; si bien ocurre con mayor frecuencia en aquellos pacientes, que: siguen un tratamiento intensivo con insulina, cuya dieta y actividad física varían considerablemente, presentan una larga evo-

lución de la DM y/o los que padecen neuropatía autonómica. Las personas con DM con antecedentes de hipoglucemia presentan un mayor riesgo de padecerlos en el futuro (8,40,63).

Se caracteriza por el descenso de la glucemia por debajo de los valores normales (40,63), aunque no existe un consenso universal sobre el nivel de glucosa, puede definirse como la aparición de cifras de glucemia por debajo de 60 mg/dl (44,63).

Las manifestaciones de hipoglucemia pueden presentarse bajo distintos signos o síntomas, que están mediados por mecanismos diferentes. Así, aparecerán síntomas asociados a la respuesta adrenérgica (ansiedad, inquietud, irritabilidad, palpitaciones, taquicardia, etc.); junto a los derivados de la afectación del S.N.C. como consecuencia del bajo aporte de glucosa: cefalea, lentitud, dificultad en el habla, diplopía, somnolencia, confusión mental, etc. Generalmente, los síntomas asociados a los episodios de hipoglucemia suelen ser moderados, secundarios a la liberación de catecolaminas, y pueden ser fácilmente tratados por el propio paciente (40,63).

En función de la sintomatología asociada, la hipoglucemia puede ser grave, cuando ocasiona coma, convulsiones u otras alteraciones neurológicas que impiden al paciente autotratarse; moderada, en la que existe una alteración evidente de la función motora, confusión o conducta inadecuada si bien el paciente mantiene la capacidad de autotratarse; y, leve, en la que el paciente tiene la necesidad de ingerir alimentos sin presentar afectación neurológica (8,40,44).

Las principales complicaciones de la hipoglucemia son: el desencadenamiento de un síndrome de hiperglucemia (efecto Somogy), la precipitación de accidentes cardiovasculares (angor, infarto de miocardio) o cerebrovasculares, hemorragias retinianas (en pacientes con retinopatía previa) y la aparición de una encefalopatía hipoglucémica o daño permanente de la corteza cerebral como consecuencia de episodios repetidos de hipoglucemia graves (8,44,63).

La primera norma para el tratamiento de la hipoglucemia en pacientes con DM es que cualquier sospecha de hipoglucemia debe tratarse como tal aunque no se disponga de una certeza absoluta. De manera que, cualquier episodio que presente las características clínicas de la hipoglucemia –y desaparezca rápidamente tras el tratamiento encaminado a elevar el nivel de glucemia– puede atribuirse a la hipoglucemia (8,44). La hipoglucemia secundaria al tratamiento con sulfonilureas precisa de observación del paciente durante 24-72 horas y la administración de glucosa por vía IV durante 24 horas. Tras superar la crisis de hipoglucemia se recomienda

aconsejar reposo junto a la ingesta de hidratos de carbono de absorción lenta (8,63).

En la tabla 17 se presentan las recomendaciones para el tratamiento de los episodios de hipoglucemia en función de los niveles de glucemia y/o de los signos y síntomas (8,63):

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS DE HIPOGLUCEMIA

GLUCEMIA (MG/DL)	SIGNOS / SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
> 70	Nauseas, hambre, hipotensión	Pieza de fruta + reposo
50 – 70	Letargia, laxitud, bostezos, irritabilidad, falta de concentración	Vaso de zumo o de leche completa + 3 galletas “María”
30 – 50	Acaloramiento, hiperventilación, taquicardia	2 cucharadas (o terrones) de azúcar añadidos a un vaso de leche completa o agua
< 30	Pérdida de la consciencia, convulsiones	Glucagon ¹ SC ó IM ó Glucosmon [®] IV/rectal

¹ En caso de administrar glucagon resulta fundamental ingerir hidratos de carbono en cuanto en el enfermo recupere la consciencia, para reponer la reserva hepática y evitar la reaparición de hipoglucemia. El tratamiento con glucagon puede ser menos eficaz en hipoglucemias secundarias a la administración de tratamientos combinados con sulfonilureas o insulina junto a metformina (8).

Tabla 17. Tomada de 8.

XVII.2. Hiperglucemias

La aparición de situaciones de hiperglucemia supone la descompensación de la DM, secundaria a un déficit absoluto o relativo de insulina, que aparecen como consecuencia de diversas circunstancias: incumplimiento del tratamiento, enfermedades intercurrentes, administración de medicamentos, situaciones de estrés, etc. (63). Suele manifestarse en forma de síntomas de poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, que a veces se acompañan de prurito (8). En caso de no tratarse puede evolucionar a una descompensación hiperglucémica, como la cetoacidosis o la descompensación hiperosmolar (8,63).

Como prevención, y en caso de enfermedades concomitantes, se aconseja asegurar una adecuada hidratación del paciente (al menos 2 litros de líquidos al día), vigilar los niveles de glucemia y cetonuria (mínimo dos veces día) y aportar hidratos de carbono (100 – 150 g/día) (8,63).

En cuanto al tratamiento, resulta fundamental que el paciente conozca que cualquier enfermedad intercurrente puede deteriorar rápidamente su control metabólico, y que reciba instrucción sobre las acciones a realizar antes estas circunstancias, especialmente sobre la realización de autoanálisis de la glucemia y cetonuria al menos dos veces al día (8).

Si el paciente recibe tratamiento farmacológico para la DM, es importante advertirle sobre la necesidad de no interrumpirlo y de contactar con su médico para valorar la necesidad de tratamiento con insulina, en caso de que dos determinaciones de glucemia sean superiores a 300 mg/dl o cuando las dos últimas determinaciones de cetonuria sean positivas (8).

En pacientes tratados con insulina se recomienda la determinación de la glucemia antes de las comidas y, en función de sus niveles, ajustar el horario de la comida o incrementar la dosis de insulina añadiendo 2-3 UI de insulina de acción rápida antes de las comidas (tabla 18):

AJUSTES EN LA DOSIS DE INSULINA, O EN LOS HORARIOS DE COMIDAS, EN FUNCIÓN DE LA GLUCEMIA PREPANDRIAL

GLUCEMIA (MG/DL)	DOSIS DE INSULINA	HORARIO DE COMIDA
< 80	no modificar	5 –10 min. tras la inyección
80 – 140	no modificar	30 min. tras la inyección
140 – 180	no modificar	45 min. tras la inyección
180 – 240	no modificar	60 min. tras la inyección
> 240	Usual + 2-3 UI de insulina de acción rápida	60 min. tras la inyección

Tabla 18. Tomada de 8.

En los casos más graves, incluso en pacientes tratados con hipoglucemiantes orales, se recomienda aumentar la administración de insulina, pasando a 4 inyecciones/día de insulina de acción rápida, administradas cada 6 horas, en función de los niveles de glucemia (tabla 19):

PAUTA PARA LA ADMINISTRACION DE INSULINA EN FUNCION DEL NIVEL DE HIPERGLUCEMIA

GLUCEMIA (MG/DL)	NÚMERO DE UI DE INSULINA RÁPIDA
< 140	0
140 - 180	5
180 - 240	10
> 240	15

Suponen criterios para el ingreso hospitalario en caso de hiperglucemia, cuando aparezca: glucemia (> 500 mg/dl) o cetonuria muy elevada, vómitos no controlados mediante dieta o antieméticos, imposibilidad de asegurar una ingesta adecuada, alteraciones de la respiración, del comportamiento o de la consciencia o sospecha de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar (8).

Cetoacidosis diabética

Es una complicación metabólica aguda propia de la DM1, aunque también puede suceder en pacientes con DM2. Si bien puede constituir la primera manifestación de una DM2 no diagnosticada, de forma más frecuente aparece en personas con DM conocida (63). Se produce como consecuencia de un déficit absoluto de insulina junto a un exceso en la liberación de hormonas que incrementan la producción hepática de glucosa (glucagon, adrenalina), disminuyendo la utilización periférica de la glucosa y estimulando la liberación de ácidos grasos de los adipocitos que son transformados en cuerpos cetónicos por el hígado (40,44,63).

Se caracteriza por la aparición de hiperglucemia (generalmente, superior a 300 mg/dl), cuerpos cetónicos en plasma, acidosis metabólica (pH < 7,3, bicarbonato plasmático < 15 mEq/l), glucosuria y cetonuria. En cuanto a las manifestaciones clínicas asociadas a la cetoacidosis, suele manifestarse con anorexia, náuseas, vómitos, poliuria con polidipsia, dolor abdominal, alteraciones de la consciencia y, en un pequeño porcentaje de pacientes, coma (2,8).

En cuanto al tratamiento, tal y como se señala con anterioridad, la aparición de cetoacidosis supone causa de ingreso hospitalario. Los objetivos

del tratamiento son corregir el trastorno hidroelectrolítico mediante la reposición de líquidos y sales, corregir el trastorno metabólico mediante la administración de insulina y revertir los factores precipitantes del cuadro (8,40).

Dentro de los distintos aspectos del tratamiento, la medida más urgente es conseguir una adecuada hidratación, ya que sin ésta la insulina no alcanzaría suficientemente los tejidos diana donde realiza su acción. El volumen de líquido a administrar dependerá del estado del paciente, recomendándose iniciar la hidratación con suero salino isotónico al 0,9% (2).

Con relación a la administración de potasio si bien, en los primeros momentos puede estar normal, o incluso ligeramente aumentado como consecuencia de la acidosis, se precisa administrarlo desde el inicio del tratamiento, con independencia de los niveles plasmáticos del mismo, siempre que el paciente no presente anuria (2,8).

La utilización de insulina no resulta fundamental en los primeros pasos del tratamiento, hasta conseguir una adecuada perfusión venosa. El tipo de insulina a utilizar será la de acción rápida, a ser posible por vía IV en perfusión continua, pudiendo utilizarse la vía IM como alternativa (2), comenzando el tratamiento con dosis bajas (5 – 6 UI/hora) (8). Algunos autores recomiendan la administración previa de 10 – 20 UI en forma de bolo rápido, antes de pasar a la perfusión IV (2).

Descompensación hiperglucémica hiperosmolar de origen no cetónico:

Se caracteriza por la aparición de hiperglucemia grave (generalmente, superior a 600 – 800 mg/dl), deshidratación e hiperosmolaridad plasmática en ausencia de cuerpos cetónicos (63). Se acompaña de depresión sensorial y manifestaciones neurológicas variables: alucinaciones, afasia, nistagmo, hemiplejía, coma, etc. (2).

Supone la complicación de causa metabólica de aparición más frecuente entre los pacientes con DM2, de forma especial en pacientes de edad superior a los 60 años (2,63), siendo la mortalidad asociada a la misma elevada, debido a las características de la población de riesgo, y superior a la ocasionada por la cetoacidosis diabética (8). En un porcentaje sustancial de los casos, esta descompensación aparece en sujetos sin antecedentes conocidos de DM; si bien, las personas de edad avanzada que padecen enfermedades crónicas, con alteraciones leves de la función renal, presentan un mayor riesgo de padecerla (63).

En cuanto a su forma de presentación, aparece de forma insidiosa en el transcurso de varios días con un síndrome de poliuria, polidipsia, polifagia, deshidratación, alteraciones de la temperatura corporal, anorexia, náuseas, vómitos, íleo paralítico, somnolencia, confusión, coma, convulsiones, etc. (8).

La aparición de descompensación hiperglucémica hiperosmolar constituye un criterio para el ingreso hospitalario, ya que la mortalidad asociada a dicha descompensación es muy elevada (> 50%) (2,63). El tratamiento es similar al de la cetoacidosis diabética, consistiendo fundamentalmente en la rehidratación (para restablecer la circulación y la diuresis) junto a la administración de insulina y potasio (2,63). Con relación a la hidratación del paciente, y como guía durante el traslado del mismo al hospital, puede iniciarse con la administración de suero salino isotónico al 0,9%, para pasar (una vez corregida la depleción de volumen) a la administración de suero salino hipotónico al 0,45% (2,8).

XVIII. COMPLICACIONES CRONICAS

Los pacientes con DM2, al igual que ocurre con otras formas de DM, presentan un riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo. En este sentido, parece que la intensidad y la duración de la hiperglucemia –aunque factores muy importantes– no son los únicos determinantes para la aparición de dichas complicaciones. Así la concurrencia de otros factores de riesgo, como la hipertensión arterial, puede tener gran importancia en cuanto a su desarrollo (19).

Las complicaciones crónicas de la DM, pueden subdividirse en dos categorías: complicaciones microvasculares (oftalmopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares: enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica (19,40).

XVIII.1. Oftalmopatía diabética

Las manifestaciones de la DM sobre el ojo son numerosas y complejas. La retina es la estructura más frecuentemente afectada; si bien, tanto la cámara anterior del ojo (córnea, cristalino, iris) como el nervio óptico y otros nervios oculomotores pueden verse afectados (8). Estudios recientes (26,32) indican que mediante un control adecuado de la glucemia y de la presión arterial en los pacientes con DM, puede prevenirse –o retrasarse– la aparición de edema macular y retinopatía diabética proliferativa.

A lo largo de la vida del paciente con DM, prácticamente, el 100% de los pacientes con DM1, y el 60% con DM2, presentan retinopatía diabética, constituyendo la causa más frecuente de ceguera en los países desarrollados (2,63). Resulta de especial importancia el hecho de que la aparición de retinopatía diabética no suele ocasionar pérdidas de la agudeza visual; de manera que, usualmente, cuando aparece una disminución de la misma acostumbra a ser demasiado tarde para realizar un tratamiento eficaz (8,40).

Con el fin de asegurar una detección precoz de la retinopatía diabética se han propuesto las siguientes recomendaciones para la realización de exámenes oftalmológicos en pacientes con DM (63):

- En todos los pacientes con DM2 debería realizarse un examen oftalmológico anual, incluyendo: historial de síntomas visuales, examen del fondo de ojo con dilatación pupilar, exploración de la agudeza visual y medida de la presión intraocular.
- La retinopatía puede progresar más rápidamente durante la pubertad. En esta etapa de la vida se recomienda la realización de exámenes oftalmológicos anuales, independientemente del tiempo de evolución de la DM.
- La retinopatía puede evolucionar rápidamente durante el embarazo, por lo que en cualquier mujer con DM conocida debería realizarse examen oftalmológico en el primer trimestre de la gestación. En condiciones ideales, este examen debería realizarse previamente al embarazo, estando la paciente incluida en un programa de control preconcepcional.

Tratamiento

- *Control de la glucemia:* Un adecuado control de la glucemia, tanto en la DM1 como en la DM2, retrasa la aparición de la retinopatía diabética y reduce su progresión a formas más graves, en el caso de que aparezca (19,40).
- *Control de la presión arterial:* Al igual que ocurriría con los niveles de glucemia, manteniendo las cifras de tensión arterial en niveles normales (130/85 mm Hg) se conseguiría reducir la progresión de retinopatía diabética en pacientes con DM1 (19,63).
- *Fotocoagulación con láser:* Ha supuesto uno de los mayores avances en la prevención de la pérdida de visión secundaria a retinopatía diabética, al mejorar los efectos de la retinopatía diabética, sobretodo cuando se utiliza en estadios precoces de la enfermedad (2,6,63).

- *Cirugía (vitrectomía, delaminación, segmentación...)*: Se utiliza en pacientes con hemorragia vítrea o subhialoidea o en caso de desprendimiento de la retina (6,8).

XVIII.2. Nefropatía diabética

La nefropatía diabética constituye un síndrome clínico diferenciado caracterizado por albuminuria, hipertensión e insuficiencia renal progresiva (63). Constituye la principal causa de enfermedad renal terminal en el medio occidental (6,63-66); así, entre las personas con DM1, con más de 20 años de evolución, la incidencia de enfermedad renal terminal es del 40% (63). Adicionalmente, se estima que el 10% de los pacientes con DM2 desarrollan nefropatía diabética (63,64).

El deterioro de la función renal en los sujetos con DM es un proceso continuado y progresivo que va desde las alteraciones funcionales renales hasta la insuficiencia renal terminal. En los primeros estadios, I y II, se produce un aumento del filtrado glomerular e hipertrofia renal, pudiendo aparecer microalbuminuria de forma intermitente como respuesta al ejercicio o ante un mal control de la glucemia. Debido al aumento de la filtración, los niveles plasmáticos de creatinina y de urea pueden verse ligeramente reducidos. En el siguiente, (estadio III) existe una nefropatía diabética incipiente, aparece microalbuminuria persistente (30 – 300 mg/día) y suele iniciarse el proceso de elevación de la presión arterial. En el estadio IV (Nefropatía diabética establecida) hay glomeruloesclerosis y proteinuria (proteínas en orina >500 mg/día o albuminuria >300 mg/día) y, hasta en el 75% de los pacientes, se presenta hipertensión arterial. Por último, y tras 7-10 años de proteinuria persistente, se alcanza el Estadio V (Insuficiencia renal). Aparecen niveles de creatinina plasmática por encima de 2 mg/dl, hipertensión arterial y retinopatía diabética siendo muy frecuente la afectación cardiovascular (8,2,40,63-66).

A pesar de que la aparición de microalbuminuria se ha asociado al desarrollo de nefropatía diabética, el nivel exacto de microalbuminuria que de forma real pueda predecir el desarrollo de la nefropatía no se ha determinado (63). Hay algunos individuos con niveles bajos de microalbuminuria que no evolucionan a insuficiencia renal, al ser la microalbuminuria secundaria a otras enfermedades renales (uropatía obstructiva) o reflejar los cambios evolutivos renales asociados al envejecimiento, en el sentido de aumentar la excreción urinaria de albúmina (63,65).

Aunque la experiencia clínica indica que la nefropatía diabética no puede ser curada, existen numerosos y concluyentes datos clínicos a favor de que el curso de la misma puede ser alterado sustancialmente, teniendo el resultado de la intervención mayor éxito cuanto mas precoz sea el diagnóstico y el momento de la instauración del tratamiento (8,63,65)

Detección y seguimiento de la microalbuminuria

Se han propuesto distintos métodos para la detección de la microalbuminuria, los más aceptados en el momento actual son la determinación de la concentración de albúmina o de la relación albúmina/creatinina urinarias con muestras de la primera orina de la mañana (6,64); también se dispone de tiras reactivas para este fin (6,8,65). Se recomienda realizar las anteriores determinaciones de forma anual, desde su diagnóstico, en los sujetos con DM2. En pacientes con DM1, se recomienda realizarlas a partir de los 5 años del diagnóstico de la enfermedad (6,63,64).

Cuando la concentración en orina de albúmina supere los 20 mg/l, la relación albúmina/creatinina sea mayor de 30 mg/g o ante un positivo en las tiras reactivas para la detección de la microalbuminuria, se utilizará como método de confirmación la tasa de excreción de albúmina en la orina recogida durante toda la noche (10 - 12 horas nocturnas), que ha de presentar unos niveles de 20 – 200 mcg/min en, al menos, dos de cada tres muestras recogidas durante un período de tres meses (8,40,64,65).

En cuanto al seguimiento de los pacientes que presentan microalbuminuria, se determinará –cada seis meses– la tasa de excreción de albúmina en la orina nocturna o la relación albúmina/creatinina (8,63,64).

Para el seguimiento del estado de la función renal del paciente se realizarán determinaciones de la creatinina plasmática o aclaramiento de creatinina. Su periodicidad será anual, cuando la función renal sea normal, o semestral cuando ésta se encuentre alterada (8). Se aconseja remitir al paciente a nefrólogos cuando la creatinina plasmática supere los 2 mg/dl o cuando exista proteinuria evidente (63).

Tratamiento

- *Control de la glucemia*: Tanto en la en la DM1 como en la DM2 un control intensivo de la glucemia puede retrasar o prevenir la aparición

de microalbuminuria y el desarrollo de la nefropatía diabética. (2,6,40,63-66).

- *Control de la presión arterial:* En los pacientes con DM1 que presentan microalbuminuria, se aconseja iniciar tratamiento con un IECA a dosis bajas (2,8,44,64,65). Los IECA han mostrado retrasar la progresión de nefropatía diabética tanto en la DM1 como en la DM2 (2,6,44,64), constituyendo en el momento actual el fármaco de elección (6,64,65). Aunque las experiencias de mayor duración se han basado en el tratamiento con captopril, probablemente todos los IECA a bajas dosis sean eficaces (65); si bien este aspecto en los pacientes con DM2, constituye un tema debatido en la actualidad.
- *Evaluación y control de otros factores de riesgo cardiovascular:* Especialmente, las dislipemias (hipercolesterolemia) y el tabaquismo (8,40,63-65).
- *Restricción en la ingesta de proteínas:* Diversos estudios a corto plazo muestran que la restricción en la ingesta de proteínas se asocia a la estabilización del aclaramiento de creatinina, a la disminución de la presión arterial sistólica y a un incremento en las concentraciones plasmáticas de albúmina (6). Se aconseja limitar la ingesta de proteínas a 0,8 mg/kg/día, en caso de microalbuminuria (65,6), y 0,6 mg/kg/día en pacientes con nefropatía establecida (2,40,64).
- *Evitar el uso de fármacos nefrotóxicos:* Como por ejemplo, los antiinflamatorios no esteroideos o contrastes yodados (8).
- *Detección y tratamiento precoz de otras posibles causas de afectación renal:* Especialmente, la uropatía obstructiva y las infecciones urinarias (63).

XVIII.3. Enfermedad cardiovascular

Supone la principal causa de morbilidad y mortalidad entre las personas con DM (63,67,68). Así, en estos pacientes el riesgo de muerte por causa cardiovascular –o de padecer enfermedad cerebrovascular o coronaria– es de 2 a 3 veces superior al de la población general (19). Aproximadamente, el 70-80% de los sujetos con DM fallecen como consecuencia de enfermedades cardiovasculares (67). Además de presentarse con una mayor frecuencia, en los pacientes con DM, la enfermedad cardiovascular tiene un inicio más precoz, su evolución es más rápida y, generalmente, presenta mayor gravedad (8,44).

El riesgo cardiovascular asociado a la DM aumenta considerablemente cuando concurren otros factores de riesgo, como: tabaquismo, hipertensión arterial o dislipemia (19,40,63,67). Asimismo, los sujetos con una tolerancia alterada a la glucosa presentan un mayor riesgo de padecer (y fallecer) como consecuencia de enfermedad coronaria (19). Además, la presencia de microalbuminuria o proteinuria constituye un factor de riesgo sobre la mortalidad y la enfermedad cardiovascular (12).

La hipertensión arterial se presenta frecuentemente asociada a la DM2. La presencia de hipertensión (aunque ésta sea leve) aumenta de forma significativa el riesgo de enfermedad coronaria, choque, enfermedad vascular periférica e insuficiencia renal (44,68,69). La presentación y evolución de la hipertensión arterial difiere de forma marcada entre la DM1 y la DM2. En la DM1 la presión arterial suele situarse en valores normales, tanto en el momento del diagnóstico como en los 5-10 años siguientes, mientras que los pacientes con DM2 suele estar presente en el momento del diagnóstico. Entre los sujetos con DM la prevalencia de hipertensión aumenta con la edad, la presencia de obesidad y la duración de la DM; especialmente, cuando se presenta proteinuria (69).

La existencia de una relación entre el desarrollo de hipertensión arterial y la presencia de hiperinsulinemia, resulta controvertida (7,68). Así, aunque ésta se ha puesto de manifiesto en pacientes hipertensos (7), diversos estudios no han encontrado ninguna relación (o fue muy débil) entre la concentración de insulina y la presión arterial; especialmente, tras ajustar los resultados en función de la edad, el grado de obesidad, la distribución corporal de la grasa y la glucemia (69). En definitiva, aunque la existencia de una relación entre la DM y el desarrollo de hipertensión está bien establecida; el papel que jugaría la presencia de la hiperinsulinemia en el desarrollo de la hipertensión no está claro a partir de las evidencias disponibles en la literatura (69).

La existencia de anomalías en el metabolismo de las lipoproteínas aparece hasta en el 30% de las personas con DM (63); de manera que, constituye la causa más frecuente de hiperlipidemia en ausencia de un defecto primario conocido (67). El trastorno lipídico principal en la DM es la hipertrigliceridemia, con el consiguiente aumento de las lipoproteínas VLDL (12,44,40,67); en menor medida, también suelen estar aumentados los niveles de LDL-colesterol y disminuido el HDL-colesterol (12,40,67). Aunque en la población general el aumento de colesterol resulta un factor de riesgo de mayor importancia (en cuanto a padecer aterosclerosis) que la presencia de hipertrigliceridemia; en los sujetos con DM –muy especial-

mente, en las mujeres– la hipertrigliceridemia constituye un factor aterogénico de importancia (44,67).

Hipertensión arterial (HTA): Tratamiento

– *Modificación del estilo de vida:* Tras el diagnóstico de HTA (elevación persistente de las cifras de presión arterial por encima de 140/90 mm de Hg de sistólica y/o diastólica, respectivamente (69,70) se iniciará tratamiento no farmacológico mediante modificaciones del estilo de vida del paciente: control del peso, adecuación de la dieta (limitando el consumo de sal a 5-6 g/día, moderación en el consumo de alcohol (< 30 g/día), promoción de la práctica regular de ejercicio físico y abandono del hábito tabaquico (8,69). Estas modificaciones en el estilo de vida constituyen la base fundamental del tratamiento de la HTA en los que padecen DM, al permitir reducir la presión arterial y la hiperglucemia del sujeto. Además, proporcionan beneficios adicionales al reducir otros factores de riesgo cardiovascular (dislipemia, obesidad e inactividad física) permitiendo reducir los costes y riesgos asociados al tratamiento farmacológico (69).

La adherencia a largo plazo de las personas con DM a las anteriores recomendaciones sobre cambios en su estilo de vida solo podrá conseguirse mediante una intervención educativa –y de refuerzo– permanente, realizando actividades educativas (individuales o de grupo) y mediante la supervisión y evaluación de los profesionales sanitarios (8).

– *Tratamiento farmacológico:* En el caso de que a los tres meses de iniciados los cambios en el estilo de vida del paciente no se consiga una adecuada reducción de las cifras de presión arterial se iniciará el tratamiento farmacológico (63,69). En caso de formas más graves de HTA (presión arterial diastólica > 110 mm Hg o presencia de nefropatía diabética) puede ser aconsejable iniciar el tratamiento farmacológico al mismo tiempo que las modificaciones en el estilo de vida (8,69). Si tras 6 meses de tratamiento antihipertensivo (modificación del estilo de vida y fármacos) se consigue un control adecuado de la presión arterial, se deberá considerar la posibilidad de reducir la dosis de los medicamentos administrados; si bien, deberá realizarse un seguimiento de la presión arterial del paciente, ya que ésta puede volver a aumentar (69). Los resultados de una de las ramas del estudio UKPDS, han confirmado que un control estricto de la presión arterial aporta un efecto beneficioso en la DM2 (32). Así, en el grupo de control convencional, la

reducción de los niveles de tensión arterial a cifras de 144/82 mm Hg se asoció a una importante reducción del riesgo del conjunto de complicaciones relacionadas con la DM, de la mortalidad relacionada con la diabetes, de los accidentes cerebrovasculares e, incluso, de las complicaciones microvasculares (32).

Si bien, cualquier tipo de fármaco antihipertensivo de los disponibles ha mostrado su eficacia en el control de la presión arterial en personas con DM, tan sólo un número limitado de pacientes con DM se han incorporado a los estudios a gran escala en los que se evaluaba el control de la presión arterial en cuanto a la reducción de la mortalidad por causa cardiovascular (69); aunque, el análisis de los subgrupos de sujetos con DM en algunos estudios en los que se utilizaron diuréticos y/o betabloqueantes han puesto de manifiesto una reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular similar al de los sujetos no diabéticos (37,69). En el momento actual no se dispone de estudios randomizados, a gran escala, en los que se hayan estudiado –exclusivamente en personas que padecen DM– las distintas clases de antihipertensivos disponibles que permitan establecer los posibles ventajas de una clase sobre las otras en reducir la mortalidad cardiovascular (69). En la tabla 20 se presentan aquellos agentes antihipertensivos cuyo uso puede representar alguna ventaja en el tratamiento de la hipertensión arterial del diabético, así como aquellos otros que deben ser utilizados con precaución en estos pacientes.

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN PACIENTES CON DM

MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS QUE PUEDEN REPRESENTAR ALGUNA VENTAJA:

- Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA)
- Diuréticos tiazídicos (a bajas dosis)
- Antagonistas del calcio
- Bloqueantes de los receptores alfa 1

MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS A UTILIZAR CON PRECAUCIÓN:

- Betabloqueantes
 - Diuréticos ahorradores de potasio
 - Otros agentes simpatolíticos
 - Agonistas alfa-2-adrenérgicos de acción central.
-

Tabla 20. Tomada de 69.

– *Diuréticos tiazídicos*: A dosis bajas (12,5 – 25 mg/día de hidroclorotiazida o clortalidona) han mostrado su eficacia tanto para reducir la presión arterial, como la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada a ésta (69). Pueden causar en algunos pacientes dislipemia, alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, hiperinsulinemia, hipopotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia (8,37,40,44,69); si bien, estos efectos adversos tiene una mínima incidencia cuando se utilizan a dosis bajas y suelen responder a modificaciones en la dieta (8,37,44,69).

– *Betabloqueantes*: Aunque han mostrado disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en estudios controlados, presentan algunos inconvenientes, relacionados con el control de la glucemia y sus efectos sobre los lípidos sanguíneos, que limitan su uso en los sujetos con DM; así, pueden causar alteraciones en el control de la glucemia y dislipemia, interferir con la percepción y la mejoría de las situaciones de hipoglucemia y reducir el riego periférico empeorando la vasculopatía diabética (40,44,65,68,69). El tratamiento con betabloqueantes proporciona beneficios considerables en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, cardiomiopatía, angina inestable o hipertensión. Los resultados de algunos estudios randomizados muestran que la reducción de la mortalidad asociada al tratamiento betabloqueante es mayor en los pacientes con DM que en los no diabéticos (71). A la vista de lo anterior, algunos autores consideran que en el caso de estar fuertemente indicados (por ejemplo, en caso de angina inestable, antecedentes de infarto o cardiomiopatía), la presencia de DM2, no impide su uso (68).

– *Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA)*: Han mostrado reducir la microalbuminuria y proteinuria y retrasar la evolución de la nefropatía diabética en pacientes con DM normo o hipertensos (12,40,44,68,69); hecho de gran interés en la DM1. Su uso no se asocia a efectos perjudiciales sobre los lípidos sanguíneos o la glucemia, no suelen producir hipotensión, pudiendo mejorar la sensibilidad a la insulina (37,44,69). Al iniciar el tratamiento con IECAs, y durante las primeras semanas, debe vigilarse estrechamente los niveles plasmáticos de potasio y creatinina; ya que, estos fármacos, aumentan la retención de potasio (69). Son bien tolerados por la mayoría de los pacientes, siendo sus principales efectos adversos: tos seca, retención de potasio y, raramente, angioedema grave (69). Algunos autores los consideran de elección para el tratamiento de hipertensos diabéticos con microalbuminuria, albuminuria manifiesta o nefropatía diabética (12); lo que en la actualidad

parece incuestionable en la DM1 y, queda pendiente de aclarar en la DM2. Su uso está contraindicado durante el embarazo, debiendo utilizarse con precaución en mujeres en edad fértil (69).

– *Bloqueantes de los receptores tipo II de la Angiotensina (ARA II)*: Algunos estudios muestran una eficacia antihipertensiva similar a la de los IECA (68); si bien, estos datos preliminares son insuficientes para establecer su papel en el tratamiento del hipertensión en pacientes con DM (40,68).

– *Antagonistas del calcio*: Estos medicamentos son seguros y eficaces en la práctica totalidad de los pacientes hipertensos, si bien sólo se dispone de evidencias limitadas sobre su influencia sobre la morbilidad o mortalidad cardiovascular; adicionalmente, sólo en algunos estudios se ha puesto de manifiesto la reducción de la microalbuminuria y proteinuria, por lo que se desconocen sus efectos protectores de la función renal a largo plazo. Su uso no se asocia a efectos metabólicos adversos sobre los niveles lipídicos, alteraciones electrolíticas o hipotensión postural (8,69).

Se dispone de algunas evidencias aisladas que relacionan la administración de algunos de estos fármacos (diltiazem, nicardipino y nifedipino) con alteraciones en el control de la glucemia (40). Se ha suscitado cierta controversia tras haberse sugerido que la utilización de antagonistas del calcio puede aumentar el riesgo de infarto de miocardio (40,72).

– *Bloqueantes de los receptores alfa 1: prazosina, terazosina*. Presentan un efecto beneficioso sobre los lípidos sanguíneos, mejorando la sensibilidad a la insulina; sin embargo, causan hipotensión postural, lo que puede representar un problema de particular importancia en ancianos y pacientes con DM y neuropatía autonómica, pudiendo además empeorar la función eréctil en los varones (37,40,44,69). Estos agentes no han demostrado efectos cardioprotectores tras el infarto agudo de miocardio, ni una reducción de la morbilidad o mortalidad asociada a la HTA (69).

– *Otros agentes antihipertensivos*: Los *diuréticos ahorradores de potasio* deben utilizarse con precaución en pacientes con DM dado el mayor riesgo de hiperpotasemia que presentan estas personas (40,69). Tanto los diuréticos del asa (furosemida, torasemida) como los *agentes vasodilatadores* directos no presentan especiales ventajas en el tratamiento de la HTA en sujetos con DM; de todas formas, algunos autores recomiendan la utilización de diuréticos del asa (en sustitución de los tiazídicos) cuando las cifras de creatinina supere los 2 mg/dl (69).

Dislipemias: Tratamiento

Está demostrado que el tratamiento de las dislipemias en personas con DM disminuye la mortalidad por causa cardiovascular, de ahí la importancia de controlar este factor de riesgo incluso en pacientes de edad avanzada (73).

Los objetivos del tratamiento hipolipemiante, en sujetos con DM, son: 1) reducir la morbimortalidad de causa cardiovascular; 2) establecer el diagnóstico de hiperlipidemia (primaria o secundaria a alteraciones del control metabólico y/o nefropatía); 3) alcanzar y mantener los niveles de lípidos adecuados para la prevención primaria; y, 4) no deteriorar el control de la glucemia (8).

Los parámetros a tener en cuenta para el diagnóstico y tratamiento son los mismos que se emplean en la población no diabética: colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos. Si bien en las personas con DM, especialmente en la DM2, el cálculo de colesterol-LDL según la fórmula de Friedewals es de escasa fiabilidad, recomendándose la determinación directa. En un documento conjunto, recientemente publicado, de la Sociedad Española de Arterioesclerosis y de la Sociedad Española de Diabetes se establecen como valores recomendables de los parámetros lipídicos en pacientes con DM, los siguientes: colesterol total < 200 mg/dl, colesterol-LDL < 135 mg/dl, colesterol-HDL > 40 mg/dl y triglicéridos < 200 mg/dl (74).

- *Modificaciones del estilo de vida:* La práctica de ejercicio físico, el abandono del hábito de fumar junto a una nutrición adecuada constituyen aspectos fundamentales del tratamiento de la hiperlipidemia en sujetos con DM (67,68,73). De manera que el tratamiento de la hiperlipemias en diabéticos, se basa en tres estrategias principales: reducción del peso (en pacientes con sobre peso u obesidad), aumento de la actividad física y una dieta con bajo aporte de grasas saturadas (40,67,68).
- *Control de la glucemia:* La aparición de dislipemia, con frecuencia, es la consecuencia de un insuficiente control metabólico del paciente con DM. Mediante un adecuado control de la glucemia –dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico (hipoglucemiantes, insulina), cuando esté indicado– puede mejorar en alto grado la hipertrigliceridemia, la hipercolestolemia y los niveles bajos de HDL-colesterol (40,67). Si, a pesar de un adecuado control de la glucemia, persisten las alteraciones lipídicas, habrá que pensar en una hiperlipidemia primaria asociada a DM (8).

Cuando tras un período aceptable (6 meses) (63), no se observa una respuesta aceptable a la dieta, ejercicio físico y a un adecuado control de la glucemia se iniciará tratamiento con agentes hipolipemiantes (67); tal vez, en los pacientes que presenten una clínica de enfermedad coronaria o niveles muy elevados de LDL-colesterol (superiores a 200 mg/dl) sea necesario iniciar el tratamiento farmacológico de forma simultánea a las modificaciones del estilo de vida del paciente y a un adecuado control de la glucemia (8,73). De manera que, si no se consiguen mantener cifras de LDL-colesterol por debajo de los 130 mg/dl (en el caso de que exista cardiopatía isquémica previa o aterosclerosis sintomática, los niveles de LDL-colesterol deben ser inferiores a los 100 mg/dl) se iniciará tratamiento farmacológico (73). Con respecto a los niveles de triglicéridos, y aunque no existe un consenso unánime a este respecto, la mayoría de los autores propone el tratamiento farmacológico a partir de los 400 mg/dl (8,73).

Es posible que los niveles elevados de triglicéridos constituyan un mejor predictor del desarrollo de enfermedad cardiovascular que el LDL-colesterol en pacientes con DM2 (73), de acuerdo con los datos de algunos estudios observacionales (75). Las evidencias disponibles a partir de los estudios clínicos hacen que el principal énfasis del tratamiento de dirija a la reducción de los niveles de LDL-colesterol (73); si bien, las intervenciones dirigidas a disminuir los niveles de triglicéridos y aumentar los niveles de HDL-colesterol son también de utilidad (75).

No se dispone de estudios clínicos sobre el efecto del tratamiento farmacológico hipolipemiante y su efecto sobre la enfermedad cardiovascular, específicamente realizados en sujetos que presentan DM (67,73). Si bien, en algunos estudios se han incluido un reducido número de pacientes con DM2 que han permitido realizar análisis de subgrupos. Así, en el estudio Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) se observó que el tratamiento con simvastatina reducía significativamente la incidencia de enfermedad cardiovascular y la mortalidad total, este último aspecto con una baja significación estadística, en pacientes con DM con clínica de enfermedad cardiovascular y niveles elevados de LDL-colesterol (76). En el estudio Cholesterol and Recurrent Events (CARE) se puso de manifiesto que el tratamiento con pravastatina en pacientes diabéticos reducía significativamente la incidencia de enfermedad cardiovascular (77). Por último, en el estudio Helsinki Heart Study (78,79), el tratamiento con gemfibrozilo se asoció a una reducción de la enfermedad cardiovascular en sujetos con DM sin enfermedad previa; si bien, este resultado no alcanzó significación estadística (68,73).

Las estatinas y los fibratos suelen ser los agentes hipolipemiantes que mejor consiguen controlar la dislipemia en las personas con DM (8,73). Las estatinas suelen ser consideradas como hipolipemiantes de elección en sujetos con DM al originar un elevado descenso del colesterol-LDL, un aumento del colesterol-HDL y un descenso de los niveles de triglicéridos que parece ser más acusado con atorvastatina (68). Los fibratos (gemfibrozilo, clofibrato) presentan un potente efecto en cuanto a la disminución de los triglicéridos, aumentando las concentraciones de colesterol-HDL y disminuyendo (de forma moderada) los niveles de colesterol-LDL (40,67,73). En pacientes con niveles elevados de colesterol-LDL y triglicéridos pueden administrarse dosis elevadas de estatinas, evitando el uso de terapias combinadas. En pacientes que presentan una hiperlipidemia mixta de carácter grave, que no puede controlarse mediante el tratamiento con un solo fármaco, podría emplearse la terapia combinada con un fibrato y una estatina; si bien es preciso vigilar el riesgo potencial de miopatía (80).

Algunos agentes hipolipemiantes están desaconsejados en personas con DM, como: el ácido nicotínico, por alterar el control metabólico; el probucol, por disminuir la concentración de colesterol-HDL; y, las resinas, por inducir aumentos en la concentración de triglicéridos y ocasionar estreñimiento que puede exacerbarse en sujetos con DM y neuropatía autónoma (67).

En las mujeres con DM bajo tratamiento hormonal sustitutivo, se precisa realizar controles periódicos de los niveles de triglicéridos y colesterol-HDL; ya que, el aumento en los niveles de triglicéridos que se asocia a esta terapia, puede ser mayor que en mujeres no diabéticas; adicionalmente, el efecto beneficioso asociado al tratamiento hormonal sustitutivo, en el sentido de aumentar los niveles de colesterol-HDL, puede ser inferior (67,80).

Otras terapias complementarias

Acido acetilsalicílico (AAS): Se ha observado, en estudios in vitro, que las plaquetas de los individuos con DM son hipersensibles a la acción de los agentes promotores de la agregación plaquetaria. Un posible mecanismo sería el mediado por un aumento en la producción de tromboxano (potente vasoconstrictor y promotor de la agregación plaquetaria), hecho que se ha puesto de manifiesto en pacientes con DM2 (40,81).

El AAS bloquea la síntesis de tromboxano y se ha utilizado como prevención de los accidentes cardiovasculares en pacientes con o sin DM (40,81). Las evidencias disponibles apoyan que la administración de AAS

a bajas dosis (75-325 mg) puede utilizarse como prevención secundaria tras accidentes cardiovasculares (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio) siempre que no existan contraindicaciones para su uso: hipersensibilidad, hemorragia gastrointestinal, enfermedad hepática, etc. También se ha utilizado como prevención primaria en sujetos con DM que presentan un elevado riesgo cardiovascular: antecedentes familiares de enfermedad coronaria, tabaquismo, hipertensión, obesidad, albuminuria y dislipemia (81,82).

En un estudio clínico, la administración de dosis bajas de AAS junto al tratamiento antihipertensivo, redujo el riesgo de infarto de miocardio en pacientes hipertensos sin aumentar la incidencia de hemorragia cerebral; si bien, se doblaría la incidencia de hemorragias no fatales (por ejemplo, hemorragia nasal) (83).

Aunque, no se dispone de evidencia firmes, se ha descrito que la asociación de AAS al tratamiento con IECA no mejora el pronóstico de los pacientes en tratamiento; como posibles mecanismo de esta falta de eficacia, se han propuesto: la existencia de una diferente respuesta en los pacientes al efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas, la retención de sodio secundaria a la administración de AAS o a un aumento de la síntesis de prostaglandinas debido a los IECA (84).

XVIII.4. Neuropatía

Las complicaciones de origen neuropático afectan a más del 40% de los pacientes con DM2 en el momento de su diagnóstico (12,44); sin embargo, la prevalencia varía en función de los estudios, y de los criterios diagnósticos empleados (12). En principio puede afectar a cualquier parte del sistema nervioso, con la posible excepción del cerebro. Su prevalencia aumenta en función del tiempo de evolución de la DM y de la edad del paciente, estando su extensión y gravedad relacionadas con el grado y duración de la hiperglucemia (6,8,12,63).

La forma más común de presentación de la neuropatía diabética es la polineuritis bilateral periférica, simétrica, y distal. Con frecuencia es asintomática y, si se presenta sintomatología, ésta es predominantemente de carácter sensorial, incluyendo: dolor, hiperestésias, parestésias, alteración de la sensibilidad superficial y profunda con afectación de los reflejos tendinosos y de la marcha. Es típico de la polineuritis bilateral periférica la exacerbación nocturna del dolor, aliviándose tras caminar (8,12,44)

Las mononeuritis diabética, suele aparecer de forma brusca afectando a uno varios nervios (tercer par craneal, ciático, popliteo externo, cubital, radial...) (8,12,44); con frecuencia se resuelven de forma espontánea, suele aparecer en pacientes ancianos, especialmente en aquellos que presentan enfermedad vascular (12).

La neuropatía diabética también puede afectar al sistema nervioso autónomo, siendo de especial importancia aquellas que afectan a los reflejos cardiovasculares (taquicardia, arritmia sinusal, hipotensión ortostática) y a la función gastrointestinal (atonía, retraso en la evacuación, diarreas y estreñimiento, incontinencia fecal) y genitourinaria: atonía, dificultad en la micción, vaciamiento vesical incompleto, incontinencia por rebosamiento, eyaculación retrógrada, disfunción eréctil, etc. (12). Generalmente aparece en sujetos con DM de larga evolución que suelen estar afectados por otras complicaciones crónicas (8).

Tratamiento

- *Dolor en la neuropatía periférica:* La aparición de neuritis dolorosas pueden ser difíciles de tratar; si los intentos por mejorar el control de la glucemia del paciente no se muestran efectivos, como tratamiento del dolor profundo pueden emplearse –en primera instancia– analgésicos simples o antiinflamatorios no esteroideos con precaución debido al riesgo de nefrotoxicidad (6,8,85). Tanto la carbamazepina, como los antidepresivos tricíclicos a bajas dosis (imipramina, amitriptilina), han mostrado reducir la intensidad de la sintomatología dolorosa (6,40,85). En el tratamiento del dolor superficial puede emplearse la capsaicina al 0,075% en administración tópica, que ha mostrado su eficacia frente a placebo en reducir el dolor asociado a la neuropatía diabética (6,8,12,40,85).
- *Alteraciones gastrointestinales:* En la gastroparesia diabética se recomendará la ingesta frecuente de pequeñas cantidades de alimento. Ocasionalmente, puede responder al tratamiento con eritromicina (750 mg/día) o metoclopramida (30 mg/día) (6,40,44). En un estudio comparativo entre estos fármacos, el tratamiento con eritromicina se asoció a una mejoría significativa en el vaciamiento gástrico y sobre otros síntomas asociados a la gastroparesia (86). La domperidona, que al igual que la metoclopramida presenta un efecto anticolinérgico, mejora el vaciamiento gástrico; si bien, su eficacia disminuye con el uso

continuado (6). La cisaprida (a dosis de 10 mg administradas cuatro veces al día) mejora el índice de vaciamiento gástrico (6,40).

La neuropatía autonómica también puede ser causa de diarrea. Como tratamiento de la diarrea, la administración de tetraciclina (250 – 500 mg/12 h) mejora la sintomatología. Se desconoce el mecanismo de acción de la tetraciclina en esta indicación aunque parece descartarse su acción antimicrobiana. En el caso que el tratamiento con tetraciclina no se muestre efectivo, puede utilizarse algún agente antidiarreico, como: difenoxilato, codeína o loperamida (6,8).

- *Hipotensión ortostática:* Como medidas generales, se recomienda elevar la cabecera de la cama y seguir una dieta rica en sal (8,40). En los casos en que la hipotensión sea muy sintomática, la administración de fludrocortisona (0,1-0,3 mg/día), al aumentar la resistencia vascular y expandir el volumen del plasma, puede ser de utilidad (6,8,40,44).
- *Disfunción eréctil:* En principio, puede utilizarse cualquiera de los agentes disponibles para el tratamiento de esta situación clínica: medicamentos orales (yohimbina, sildenafilo); administración intracavernosa de fármacos (alprostadilo, papaverina o fentolamina); administración transuretral (alprostadilo) y dispositivos mecánicos: dispositivos de aspiración, implantes y prótesis, etc. (8,40,87)

XVIII.5. Pie diabético

La DM constituye una de las principales causas de amputación no traumática de los pies (12,63,88,89). Los pacientes con DM presentan un riesgo especial de desarrollar úlceras en los pies como consecuencia de la pérdida de las sensaciones protectoras secundarias a la neuropatía grave o a la afectación vascular (12,40,63,88). El riesgo de desarrollo de úlceras aumenta en pacientes, con: una evolución de la DM superior a los 10 años, de sexo masculino, con un pobre control metabólico y que presentan complicaciones cardiovasculares, oculares o renales (44,89)

En los sujetos con DM debe realizarse, al menos anualmente o con mayor frecuencia en los pacientes con alto riesgo, una inspección y exploración de los pies por parte de profesionales sanitarios, en busca de hiperqueratosis (callos), ojos de gallo, deformidades (juanetes, dedos en martillo, pie cavo), fisuras, grietas, presencia de trastornos tróficos (piel brillante, ausencia de vello en el dorso del pie, etc.) y, especialmente, las úlceras

(8,12,40,89). Para la exploración vascular, se realizará una palpación de los pulsos y se vigilarán los posibles cambios de coloración relacionados con los cambios de posición de la extremidad (8,12,88). Asimismo se debe investigar la presencia de neuropatía mediante la vibración con diapasón y la utilización del monofilamento de Semmes-Weinstein (8,88,89).

Los pacientes deben ser advertidos de la necesidad de examinar diariamente sus pies y de mantener unas medidas de higiene adecuadas que permitan mantenerlos secos y limpios (12,40,63,89,90),

Tratamiento:

- *Hiperqueratosis* (callos, durezas) o grietas: Cremas hidratantes (lanolina, urea), tras un correcto lavado y secado de los pies, aplicadas 1 ó 2 veces al día (8,44).
- *Deformidades* (juanetes, dedos en martillo, pie cavo...): Prótesis, plantillas ó cirugía ortopédica (8,44).
- *Uña incarnata*: Como medidas generales se recomienda no cortar las uñas sino limarlas y que el calzado no comprima los dedos. En caso de recidiva, puede estar indicado el tratamiento quirúrgico (8).
- *Micosis, pie de atleta*: Se tratará con antimicóticos por vía tópica y evitando la humedad del pie (8).
- *Úlcera superficial*: Se mantendrá en reposo absoluto el pie afectado, realizando limpieza diaria con suero fisiológico y posterior aplicación de antisépticos locales suaves, que no coloreen la piel (8,90,91).
- *Úlcera profunda*: Se mantendrá en reposos absoluto el pie afectado. Se realizará un desbridamiento minucioso, eliminando los tejidos necróticos, así como la hiperqueratosis que cubre la lesión (8,90). El tratamiento antibiótico constituye una parte esencial del tratamiento, preferentemente seleccionado a partir de los resultados de cultivo y antibiograma de una muestra de exudado de la úlcera (90,91). Como tratamiento antimicrobiano empírico pueden emplearse: amoxicilina-clavulánico o las quinolonas (ofloxacino, ciprofloxacino).

En el caso que la lesión presente tejido necrótico (aspecto fétido) se recomienda asociar al tratamiento con quinolonas, clindamicina o metronidazol (8,90,91).

La duración del tratamiento antibiótico dependerá de la respuesta al tratamiento, la gravedad de la infección y del agente causal; normalmente, un período de 1 a 2 semanas es suficiente, salvo que aparezca celulitis o osteomielitis, casos en los que el tratamiento antibiótico debe prolongarse durante varios meses (90).

Si tras el tratamiento la úlcera no sigue una evolución satisfactoria, se sospecha la presencia de osteomielitis y/o celulitis o aparece gangrena, se derivará el enfermo al hospital (8,91).

XIX. DIABETES Y EMBARAZO

XIX.1. Generalidades

La DM constituye una de las anomalías metabólicas más frecuentes que ocurren en la gestación, presentándose (aproximadamente) en un 3% de los embarazos (14). Dentro de la diabetes durante la gestación, podemos encontrar dos situaciones bien diferenciadas: diabetes pregestacional y diabetes gestacional. La DM Pregestacional, es conocida previamente a la gestación, mientras que la DM Gestacional se diagnostica por primera vez durante el embarazo (13,14,63). Los cuadros de diabetes gestacional suponen el 80% de los casos de diabetes durante el embarazo (14).

Durante el embarazo normal se producen una serie de cambios metabólicos –fundamentalmente el aumento de la resistencia a la acción de la insulina– que condicionan una hiperinsulinemia compensadora, a pesar de la cual los niveles de glucemia postprandial aumentan de forma significativa a lo largo de la gestación (13,63). En el tercer trimestre de la gestación, se produce un descenso de la glucemia basal (en ayunas) como consecuencia del aumento en el consumo de glucosa por parte del tejido placentario y del feto (13,63).

En la DM pregestacional, pueden aparecer cuadros de cetoacidosis si no se ajusta la dosis de insulina conforme aumentan los requerimientos de insulina a lo largo del embarazo (13,14). La hiperglucemia materna produce hiperglucemia en el feto lo que acarrea la consiguiente hiperinsulinemia fetal que conducen a un crecimiento excesivo del feto (macrosomía), muerte fetal intrauterina, retraso en la maduración pulmonar e hipoglucemia neonatal (13,14,63,92). Asimismo, la incidencia de malfor-

maciones congénitas se ven aumentadas cuatro veces entre los nacidos de madres con DM pregestacional (14,63,92); de forma adicional, se discute la existencia de un mayor riesgo de desarrollar DM y obesidad entre los nacidos de madres cuya DM no fue adecuadamente controlada durante el embarazo (8).

En cuanto a los posibles riesgos del embarazo para la madre con DM pregestacional, se encuentran el empeoramiento de la retinopatía diabética, los cuadros de preeclampsia y de retraso del crecimiento fetal en mujeres con nefropatía e hipertensión arterial y la mayor mortalidad entre las embarazadas con cardiopatía isquémica (14,63).

La DM gestacional aparece en el 3-5% de las gestantes. Pueden distinguirse dos causas, así en el 80% de los casos parece deberse a una deficiente respuesta pancreática que es incapaz de compensar la resistencia fisiológica a la insulina que se da en el embarazo. En el 20% restante, parece producirse un aumento de la resistencia a la insulina, con respecto al embarazo normal, que no puede ser compensada por la respuesta pancreática (8).

En la DM Gestacional se ve aumentado el riesgo de macrosomía fetal, con los problemas obstétricos asociados (13,14). Las mujeres que experimentan DM Gestacional tienen –a corto, medio o largo plazo– un mayor riesgo de padecer DM (14).

Las mujeres con DM, en edad fértil, que deseen la gestación deberán ser controladas de forma intensiva, desde al menos 6 meses antes de la fecundación, con el objetivo de alcanzar un control metabólico óptimo (63). Se recomienda la utilización de un método anticonceptivo, que no debe suspenderse hasta conseguir dicho control óptimo; una vez alcanzado este grado de control de la DM, se mantendrá la anticoncepción durante 3-6 meses (8,63). Existen una serie de circunstancias que desaconsejan la gestación, como: un mal control metabólico o la existencia de retinopatía proliferativa, cardiopatía isquémica o nefropatía con deterioro de la función renal (8).

XIX.2. Detección, diagnóstico y tratamiento

Detección de la DM Gestacional

Se recomienda su realización, a las 24-28 semanas de gestación, en todas las embarazadas, excepto en las de bajo riesgo: edad < 25 años, sin obesidad ni antecedentes familiares de DM, y no pertenecientes a grupos

étnicos con alta prevalencia de diabetes. En aquellas mujeres que presenten un riesgo elevado (edad > 35 años, antecedentes previos de DM gestacional, obesidad, glucosuria, con familiares en primer grado con DM, antecedentes de alteraciones obstétricas) se recomienda su realización en la primera visita (63); repitiéndola a las 24-28 semanas y a las 32-36 semanas, siempre que previamente no se confirme el diagnóstico de DM gestacional (8,14).

La técnica más utilizada para este cribado selectivo es el test de O'Sullivan, en el que tras administrar 50 g de glucosa se determina la glucemia a la hora. Un valor ≥ 140 mg/dl en plasma venoso indica un mayor riesgo de desarrollo de DM Gestacional (8,14,63).

Diagnóstico

Se realiza en aquellas gestantes para las que el test de O'Sullivan fue positivo, para este fin se utiliza la prueba de Sobrecarga Oral con 100 g de glucosa, con la determinación de los niveles plasmáticos de glucosa basal y a la hora, las dos y a las tres horas de administrar la sobrecarga (8,14,63).

Tratamiento

Como ocurría con las otras formas de DM, el aspecto fundamental del tratamiento es la dieta (30-35 Kcal/kg de peso ideal/día) (13,63). Se dispone de algunos estudios que muestran que la incorporación de dietas en pacientes con diabetes gestacional conllevaría una reducción del peso de la madre, disminución en la frecuencia de macrosomía y una normalización de la glucemia (13,14); asimismo, muestran los efectos beneficiosos sobre el control de la glucemia derivados de la práctica de ejercicio físico controlado en estas pacientes (13).

Si tras iniciar el tratamiento dietético la glucemia basal es > de 105 mg/dl, y/o la glucemia postprandial (a las dos horas de la última comida) supera los 120 mg/dl, en dos o más ocasiones se iniciará tratamiento farmacológico (12,13,63,92).

Los antidiabéticos orales están contraindicados durante el embarazo ya que, al atravesar la barrera placentaria, pueden aumentar el hiperinsulinismo fetal lo que favorece el desarrollo de macrosomía fetal e hipoglucemia neonatal; además pueden ser teratógenos. El tratamiento de elección es la administración de insulina humana, ajustando la dosis administrada en función de los niveles de glucemia pre y postprandiales (13,63).

XX. CONCLUSIONES

- La DM es una enfermedad crónica que representa un problema de salud pública de enormes proporciones. En nuestro país, los estudios realizados indican una prevalencia de DM conocida de entre el 2,8-3,9%.
- Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación para la DM, junto a nuevos criterios para su detección y diagnóstico.
- Las actividades de educación sanitaria constituyen un aspecto esencial dentro del abordaje terapéutico de las personas con DM. Cada vez más, el manejo de la DM estará en manos del propio paciente, actuando los profesionales sanitarios como asesores y colaboradores de éste.
- Desde hace tiempo, se ha puesto de manifiesto la existencia de una asociación entre la aparición de complicaciones y los niveles elevados de glucemia. Cada vez se acumulan más evidencias que ponen de manifiesto los beneficios derivados de un control intensivo de la glucemia en los pacientes con DM.
- Dentro del tratamiento de la DM, se han propuesto los siguientes objetivos generales: eliminar los síntomas y promover una sensación de bienestar; prevenir las complicaciones agudas; prevenir, retrasar o minimizar las complicaciones neuropáticas y microvasculares y, reducir la morbi-mortalidad de las complicaciones macrovasculares.
- Los objetivos del tratamiento deben individualizarse en función de las características del paciente. Aunque alcanzar un estrecho control de la glucemia resulta un objetivo ideal para cualquier paciente, conseguirlo no siempre es posible.
- Para alcanzar el objetivo de mantener los niveles de glucemia lo más próximo posible a la normalidad, se requiere una participación activa y continuada del paciente, mediante el autocontrol de la glucemia y, cuando esté indicado, de la cetonuria.
- Dentro del tratamiento de la DM, se consideran tres pilares fundamentales: dieta, ejercicio físico y tratamiento farmacológico; siendo la

dieta –y la práctica de ejercicio físico– la base fundamental sobre la que se ajusta cualquier medida complementaria.

- Siempre que esté indicado, la selección del tratamiento farmacológico se realizará, principalmente, en función de la alteración metabólica subyacente, el estado funcional de la secreción de insulina, de las características del paciente y de los objetivos del tratamiento.
- Los pacientes con DM presentan un elevado riesgo de padecer complicaciones a largo plazo. Las complicaciones crónicas pueden ser de carácter microvascular (oftalmopatía, nefropatía y neuropatía) o macrovascular: enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular y enfermedad vascular periférica.
- Aunque la duración e intensidad de la hiperglucemia constituyen factores de especial importancia, no son los únicos determinantes para la aparición de complicaciones crónicas. La concurrencia de otros factores de riesgo, como hipertensión arterial o dislipemia, pueden tener gran importancia en su desarrollo; de ahí, la importancia de un adecuado control de los mismos.
- La DM constituye una de las anomalías metabólicas más frecuentes que ocurren durante el embarazo, recomendándose la detección de la DM Gestacional en todas aquellas embarazadas que presenten factores de riesgo.

XXI. BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti KG et al. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539-53.
2. Foster DW. Diabetes mellitus. En: Fauci AS et al, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 14ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 1998. p. 2341-65.
3. Goday A et al. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin* 1994; 102: 306-15.
4. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. *Plan Andaluz de Salud 1999*.
5. Orozco D et al. Mortalidad por diabetes mellitus en España: análisis comparativo entre las provincias españolas en el período 1981-1986. *Aten Prim* 1995; 15(6): 349-56.
6. Clark CM et al. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332(18): 1210-7.

7. Cervený JD et al. Issues surrounding tight glycemic control in people with type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 896-905.
8. Sociedad Andaluza de Medicina de Familia y Comunitaria. Grupo de Trabajo sobre diabetes. Guía de Diabetes para Atención Primaria. www.cica.es/aliens/samfyc/
9. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 11183-7.
10. Wareham NJ et al. The changing classification and diagnosis of diabetes. *BMJ* 1998; 317: 359-60.
11. Hernández E et al. Nuevos criterios en la clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus (editorial). *Aten Prim* 1999; 23(3): 107-9.
12. American Academy of Family Physician. Diagnosis and management of type 2 diabetes (monograph) www.aafp.org/afp/monograph/199901/text.html
13. Sullivan BA et al. Gestational diabetes. *J Am Pharm Assoc* 1998; 38: 364-71.
14. Pasui K et al. Management of diabetes in pregnancy. *Am Fam Physician* 1997; 55: 2731-8.
15. Charbonnel B. A propos de la nouvelle classification et des nouveaux critères diagnostiques du diabète. *Press Med* 1999; 28(7): 354-7.
16. Harris I et al. Comparison of diabetes diagnostic categories in U.S. population according to 1997 American Diabetes Association and 1980-9185 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997; 20: 1859-62.
17. Banerji M et al. Insulin-sensitive and insulin resistant variants in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38: 784-92.
18. Eriksson J et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 321: 337-43.
19. Evans A et al. Benefits and risks of transfer from oral agents to insulin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 1999; 21(1): 7-22.
20. Institute for Clinical Evaluative Sciences. Clinical Practice Guidelines for the management of Diabetes Mellitus. www.ices.on.ca/docs/Fb5190.htm
21. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Diabetes Mellitus and exercise. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 1): S40-4.
22. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. National standards for diabetes self-management education programs and American Diabetes Association Review Criteria. www.diabetes.org/diabetescare/supplements/s114.htm
23. American Association of Clinical Endocrinologists. Clinical Practice Guidelines for the management of diabetes mellitus. www.aace.com/clin/guides/diabetes_guide.html
24. White JR et al. Diabetes Mellitus. EN: Herfindal ET et al, editors. *Textbook of Therapeutics: Drug and Disease Management*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p. 357-86.
25. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. www.diabetes.org/diabetescare/suplement199/S27.htm
26. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in NIDDM. *N Engl J Med* 1993; 329: 97-86.
27. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. I. Design, methods and baseline results. *Diabetes* 1970; 19: 747-72.
28. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19: 789-830.
29. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. V. Evaluation of phenformin therapy. *Diabetes* 1975; 24(Suppl 1): 65-184.
30. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII. Evaluation of insulin therapy: final report. *Diabetes* 1982; 31(Suppl 5): 1-81.
31. Ohkubo Y et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.
32. UK Prospective Diabetes Study 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: 837-53.
33. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854-65.
34. Traitement des diabétiques de type 2 (non insulino-dépendants). *Rev Prescr* 1999; 19(196): 448-56.
35. Turner R et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9 year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124(1 part 2): 136-45.
36. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 1996. The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. www.diabetes.org/diabetescare/supplement/s54.htm
37. Dagogo-Jack S et al. Pathophysiology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions. *Arch Intern Med* 1997; 157(16): 1802-17.
38. Alberti KGM et al. A desktop guide for the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): an update. *Diabetes Med* 1994; 11: 899-909.
39. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 1999. Test of glycemia in diabetes. www.diabetes.org/diabetescare/supplement199/S37.htm
40. Patel A. *Diabetes Focus*. Pharmaceutical Press. London, 1999.
41. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendation 1996. Urine glucose and ketone determinations. www.diabetes.org/diabetescare/supplement/S35.htm
42. Clua JL et al. Evaluación de la efectividad en el autocontrol metabólico mediante la dispensación directa de tiras diagnósticas a los diabéticos tipo 2. *Aten Primaria* 1998; 21: 193-8.
43. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendation 1996. Self-monitoring of blood glucose. www.diabetes.org/diabetescare/supplement/S62.htm
44. Green-Hernandez C. *Diabetes Mellitus*. EN: Primary Care, JK Singleton et al (eds.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. p. 195-223.
45. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary: Number 37 (March 1999)*. London: The Association and the Society, 1999. p. 301-14.
46. Price MJ et al. *Endocrine disorders: diabetes mellitus*. EN: *Pharmacotherapeutics: a primary care clinical guide*. Youngkin EQ et al. (eds.). Stamford: Appleton & Lange, 1999. p. 709-30.
47. Scheen AJ et al. Oral antidiabetic agents. A guide to selection. *Drugs* 1998; 55(2): 225-36.
48. Bressler R et al. Pharmacological regulation of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157: 836-48.
49. BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 1999 junio.

50. Papel de la acarbose en el tratamiento de la diabetes. Bol Ter Andal 1996; 12: 3-4.
51. Miglitol. Ficha Noved Ter 1999; nº 3.
52. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1998. Insulin administration. www.diabetes.org/diabetescare/supplement198/S72.htm
53. Skyler JS. Insulin therapy in type II diabetes. Postgrad Med 1997; 101: 85-96
54. Davidson MB et al. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Am J Med 1997; 102: 99-100.
55. Fontbonne A et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. Diabetes Care 1996; 19: 920-6.
56. American Diabetes Association. Consensus Statement: The pharmacologic treatment of hyperglycemia in NIDDM. Diabetes Care 1995; 18: 1510-8.
57. Campbell IW. Metformin and the sulphonylureas; the comparative risk. Horm Metab Res; 15(Suppl.): 105-11.
58. Scheen AJ et al. Antihyperglycaemic agents: drug interactions of clinical importance. Drug Saf 1995; 12: 32-45.
59. Hermann LS. Biguanides and sulfonylureas as combination therapy in NIDDM. Diabetes Care 1990; 13(Suppl 3): 37-41.
60. Holman RR et al. Glycaemic improvement over one year in a double-blind trial of acarbose in 1.946 NIDDM patients (abstract). Diabetologia 1996; 39(Suppl. 1): A44.
61. Chiasson JL et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial. Ann Intern Med 1994; 121: 928-35.
62. Johnson JL et al. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes: a metaanalysis of the randomized placebo-controlled trials. Arch Intern Med 1996; 156: 259-64.
63. Centers for Disease Control. The prevention and treatment of complications of diabetes mellitus: a guide for primary care practitioners. www.cdc.gov/diabetes/pubs/brn_tx2.htm
64. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1997: Diabetic Nephropathy. www.diabetes.org/diabetescare/supplement197/s24.htm
65. Sociedades Españolas de Diabetes, Endocrinología, Medicina Familiar y Comunitaria y Nefrología. Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. Aten Primaria 1998; 21: 471-6.
66. Cooper ME. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic neuropathy. Lancet 1998; 352: 213-9.
67. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 1996: Detection and management of lipid disorders in diabetes. www.diabetes.org/diabetescare/supplement/S96.htm
68. O'keefe JH et al. Improving the adverse cardiovascular prognosis of type 2 diabetes. Mayo Clin Proc 1999; 74: 171-80.
69. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 1996. Treatment of hypertension in diabetes. www.diabetes.org/diabetescare/supplement/s107.htm
70. Actualización del tratamiento de la hipertensión arterial en adultos. Bol Ter Andal Monogr 1998; 13.
71. Jonas M et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Am J Cardiol 1996; 77: 1273-7.
72. Antagonistas del calcio en prevención cardiovascular: un papel polémico. Bol Ter Andal 1997; 13: 10/II - 12.
73. American Diabetes Association. Position Statement: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care 1998; 21(Suppl.1): S36-S39.

74. González de Santos P et al. Dislipemia diabética: documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y la Sociedad Española de Diabetes. Med Integr 1998; 32: 251-9.
75. Haffner SM et al Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care 1998; 21(Suppl. 1): S36-S39.
76. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Diabetes Care 1997; 20: 614-20.
77. Sacks FM et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
78. Manninen V et al. Joint effect of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. Circulation 1999; 85: 37-45.
79. Tenkanen L et al. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil: experience from the Helsinki Heart Study. Circulation 1995; 92: 1779-85.
80. Tratamiento hipolipemiante en adultos. Bol Ter Andal Monogr 1998; 14.
81. American Diabetes Association. Position statement: Aspirin therapy in Diabetes. Diabetes Care 1998; 21(Suppl. 1): S45-6.
82. Yudkin JS. Which diabetes patients should be taking aspirin? BMJ 1995; 311:6412.
83. Hansson L et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
84. Aspirin / ACE inhibitors interaction? Pharm J 1995; 225: 491.
85. Emanuele NV et al. Diabetic neuropathy: therapies for peripheral and autonomic symptoms. Geriatrics 1997; 52: 40-9.
86. Sanssens J et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin: preliminary studies. N Engl J Med 1990; 322: 1028-31.
87. Tratamiento de la disfunción eréctil: ¿qué se puede hacer? Bol Ter Andal 1995; 11(5): 17-20.
88. Tomas P et al. Pie diabético. Aten Primaria 1996; 18: 533-4.
89. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 1999. Preventive foot care in people with diabetes. www.diabetes.org/diabetescare/supplement199/S54.htm
90. Birrer RB et al. Prevention and care of diabetic foot ulcers. Am Fam Physician 1996; 53: 601-11.
91. Caputo GM et al. Foot infections in patients with diabetes. Am Fam Physician 1997; 56: 195-202.
92. Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1998; 21(Suppl. 2): B91-B98.

***Agradecemos la colaboración en la revisión de esta monografía a:
Juan GARCÍA ARNÉS, Profesor asociado del Departamento de Farmacología.
Especialista en Endocrinología. Hospital Carlos Haya. Málaga.***

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	7	XII. EJERCICIO FÍSICO	39
II. EL SÍNDROME DIABÉTICO	8	XIII. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	40
II.1. Definición	8	XIV. ANTIDIABÉTICOS ORALES	42
II.2. Epidemiología	8	XIV.1. Sulfonilureas	43
II.3. Clasificación de la DM	10	XIV.2. Biguanidas	47
III. DIAGNÓSTICO	15	XIV.3. Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales	49
III.1. Criterios diagnósticos de DM	15	XV. INSULINA	49
III.2. Criterios diagnósticos de homeostasis alterada de la glucosa	15	XV.1. Criterios de insulinización	51
III.3. Razones para el cambio en los criterios diagnósticos	16	XV.2. Estrategias para la insulinización. Ajuste del tratamiento	52
III.4. Repercusión de los cambios propuestos	17	XVI. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DM2	55
IV. FISIOPATOLOGÍA	17	XVI.1. Selección del agente a utilizar (Monoterapia)	55
V. CRIBADO DE LA DIABETES	18	XVI.2. Combinación de fármacos	57
VI. EDUCACIÓN PARA LA SALUD	19	XVII. COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DM	60
VII. CONTROL DE LA GLUCEMIA	21	XVII.1. Hipoglucemia	60
VII.1. Control intensivo de la glucemia en DM1 ..	21	XVII.2. Hiperglucemias	62
VII.2. Control intensivo de la glucemia en DM2 ..	22	XVIII. COMPLICACIONES CRÓNICAS	66
VIII. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO	27	XVIII.1. Oftalmopatía diabética	66
IX. SEGUIMIENTOS DEL CONTROL DE LA GLUCEMIA	32	XVIII.2. Nefropatía diabética	68
IX.1. Autocontrol, (autoanálisis): glucemia, glucosuria y cetonuria	32	XVIII.3. Enfermedad cardiovascular	70
IX.2. Hemoglobina glucosilada	33	XVIII.4. Neuropatía	79
X. TRATAMIENTO	35	XVIII.5. Pie diabético	81
XI. DIETA	36	XIX. DIABETES Y EMBARAZO	83
		XIX.1. Generalidades	83
		XIX.2. Detección, diagnóstico y tratamiento	84
		XX. CONCLUSIONES	86
		XXI. BIBLIOGRAFÍA	87

RELACION DE MONOGRAFIAS EDITADAS

- 1 — Hipertensión arterial: tratamiento, 1988.
- 2 — Antiácidos y antiulcerosos, 1988.
- 3 — Especial farmacovigilancia, 1989.
- 4 — Medicamentos y lactancia, 1993.
- 5 — Prevención y tratamiento de la osteoporosis, 1994.
- 6 — Estupefacientes: prescripción y dispensación, 1994.
- 7 — Vasodilatadores periféricos, activadores cerebrales, agentes vasoactivos, 1995.
- 8 — Medicamentos y embarazo, 1995.
- 9 — Asma: Tratamiento, 1996.
- 10 — Aproximación al tratamiento farmacológico de los ancianos, 1996.
- 11 — Tratamiento de la tuberculosis en Atención Primaria, 1997.
- 12 — Tratamiento farmacológico de la infección por VIH, 1997.
- 13 — Actualización del tratamiento de la hipertensión arterial en adultos, 1998.
- 14 — Tratamiento hipolipemiente en adultos, 1998.
- 15 — Diabetes Mellitus tipo 2: tratamiento, 1999.

Bol Ter Andal Monogr
Depósito Legal: GR-507/1994
ISSN: 1130 - 5495

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José María Recalde Manrique. **SECRETARIO DE REDACCION:** Antonio Matas Hoces. **REDACCION CADIME:** Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique. **CONSEJO DE REDACCION:** Víctor Bolívar Gallano, Juan Ramón Castillo Ferrando, José Antonio Durán Quintana, Javier Galiana Martínez, Fernando Gamboa Antiñolo, Pablo García López, Rafael Angel Gil Rivas, Luisa Hidalgo Ardanáz, María Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, Francisco Martínez Romero, Antonio Peinado Álvarez, Julio Romero González, Manuel de la Rosa Fraile, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre. **DISEÑO GRÁFICO:** Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOMPOSICION: Portada, S.L. Granada.
IMPRESION: Copartgraf, S. Coop. And. Granada.

