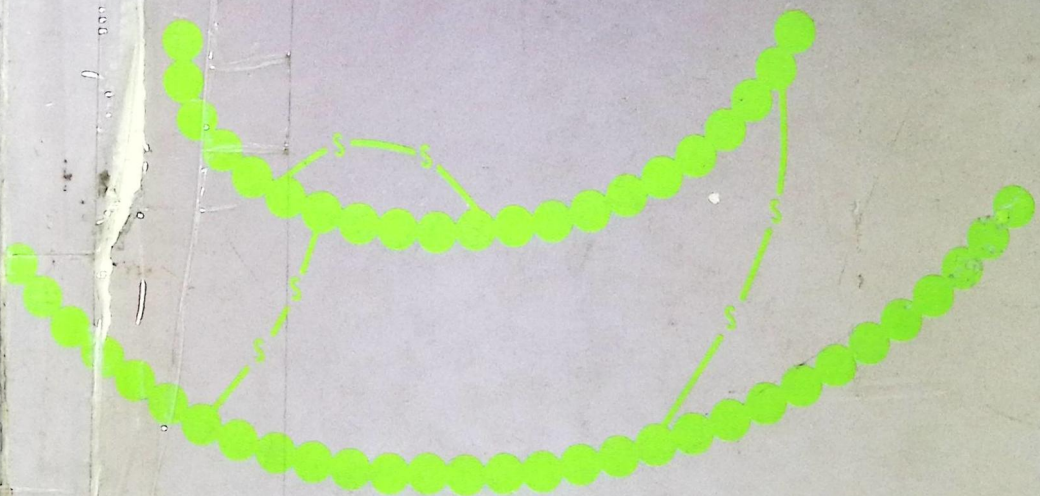
DIABETES MELLITUS



EDITOR
MANUEL GARCIA DE LOS RIOS A.

COEDITORES
JUAN CARLOS TAPIA G.
GLORIA LOPEZ S.
PILAR DURRUTY A.

DIABETES MELLITUS

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
Servicio
de
Bibliotecas
FACULTAD DE MEDICINA

DIABETES MELLITUS



UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
Servicio de Bibliotecas
FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
MATERIAL DESCARTADO
SISTEMA INTEGRADO DE BIBLIOTECAS

EDITOR

MANUEL GARCIA DE LOS RIOS ALVAREZ. FACP.

Profesor de Medicina. Servicio y Depto. de Medicina. Unidad de Diabetes.
Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
Miembro de Número de la Academia de Medicina del Instituto de Chile.

COEDITORES

JUAN CARLOS TAPIA GONZALEZ

Médico Diabetólogo. Servicio y Depto. de Medicina.
Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios.

GLORIA LOPEZ STEWART

Profesor Asistente de Medicina. Servicio y Depto. de Medicina.
Jefe Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios.
Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

PILAR DURRUTY ALFONSO

Bioquímico. M.Sc. Profesor Asistente de Medicina. Servicio y Depto.de Medicina.
Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
Profesor Facultad Ciencias Químicas. Universidad de Santiago de Chile.

SANTIAGO DE CHILE

1992

Dep. 17243

© 1992 "FUNDACION DE INVESTIGACION
Y PERFECCIONAMIENTO MEDICO"
Inscripción Registro Propiedad Intelectual:
N° 80.558

Diseño de Portada: Paola y Fabio Muzio
Impreso por Arancibia Hnos. y Cía. Ltda.
Reimpresión: Julio 1993

Pedidos a: Casilla 448 - 2, Correo 2
Santiago de Chile

En memoria del Prof. Dr. ISMAEL CANESSA IBARRA

Fundador de la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios.
Santiago, Chile.

COLABORADORES

Georgina Arias Díaz
Profesor Asistente de Medicina. Unidad de Endocrinología. Hospital Regional de Temuco. Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera.

Ema Baier Soissa
Médico Diabetólogo. Servicio y Depto. de Medicina. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Elena Carrasco Piña
Nutricionista. M.Sc. Profesor Asistente de Medicina. Servicio y Depto. de Medicina. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Patricio Davidoff Grass
M.Sc. Profesor Adjunto de Medicina. Servicio y Depto. de Medicina. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Rafael del Río De la Torre
Profesor de Medicina. Servicio y Depto. de Medicina. Unidad de Cardiología. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Juan Donoso Muñoz
Profesor de Medicina. Jefe Sección Endocrinología. Depto. de Medicina. Hospital Guillermo Grant Benavente. Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.

Pilar Durruty Alfonso
Bioquímico M.Sc. Profesor Asistente de Medicina. Servicio y Depto. de Medicina. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Profesor Facultad Ciencias Químicas. Universidad de Santiago de Chile.

Hernán García Valdés
Profesor Asistente de Medicina. Servicio y Depto. de Medicina. Unidad de Diabetes. Hosp. San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Manuel García de los Ríos Alvarez. FACP.
Profesor de Medicina. Servicio y Depto. de Medicina. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Miembro de Número de la Academia de Medicina del Instituto de Chile.

Juan Honeyman Mauro
Profesor de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Subdirector Depto. Especialidades. Hospital José Joaquín Aguirre. Profesor de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Chile.

Gladys Larenas Yáñez
Profesor Asociado de Medicina. Unidad de Endocrinología. Hospital Regional de Temuco. Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera.

Gloria López Stewart
Profesor Asistente de Medicina. Servicio y Depto. de Medicina. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Iris Mella Guerra
Profesor Asociado de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Sección de Endocrinología. Depto. de Medicina. Hospital José Joaquín Aguirre.

Carlos Miquel Bañados. FACP.
Profesor de Medicina. Servicio y Depto. de Medicina. Unidad de Cardiología. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Miembro de Número de la Academia de Medicina del Instituto de Chile.

Angélica Montecinos Latorre
Profesor Asociado de Medicina. Unidad de Endocrinología. Hospital Regional de Temuco. Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera.

Jorge Morales Barría
Profesor Asociado de Medicina. Depto. Medicina. Hospital Barros Luco-Trudeau. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Esteban Parrochia Beguin. FACP.
Profesor de Medicina. Jefe Servicio de Medicina. Hospital San Juan de Dios. Miembro de Número de la Academia de Medicina del Instituto de Chile. Profesor Emérito Universidad de La Frontera.

Gonzalo Saavedra Edwards
Profesor Asociado de Pediatría. Servicio Pediatría. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Néstor A. Serantes
Profesor Adjunto Consultor y Prof. de Nutrición. Universidad de Buenos Aires. República Argentina.

Juan Carlos Tapia González
Médico Diabetólogo. Unidad de Diabetes. Servicio y Depto. de Medicina. Hospital San Juan de Dios.

Odette Veit Arditi
Profesor de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Depto de Medicina. Clínica Las Condes.

Juan Verdaguer Tardella
Profesor de Oftalmología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Jefe Servicio de Oftalmología. Hospital José Joaquín Aguirre. Miembro de Número de la Academia de Medicina del Instituto de Chile.

Cecilia Verdugo Salgado
Profesor Asociado de Medicina. Sección Endocrinología. Depto. de Medicina. Hospital Guillermo Grant Benavente. Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.

Carlos Zavala Urzua
Médico Diabetólogo. Jefe Sección Nutrición y Diabetes. Hospital del Salvador. Depto Medicina. Clínica Las Condes.

Fotocopia
UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
Servicio de Bibliotecas
FACULTAD DE MEDICINA

INDICE

págs.

– PREFACIO
Dr. Esteban Parrochia B. 11

– PRÓLOGO
Dr. Manuel García de los Ríos A. 15

– 1. *Generalidades*
Dr. Manuel García de los Ríos A. 17

– 2. *Clasificación de la diabetes mellitus*
Dr. Manuel García de los Ríos A. 23

– 3. *Epidemiología de la diabetes mellitus*
Drs. Gloria López S. y Manuel García de los Ríos A. 29

– 4. *Etiopatogenia de la diabetes mellitus*
Drs. Pilar Durruty A. y Manuel García de los Ríos A. 41

– 5. *Bases bioquímicas y fisiopatológicas de la diabetes mellitus*
Drs. Pilar Durruty A. y Manuel García de los Ríos A. 56

– 6. *Clínica y diagnóstico de la diabetes mellitus*
Drs. Hernán García V. y Juan Carlos Tapia G. 71

– 7. *Laboratorio en la diabetes mellitus*
Dra. Pilar Durruty A. 79

– 8. *Tolerancia disminuida a la glucosa, diabetes mellitus y obesidad*
Dras. Pilar Durruty A. y Gloria López S. 94

– 9. *Tratamiento. Generalidades*
Dr. Juan Carlos Tapia G. 102

– 10. *Educación del paciente diabético*
Nutr. Elena Carrasco P. 109

– 11. *El rol de la dieta en el manejo de la diabetes*
Nutr. Elena Carrasco P. 119

– 12. *Uso clínico de la insulina*
Dra. Odette Veit A. 134

– 13. *Hipoglicemiantes orales*
Drs. Juan Carlos Tapia G., Ema Baier S. y Manuel García de los Ríos A. 154

– 14. *Autocontrol de la diabetes mellitus*
Drs. Pilar Durruty A. y Manuel García de los Ríos A. 166

– 15. *Hipoglicemia en el diabético*
Drs. Patricio Davidoff G. y Gloria López S. 178

– 16. *Cetoacidosis diabética grave*
Drs. Juan Carlos Tapia G. y Manuel García de los Ríos A. 191

págs.

– 17. *Coma hiperosmolar no cetósico*
Drs. Manuel García de los Ríos A. y Juan Carlos Tapia G. 203

– 18. *Infecciones en el diabético*
Drs. Manuel García de los Ríos A. y Ema Baier S. 209

– 19. *Complicaciones crónicas de la diabetes*
Drs. Hernán García V. y Manuel García de los Ríos A. 222

– 20. *Dislipidemias y diabetes mellitus*
Dr. Carlos Zavala U. 235

– 21. *Corazón y diabetes*
Drs. Rafael del Río De la Torre y Carlos Miquel B. 252

– 22. *Patología ocular del diabético*
Dr. Juan Verdaguer T. 261

– 23. *Nefropatía diabética*
Dr. Jorge Morales B. 272

– 24. *Hipertensión arterial y diabetes*
Dra. Gloria López S. 279

– 25. *Neuropatía diabética*
Drs. Cecilia Verdugo S. y Juan Donoso M. 291

– 26. *Diabetes y aparato digestivo*
Dr. Esteban Parrochia B. 304

– 27. *Pie diabético*
Dr. Juan Donoso M. 311

– 28. *Cirugía en el diabético*
Dras. Georgina Arias D., Gladys Larenas Y. y Angélica Montecinos L. .. 320

– 29. *Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus*
Dr. Juan Honeyman M. 326

– 30. *Diabetes en el niño*
Dra. Iris Mella G. 336

– 31. *Diabetes en el senescente*
Dr. Manuel García de los Ríos A. 351

– 32. *Diabetes y embarazo*
Dra. Gloria López S. 360

– 33. *El recién nacido hijo de madre diabética*
Dr. Gonzalo Saavedra E. 375

– 34. *Factores psicológicos y psicosociales del diabético*
Dr. Néstor A. Serantes 384

– 35. *Futuro de la diabetes insulinodependiente*
Dr. Manuel García de los Ríos A. 393

– 36. *Indice Alfabético de Materias* 405

PREFACIO

La Diabetes Mellitus es la enfermedad metabólica más importante y frecuente. Su trascendencia se debe a su variada morbilidad y a sus numerosas y serias repercusiones sistémicas, las que se han hecho cada vez más evidentes a medida que ha ido aumentando el promedio de vida de la población.

En nuestro medio, la diabetes afecta al 5,6% de la población general, constituyendo un verdadero problema de Salud Pública, ya que uno de cada 20 chilenos enfrenta el riesgo de presentar una diabetes y de sufrir algunas de sus eventuales complicaciones.

Encuestas realizadas en nuestro Servicio de Medicina del Hospital San Juan de Dios, revelan que la diabetes es directa o indirectamente responsable del 20% de las hospitalizaciones, las que son debidas a:

1. *Complicaciones metabólicas agudas,* tales como hipoglicemias, cetoacidosis graves o síndromes hiperosmolares, los que afortunadamente han disminuido su mortalidad en forma significativa en las últimas dos décadas.

2. *Complicaciones infecciosas agudas,* especialmente urinarias y respiratorias, que representan todavía una de las principales causas de muerte y que son favorecidas por las alteraciones inmunitarias propias de los diabéticos.

3. *Complicaciones crónicas de naturaleza degenerativa,* las que generalmente son detectadas tardíamente, en etapas irreversibles de su evolución. Entre ellas figuran la macro y microangiopatía y las neuropatías tanto periféricas como autonómicas, destacando por su frecuencia y gravedad la nefropatía diabética, una de las principales causas de insuficiencia renal crónica.

Además de las anteriores y de sus importantes repercusiones oftalmológicas (catarata, retinopatía y ceguera) y urológicas (vejiga neurogénica e impotencia), hay que destacar el papel trascendente de la diabetes como factor de riesgo en el desarrollo de ateromatosis coronaria, cerebral y de las arterias de las extremidades inferiores, con sus múltiples y graves consecuencias.

Previendo este adverso panorama, hace 38 años, junto con inaugurarse el actual Hospital San Juan de Dios, se creó en nuestro Servicio de Medicina un Departamento de Diabetes y Nutrición, independiente de Endocrinología, con la idea de darle la estructura y autonomía propios de un Centro capaz de asumir integralmente la atención ambulatoria y hospitalizada de los

diabéticos infantojuveniles y adultos, así como de las embarazadas. Para ello, el nuevo Departamento fue dotado de 18 camas, consultorio externo, laboratorio y apoyo oftalmológico, quirúrgico, angiológico y podológico, así como de un Centro de Enseñanza de alimentación, con cocina, comedor, sala de demostración y auditorio.

Pioneros en esta iniciativa fueron los Profesores Rodolfo Armas Cruz e Ismael Canessa, generosa y entusiastamente respaldados por la Sra. Helen Wessel de Lassen, quien aportó los recursos económicos necesarios para financiar la construcción y habilitación de esta Unidad docente asistencial.

La labor desarrollada por más de tres décadas por este Centro, único en su género en el país, ha sido inmensa, tanto en el plano asistencial como en el docente de pregrado, el formativo de postgrado y el de investigación. Ello traduce y refleja el esfuerzo, la creatividad y el entusiasmo de los Drs. Gloria López, Juan Carlos Tapia, Hernán García, Guillermo González, Pilar Durruty (B.Q.) y Elena Carrasco (Nutr.), encabezados primero por el Dr. Ismael Canessa y durante los últimos veinte años por el Dr. Manuel García de los Ríos, cuya capacidad y prestigio son ampliamente reconocidos no sólo en Chile, sino también en el ámbito internacional. Manuel García de los Ríos ha sido Presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Metabolismo, Presidente de la Asociación Latinoamericana de Diabetes y Chairman de la Región Centro y Sudamericana de la Federación Internacional de Diabetes.

Por años también formaron parte del equipo profesional del Departamento, aportándole su valiosa contribución personal, los Drs. Sergio Valiente, Iris Mella, Francisca Ruiz (B.Q.) y la Nutricionista Gabriela Bahamondes (Q.E.P.D.)

En el aspecto docente de postgrado, el Centro ha sido un semillero en el que se formaron numerosos especialistas nacionales, entre los que se cuentan los Drs. Juan Donoso (Concepción), Georgina Arias, Gladys Larenas y Angélica Montecinos (Temuco), Carmen Farías (Valparaíso), Mónica Zahr (Viña del Mar), Silvana Muñoz (Talca), Héctor Fernández (Antofagasta), Patricio Davidoff, Ema Baier, Jaime Díaz, Carmen Gloria Aylwin, María Rosa Hurtado, Mónica Weinberger y Edwin Schwartstein (Santiago).

Entre los extranjeros formados en nuestra Unidad, destacan los Drs. Carlos Arguedas y Julio Prado (Costa Rica); Javier Vicuña (Colombia); José Guevara, Alfredo Menoscal y Ricardo Mantilla (Ecuador). Lo anterior explica que nuestro Departamento haya sido designado Centro de Formación de la Asociación Latinoamericana de Diabetes para la Región Andina, lo que constituye un honor y un valioso reconocimiento.

Respecto a la labor de investigación diabetológica desarrollada por nuestro Centro, ésta ha sido muy vasta y se ha traducido en más de 150 trabajos científicos, en su mayoría originales, publicados en Chile y en el extranjero.

Por último, la labor de extensión también ha sido muy intensa, la que se ha llevado a efecto a través de innumerables Cursos y Jornadas, realizados

en todas las capitales de las Regiones y Provincias del país, así como de 80 artículos de puesta al día publicados en el Boletín del Hospital San Juan de Dios.

Esta multifacética labor, desarrollada a través de 38 años, no ha sido complementada en forma adecuada por un efectivo Programa de detección, tratamiento y control de los diabéticos en la comunidad, a nivel de atención primaria. Ello probablemente se deba a la magnitud del problema de Salud Pública que la diabetes representa, a la no asignación de recursos suficientes, lo que ha impedido la aplicación práctica de programas que están diseñados desde hace años y a la falta de una clara política nacional de salud frente a las enfermedades crónicas no transmisibles del adulto.

La presente obra es un verdadero compendio que pretende resumir la amplia experiencia acumulada a través del tiempo por el equipo humano multiprofesional de nuestro Centro, el que ya anteriormente ha colaborado en la redacción de varios textos nacionales y latinoamericanos, tanto de diabetología como de Medicina Interna. A ellos se han sumado distinguidos especialistas de otros Centros docentes asistenciales, quienes han aportado sus valiosas colaboraciones y de quienes estamos sinceramente reconocidos.

Prof. Dr. Esteban Parrochia B.
Presidente
Fundación de Investigación y
Perfeccionamiento Médico

Santiago, marzo de 1992.

PROLOGO

Es habitual que un libro, cualquiera sea su naturaleza, comience por un prólogo que, a modo de introducción, dé a conocer las razones que se tuvieron para escribirlo, los objetivos que se pretenden alcanzar y a quiénes va dirigido o, en otras palabras, quiénes serán sus posibles lectores.

No obstante tener por experiencia la certeza de que pocas personas leen el prólogo, lo escribimos como un tributo a la tradición. Pese a lo anotado y considerando que el tan empleado término prólogo viene del latín "pro" antes y "logo" discurso, nos gustaría que en esta oportunidad se leyera antes de consultar el libro, con el fin de conocer el espíritu con que fue escrito.

Desde hace largos años, diversas personas ligadas a la medicina y a su enseñanza, nos han expresado que dado el grado de madurez alcanzado por la diabetología chilena, era necesario contar con un texto nacional sobre la materia, que recopilara la experiencia acumulada en más de treinta y cinco años por la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios de Santiago. Nos habíamos resistido por mucho tiempo a estas sugerencias, aduciendo que existían excelentes libros en inglés, algunos traducidos al castellano y otros editados en España o Argentina, además de algunas puestas al día y diversas publicaciones en revistas nacionales que si bien no cubrían toda la disciplina, eran una buena ayuda para los interesados en el tema.

Después de una profunda reflexión, consideramos válidas las razones aducidas y, a fin de enriquecer al máximo su contenido, invitamos a colaborar en esta obra a reconocidos especialistas de otros prestigiosos Centros del país, que comparten nuestros mismos principios y filosofía frente a la diabetes y sus problemas.

Este texto no pretende ser el gran tratado de diabetes de carácter universal, ya que existen algunos muy buenos en la literatura médica norteamericana y europea, pero sí una puesta al día que abarque los principales temas referentes a esta afección, con un enfoque eminentemente clínico y que se base en la experiencia personal de los autores de cada capítulo. Sin embargo, también se tratan en forma adecuada y con la debida extensión algunos conceptos fundamentales, con el objeto de comprender a fondo ciertos aspectos de la diabetes y sus complicaciones, de tal modo que el libro no tenga únicamente el carácter de un manual. Se ha pretendido que el contenido no sólo traduzca un conocimiento médico actualizado, práctico y científico, sino que también sea de fácil comprensión para aquél que sin ser un especialista en la materia, necesite conocer y aplicar determinados aspectos de ella.

Este libro ha sido escrito para el alumno de medicina que desea profundizar sus conocimientos más allá de lo escuchado en clases; el becado, el médico joven, futuro especialista, y el generalista que se ve abocado a resolver, quizás en un lugar apartado y con escasos recursos, un problema diabetológico que no le es habitual. Si a cualquiera de los citados les resultara de utilidad como texto de estudio o consulta, nos sentiríamos ampliamente satisfechos y recompensados por el esfuerzo realizado.

Deseamos agradecer a diversas personas que generosamente nos apoyaron y estimularon a llevar a cabo la obra que hoy presentamos. Un reconocimiento muy especial a los autores de cada uno de los capítulos, por su eficiente y acabado trabajo; a la Sra. Ximena García de los Ríos, por su inestimable ayuda en la revisión y corrección del texto. Y a todos quienes, colaborando de una u otra forma, hicieron posible su realización.

Prof. Dr. Manuel García de los Ríos A.

PROLOGO A LA SEGUNDA IMPRESION

Al cumplirse exactamente un año de la presentación de este texto nos hemos visto en la necesidad de realizar esta reimpresión, por haberse agotado totalmente la primera edición. El éxito alcanzado ha colmado con creces las expectativas de los editores, que agradecen al cuerpo médico nacional y extranjero la acogida tan favorable que han brindado a este libro de diabetes.

La presente no es una segunda edición, sino que una reimpresión, puesto que sólo se han cambiado las fotografías de fondo de ojo del capítulo 22 "Patología ocular del diabético" por fotografías a color, lo que estamos ciertos mejorará la calidad y comprensión de tan importante tema.

Prof. Dr. MANUEL GARCÍA DE LOS RÍOS A.
EDITOR

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
Servicio de Bibliotecas
FACULTAD DE MEDICINA

1 GENERALIDADES

Dr. MANUEL GARCÍA DE LOS RÍOS A.

HISTORIA

El primer relato histórico en que se menciona la Diabetes Mellitus es el "Papiro de Ebers", descubierto en 1862 en Luxor, Egipto, en la Tumba de Tebes, y que lleva el nombre de su descubridor, el arqueólogo alemán George Ebers (1837-98). Este papiro, escrito alrededor de 1550 A.C., describe el síntoma poliuria y recomienda el uso de plantas medicinales para su desaparición, primer intento terapéutico de la enfermedad. Este inapreciable documento se encuentra en la Biblioteca de la Universidad de Leipzig.

Aparentemente se le prestó poco interés a esta afección en los siglos posteriores; la atención sólo se centró en su posible causa, que fue atribuida al riñón. El mismo Hipócrates (460-377 A.C.), a pesar de toda su sabiduría, ni siquiera la menciona en sus clásicas descripciones.

Fue Areteo de Capadocia (130-200 D.C.), helénico del Asia Menor, quien acuñó el término "Diabetes", palabra griega que significa "fluir a través de un sifón" e hizo también una extraordinaria y precisa descripción de su sintomatología: "La Diabetes es una afección extraña que funde la carne y las extremidades en la orina... Los pacientes nunca cesan de orinar... La vida es corta y dolorosa... Todos sufren de náuseas, inquietud y una sed quemante... y en un plazo no muy largo, expiran" (1). Lo que sin duda describió Areteo fue la expresión clínica de la diabetes insulinodependiente y su inevitable fin en coma cetoacidótico; situación que, aunque hoy parezca increíble, se mantuvo inalterable hasta 1921, año del descubrimiento de la insulina.

En la misma época, Galeno (131-201 D.C.), al decir de los historiadores, sólo vio dos pacientes diabéticos y pensó, al igual que Areteo, que se trataba de una enfermedad infrecuente del riñón en la cual éste era incapaz de retener agua; tal concepto no se modificó en los mil quinientos años siguientes.

Después de Areteo, la afección fue bien conocida en China e India. A este respecto, cabe citar parte del pensamiento del médico chino Sun Sseminao (600 D.C.): "Un verdadero médico busca primero la causa de la enfermedad y, habiéndola encontrado, trata de curarla primero con los alimentos. Cuando éstos fracasan, entonces prescribe medicamentos"; principio inamovible en el tratamiento de la diabetes no insulinodependiente, que lamentablemente muchos todavía olvidan. Además, en ese tiempo los textos médicos de la India describen la enfermedad en todos sus detalles: la influencia de la obesidad, la polidipsia y poliuria, el cuadro de cetosis y, por primera vez, señalan que la orina del diabético era dulce y pegajosa, por lo que la denominaron Diabetes "Madhumeha" que significa orina de miel. También reconocieron que era más frecuente en los sujetos ricos, por sus hábitos de comer y beber en forma excesiva.

No obstante, debieron transcurrir diez siglos para que Thomas Willis (1621-1675) llamara nuevamente la atención sobre el carácter dulce de la orina y diferenciara así la Diabetes mellitus de la Insipidus, identificándola como una entidad patológica definida. Sin embargo, no relacionó el sabor dulce con la presencia de azúcar. El mismo Willis recomendó las dietas extremadamente hipocalóricas de desnutrición, como medida terapéutica única.

Un siglo más tarde, Matthew Dobson (1745-84), demostró que el dulzor de la orina se debía a la existencia de azúcar y que también la sangre era dulce. Atribuyó el adelgazamiento de los enfermos a la pérdida de sustancias nutritivas por la orina, concepto al cual llegó por simples deducciones.

Hasta esa época de la historia, la medicina era una mezcla de observación clínica y pensamiento filosófico, centrada en las enseñanzas de Galeno, sin que se mencionara ni siquiera la palabra experimentación. No obstante, se puede decir que los aportes de Willis y Dobson marcaron un hito histórico, por lo que esa etapa se ha llamado el "período del diagnóstico" (2).

Pocos años después, John Rollo (1798) inició en forma empírica, pero controlada, el tratamiento dietético de la diabetes con regímenes pobres en hidra-

tos de carbono, continuando la línea establecida por Willis. Rollo rompió los conceptos galénicos, pero cometió el error de atribuir la diabetes a una disfunción gástrica. Los principios terapéuticos preconizados por él fueron seguidos prácticamente hasta el descubrimiento de la insulina. A mediados del siglo pasado, Bouchardat en Francia, Naunyn en Alemania, y muchos otros, con bases más científicas y estudios metabólicos, fueron modificando la dieta original de Rollo, haciéndola más adecuada y posible de cumplir.

A esas alturas de la historia, es interesante destacar que en 1824 se registró el primer embarazo en una madre diabética, mujer berlinesa de 22 años que desarrolló la enfermedad en el curso de su cuarto embarazo. Si bien la gestación terminó con la muerte del feto en el trabajo de parto, la madre salvó con vida y pudo ser dada de alta con una "dieta de carne". La extraordinaria descripción que hace del recién nacido, el partero (Dr. H. G. Bennewitz), merece ser citada: "en realidad el niño, de quien se podría haber pensado que en él se había engendrado Hércules, era tan robusto y saludable y de una talla tal, que pesaba 12 libras (5,4 Kg)..." (3). Historias clínicas como ésta, lamentablemente aún se suelen ver en nuestros días, en casos de diabetes gestacional que cursan sin diagnóstico ni tratamiento.

Una etapa trascendente en el conocimiento de la diabetes se debe al genial fisiólogo francés Claude Bernard (1815-78), con quien se inicia la era científica y experimental. Bernard descubrió los depósitos de glicógeno en el hígado y la importancia de este órgano en la regulación glicémica y fue el primero en usar la expresión "secreción interna", muchos años antes que Starling acuñara el término "hormona" (1905). Sus hallazgos lo llevaron erróneamente a suponer que la diabetes era causada por un trastorno funcional hepático. Pese a esa falsa hipótesis, intuyó el rol del páncreas en su génesis y trató infructuosamente de realizar la pancreatectomía total, que habría probado la relación causal con la diabetes. Además, provocó diabetes transitoria en animales no anestesiados, lesionando el piso del cuarto ventrículo, lo que para él probaba la influencia del sistema nervioso en la patogenia de la enfermedad (4).

Paul Langerhans (1847-1888), discípulo de Virchow, creador este último del concepto de patología celular, descubrió en 1869 los islotes que llevan su nombre y describió sus células al estudiar la histología del páncreas. Pese a ello, con gran honestidad, declaraba: "Admito francamente que no soy capaz de explicar la naturaleza y función de estas células". Estas investigaciones las realizó cuando tenía sólo 22 años de edad. Lamentablemente su inmortal obra no fue concluida por él en los aspectos funcionales, ya que murió de TBC pulmonar a los 40 años. Debieron pasar más de veinte años hasta que Hedon en 1892 y Laguessen en 1893 demostraran la función endocrina de los islotes de Langerhans en la homeostasis glucídica (1).

Según un punto de vista estrictamente clínico, es digno de recordar a Lancerau y Lapierre, discípulos de Claude Bernard, quiénes en 1879 describieron dos variedades de diabetes: la forma "magra" de origen pancreático y la "grasa" que supusieron de causa no pancreática. En gran medida, ellas corresponden a lo que hoy denominamos diabetes insulinodependiente y no insulinodependiente.

Dos médicos del grupo de Naunyn, el gran diabetólogo de Estrasburgo (Alemania), Minkowski y von Mering (1889), fueron los primeros en confirmar la relación causal entre el páncreas y la diabetes, al provocar diabetes experimental en el perro por pancreatectomía total. Más aún, realizaron con éxito autotrasplantes de segmentos de páncreas extraídos del animal y colocados en el tejido subcutáneo con circulación conservada. Se puede decir con propiedad, que Minkowski es el pionero de los trasplantes pancreáticos. Un hecho humano digno de destacarse es que todos los trabajos de este grupo fueron realizados por Minkowski, a solicitud de su colega von Mering, cuyo interés estaba en el metabolismo de las grasas. No obstante, en las publicaciones, Minkowski anotó a los autores en orden alfabético, razón por la cual su propio nombre apareció siempre en segundo lugar, hermosa enseñanza de desprendimiento científico que actualmente tiene escasos seguidores.

Pese a sus esfuerzos, Minkowski (1892) no pudo identificar el principio activo capaz de controlar el estado diabético de los animales (5), perdiendo la oportunidad de haber sido el real descubridor de la insulina. Sin embargo, este insigne investigador hizo otras contribuciones a la medicina, como el aislamiento del ácido ß-hidroxibutírico en la cetoacidosis diabética y el reconocimiento del aumento de tamaño de la hipófisis en pacientes acromegálicos.

La inspiración de dos canadienses, Banting (1891-1941) y Best (1899-1978), que trabajaban en

el laboratorio de fisiología del Prof. J. J. Macleod (Toronto), hizo posible el más trascendental avance en el campo de la diabetología moderna: el descubrimiento de la insulina el 30 de julio de 1921.

Frederick G. Banting, un cirujano ortopedista de 32 años, hábil en técnicas quirúrgicas, recibió una modesta ayuda del Prof. Macleod, en la forma de un pequeño laboratorio que podía usar durante algunas semanas a fines de 1920 y diez perros para sus trabajos experimentales. Banting cubrió el resto de los gastos con el producto de la venta de su viejo automóvil Ford. El gran aporte de Macleod a Banting fue recomendarle como ayudante al joven estudiante de Biología y Fisiología Charles H. Best, de sólo 22 años, quien fue determinante en las investigaciones realizadas con tanto esfuerzo y tan escasos recursos. Trabajaron arduamente viviendo en el mismo laboratorio durante meses y sirviéndoles de secretaria la novia de Best, quien después fuera su esposa, la bella joven Margaret Mahon (6).

El descubrimiento de la insulina no se debió al azar, fue una investigación científica y metódica, basada en los hallazgos de muchos otros, especialmente los de Minkowski. La obtención de un extracto de páncreas de vacuno en julio de 1921, capaz de mantener vivo por tiempo indefinido a un perro pancreatectomizado y muy poco tiempo después, el 11 de enero de 1922, también a Leonard Thompson, el primer joven diabético en recibir la hormona, constituye sin duda uno de los logros médicos universales más trascendentes. Corrobora lo aseverado, además, el hecho que la insulina sea la macromolécula más empleada en medicina.

Si se consideran los millones de seres humanos redimidos de la muerte gracias al descubrimiento de la insulina, existirá acuerdo en que no hay recompensa ni homenaje suficiente para hombres de esta categoría; ni siquiera el premio Nobel de Medicina con que fueron agraciados Banting y Macleod, y que el primero, en un gesto enaltecedor y reconocido por todo el mundo científico de la época, exigió compartir con Best.

Como tantas cosas en la vida, pocos triunfan y muchos quedan en el camino. Numerosos contemporáneos de Banting y Best estuvieron a punto de llegar a la meta y al éxito antes que ellos: Poulescu muy en particular, Zuelzer, Scott y Massaglia, entre otros.

Después del descubrimiento de la insulina, surgieron numerosas líneas de investigación que intentaban dilucidar los mecanismos íntimos de la diabetes. Entre estos investigadores destaca el nombre del argentino Bernardo Houssay, premio Nobel, quien demostró la relación entre la ántero hipófisis y la diabetes, al obtener la mejoría de la diabetes experimental con la hipofisectomía.

En años más cercanos, merecen mencionarse las contribuciones de Janbon y Loubatieres (1942), descubridores de las drogas hipoglicemiantes orales. Ellas no sólo constituyeron una nueva forma de tratar la diabetes no insulinodependiente, sino que también abrieron un amplio campo a la investigación de este tipo de diabetes y de los factores patogénicos implicados.

Entre los científicos que han aportado sus conocimientos en los últimos años, no se puede dejar de recordar en esta apretada síntesis a Sanger (1955), quién definió la secuencia aminoacídica de la insulina humana y a Zahn (1963), el primero en obtener la síntesis química de la hormona, en circunstancias que hasta entonces se consideraba imposible lograr la síntesis proteica. A ellos se debe agregar el nombre de Steiner, que identificó la existencia de la proinsulina y luego la preproinsulina (1967).

Si bien el progreso científico de la diabetes fue lento y tardó siglos, al igual que en el resto de la medicina, los últimos años han sido vertiginosos: radioinmunoanálisis de insulina y anticuerpos antiinsulina (Berson y Yallow), insulinas altamente purificadas, insulina humana e identificación del gen de la insulina que se localiza en el brazo corto del cromosoma 11, sólo por nombrar algunos de los logros más relevantes.

Los avances terapéuticos en otras líneas también han sido notables: trasplante renal, trasplante pancreático, fotocoagulación de la retinopatía proliferante, métodos de autocontrol que intentan la euglicemia y sistemas mecánicos de infusión continua. Con estas dos últimas medidas se pretende prevenir la microangiopatía y sus graves secuelas.

La investigación básica en su progreso incesante ha llevado a identificar algunos mecanismos etiopatogénicos de la diabetes insulinodependiente: antígenos HLA, fenómenos autoinmunes, anticuerpos antiislotes e infecciones virales. En la forma no insulinodependiente, se conoce la insulinorresistencia y su relación con la obesidad y se identifican los receptores insulínicos y sus alteraciones. Se está viviendo la era de la biología molecular, con la cual

se han abierto insospechados caminos ¿Qué nos deparará el futuro?

En esta extensa lista en la que muchos han quedado sin nombrar, sólo se ha pretendido dar a conocer el camino recorrido y rendir tributo a tantos hombres que con su esfuerzo lo han hecho posible. Siempre cuando se mencionan nombres se olvida el de muchos. A ellos se solicita el perdón de quien sólo ha intentado entregar una breve historia de esta multifacética enfermedad, llamada diabetes mellitus.

LA DIABETES MELLITUS EN SALUD PUBLICA Y EN CLINICA

Si bien en siglos pasados la diabetes parece haber sido de escasa frecuencia o más probablemente de bajo diagnóstico, en la actualidad los organismos nacionales e internacionales la reconocen como un problema real de Salud Pública, tanto por su alta prevalencia como por su creciente incidencia. En tal sentido, la Organización Panamericana de la Salud en 1984 llamaba a enfrentar esta situación diciendo: "... es necesario incorporar la diabetes a los planes generales de salud de los países, por las múltiples repercusiones médicas, sociales y económicas que tiene sobre la población" (7).

Más aún, en los últimos años se ha planteado la posibilidad de realizar prevención primaria de la diabetes mellitus no insulinodependiente, interviniendo sobre los factores de riesgo (8).

Se estima que en la actual población mundial de más de cinco mil millones de habitantes, existen entre cincuenta y cien millones de diabéticos y, lo que es aún más grave e inquietante, el 50% de ellos desconoce sufrir la enfermedad. Estos últimos seguramente desarrollarán en forma acelerada todo tipo de alteraciones crónicas e irreversibles e irán a engrosar las filas de los inválidos en edad productiva, con la consiguiente carga para sus familias y la sociedad.

La diabetes se presenta a cualquier edad, aumentando su frecuencia desde la infancia a la edad madura; en todas las razas, en las zonas urbanas y rurales y en los estratos socioeconómicos altos y bajos.

En el último decenio, gracias al desarrollo alcanzado con los métodos rápidos de glicemia en sangre capilar con cintas reactivas, resulta inexcusable no realizar campañas de pesquisa de la enfermedad en los grupos de alto riesgo. Especialmente hoy, en que existe consenso de que el tratamiento oportuno y óptimo, a niveles de euglicemia, puede prevenir o por lo menos postergar y minimizar la aparición del daño vascular crónico.

Lo señalado exige adecuar las políticas de salud a los canales de atención primaria de amplia cobertura y real eficacia, tal como ya lo están haciendo los países industrializados (9). Estos programas deben ponerse en práctica lo antes posible en nuestro medio, ya que la actual cobertura en el mejor de los casos, no sobrepasa el 15% (10).

Encontrándonos a las puertas del siglo XXI, no hay duda de que al lograr el control de las enfermedades infecciosas, incluido el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, los grandes males que sufrirán las próximas generaciones serán las enfermedades crónicas y degenerativas, es decir, la diabetes, el cáncer, la ateroesclerosis y sus secuelas. Esto constituye sin duda una tarea de gigantescas proporciones, cuya solución debe planificarse sin más tardanza.

En el caso de la diabetes, ni siquiera se puede argumentar que su control y tratamiento sean de elevado costo. Basta pensar que en Latinoamérica el 90% corresponde a la forma no insulinodependiente, cuyo tratamiento básico es régimen dietético en la mitad de los casos y adición de drogas hipoglicemiantes orales, de escaso valor relativo, en la otra mitad. La principal arma terapéutica y la mejor inversión es sin duda la educación realizada a todo nivel: a los profesionales, al personal auxiliar, al enfermo, a su familia y a la comunidad. Es necesario que las autoridades de salud reconozcan que es menos oneroso para el Estado tratar a un diabético desde su diagnóstico, que mantenerlo con una pensión de invalidez a causa de la pérdida de la visión o la amputación de una pierna a los 50 años. Lo anterior sin considerar siquiera todos los aspectos humanos, personales y familiares involucrados en esta dramática situación.

Es responsabilidad conjunta del equipo de salud, de los médicos en sus distintos campos de acción, del salubrista, del epidemiólogo y del clínico, tomar conciencia de lo que significa que más del 5% de una población adulta padezca de una determinada afección; más aún si ésta es crónica e invalidante.

Probablemente alguien estimará que estas reflexiones se apartan de los márgenes clásicos de un texto médico, pero el haber sido testigo por más de treinta años del incesante progreso diabetológico

mundial y, por el contrario, del lento caminar local, mueven al autor a dejar testimonio de su pensamiento.

A fines del siglo pasado se repetía un aforismo: "el que sabe sífilis sabe medicina". Probablemente no es exagerado aplicarlo en la actualidad a la diabetes mellitus. Esta es una enfermedad metabólica, pero también endocrinológica, nutricional y sistémica. Aún no la conocemos en su esencia; se vislumbran sus causas, se sabe que no es una enfermedad sino un síndrome muy heterogéneo, cuyas formas tienen en común un hecho simple detectado por el laboratorio: la hiperglicemia. Esta alteración bioquímica es la punta del témpano, cuya enorme masa sumergida, constituida por diversos trastornos metabólicos, provocará los desastres a futuro, si no se logra la permanente normalización glicémica.

La retina es el más vulnerable de los órganos y sistemas comprometidos por la diabetes. Es así como después de cinco o diez años de iniciada la enfermedad, según los cuidados que se le haya dispensado, aparecen los primeros signos de su existencia en la retina. En la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios, se observan niños que con sólo cinco años de evolución de la enfermedad presentan microaneurismas en la retina. A los quince años de diabetes muy mal tratada, el 81% de los diabéticos no insulinodependientes desarrollan retinopatía de diverso grado de severidad y en el 16,5% de ellos es proliferante (11). Pese a los avances terapéuticos logrados con la fotocoagulación mediante rayos láser, se estima que los diabéticos tienen veinticinco veces más posibilidades de llegar a la ceguera que los no diabéticos. Por lo tanto, se hace imperativo diagnosticar precozmente el daño retinal y efectuar un seguimiento estricto para instaurar un tratamiento oportuno. El compromiso ocular no sólo se ubica en la retina, que es el más estudiado por su alta prevalencia y severas consecuencias, sino también se presenta la catarata juvenil diabética, la catarata senil y el glaucoma.

La complicación renal es la segunda más frecuente y la que mayor mortalidad provoca, particularmente en la diabetes insulinodependiente; uno de cada tres casos de este tipo de diabetes iniciada antes de los 30 años de edad, fallece de insuficiencia renal. El diagnóstico de nefropatía diabética se fundamenta en la aparición de proteinuria, tardío signo que presupone un largo período previo de trastornos funcionales renales y microalbuminuria. Se abren esperanzas futuras con la posibilidad de frenar esta etapa de microalbuminuria y modificar el curso evolutivo de la nefropatía. Si no es tratada la hipertensión arterial que acompaña al daño renal, se acelera la caída de su función y, por otra parte, se favorece el desarrollo de retinopatía diabética.

La neuropatía, que completa el cuadro de la triopatía diabética, se presenta en forma sintomática o asintomática en aproximadamente el 20% de los pacientes con más de diez años de evolución de la enfermedad. Esta polimorfa complicación se manifiesta tanto en su forma dolorosa periférica y autolimitada, pero prácticamente intratable, como también en sus secuelas con hipoestesia y anestesia distal, que favorece y es factor etiológico del pie diabético. La neuropatía visceral obliga al diabetólogo a tener conocimientos e interesarse en las patologías del sistema digestivo (gastroparesia y enteropatía), del sistema cardiovascular (miocardiopatía, hipotensión ortostática y coronariopatía) y del sistema urogenital (vejiga neurogénica e impotencia sexual). Prácticamente no hay órgano ni sistema respetado por la diabetes.

La macroangiopatía se expresa como ateroesclerosis en los más diversos territorios: cerebral, coronarias y extremidades inferiores. Los accidentes vasculares son causa de muerte en todo tipo de diabetes, aunque particularmente en la forma no insulinodependiente.

Mención aparte merecen las infecciones de variada localización, especialmente en el diabético crónicamente descompensado con alteraciones del sistema inmunitario. En los países en desarrollo y en los estratos bajos de la población son aún causa importante de mortalidad, siendo frecuentes: la sepsis, las neumonias, la pielonefritis, la TBC y la mucormicosis, por citar algunas. En nuestra área hospitalaria, todavía las infecciones son la primera causa de muerte entre los diabéticos hospitalizados, situación que corresponde a la era preinsulínica en los países industrializados. La diabetes pone al internista en contacto con la pediatría y la obstetricia, cuando se ve abocado a tratar a un niño diabético o a una embarazada diabética, etapas cruciales de la vida. También el diabetólogo hace medicina preventiva al pesquisar diabetes gestacional en una mujer obesa con antecedentes de macrosomía o al detectar a un sujeto con tolerancia disminuida a la glucosa.

Por todo lo anterior, la diabetes obliga a un conocimiento médico profundo, tanto clínico como

básico. ¿Cómo entender el tratamiento insulínico o la cetoacidosis sin saber bioquímica o fisiopatología? ¿Cómo mantenerse al día y conocer los avances etiopatogénicos de la diabetes sin estudiar inmunología?

La respuesta parece ser una sola, educación médica continuada.

DEFINICION

A través del tiempo y en la medida en que se han incorporado nuevos conocimientos, la diabetes ha sido definida de diversas maneras por los diferentes grupos de trabajo. Sin duda, ninguna definición que se adopte puede ser totalmente aceptada y ni siquiera plenamente válida, si se considera que aún se desconoce su verdadera etiología. Más difícil incluso resulta definir un cuadro patológico que, como se verá en el Capítulo de Clasificación, reúne una serie de entidades de variadas causas.

En su informe de 1980 (12), la Organización Mundial de la Salud presenta una definición, no modificada posteriormente, que es una verdadera descripción de algunos rasgos de la enfermedad, pero tiene el mérito de incorporar todas las clases de diabetes. Con el objeto de que se difunda lo más ampliamente posible y sea conocida por todos los interesados en el tema, se transcribe textualmente: "La diabetes mellitus es un estado de hiperglicemia crónica producido por numerosos factores ambientales y genéticos que generalmente actúan juntos. El principal regulador de la concentración de glucosa en la sangre es la insulina, hormona que sintetizan y segregan las células ß de los islotes de Langerhans del páncreas. La hiperglicemia y otros trastornos bioquímicos pueden deberse a la falta de producción de insulina o a factores de contrarregulación que se oponen a su acción. Este desequilibrio origina anormalidades en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos. Los principales efectos de la diabetes determinan varios signos y síntomas característicos: cetoacidosis, alteraciones patológicas progresivas en los vasos capilares del riñón y la retina, lesiones de los nervios periféricos y arteriosclerosis acelerada".

BIBLIOGRAFIA

1. Poulsen JE: Features of the History of Diabetology. Copenhagen: Munksgaard 1982
2. Papaspyros NS: The History of Diabetes Mellitus. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1964
3. Hadden DR, Hillebrand B: The first recorded case of diabetic pregnancy (letter). Diabetologia 1989; 32: 625
4. Pyke DA: Diabetes: The genetic connections. Diabetologia 1979; 17: 333-43
5. Luft R, Minkowski O: Discovery of the pancreatic origin of diabetes. Diabetologia 1989; 32: 399-401
6. Best CH: Nineteen hundred twenty one in Toronto. Diabetes 1972; 21: 385-395
7. Organización Panamericana de la Salud: Manual de normas técnicas y administrativas del Programa de Diabetes Mellitus. Serie Paltex Nº 2, 1984
8. Stern MP: Kelly West Lecture. Primary prevention of type II diabetes mellitus. Diabetes Care 1991; 14: 399-410
9. Jacques CHM, Jones RL, Houts P: Reported practice behaviors for medical care of patients with diabetes mellitus by primary care physicians in Pennsylvania. Diabetes Care 1991; 14: 712-717.
10. García de los Ríos M: Diabetes mellitus: Un problema de salud pública no enfrentado. Bol Hosp SJ de Dios 1988; 35: 1-3
11. Zahr M, García de los Ríos M, Mella I, Carrasco E: ¿Existe asociación entre retinopatía diabética y reacción clorpropamida-alcohol-rubor? Rev Méd Chile 1983; 111: 235-239.
12. Expert Committee on Diabetes Mellitus. WHO Technical Report Series Nº 646, 1980

2 CLASIFICACION DE LA DIABETES MELLITUS

Dr. Manuel García de los Ríos A.

El objetivo de clasificar las distintas enfermedades, es permitir una ordenación que, con una nomenclatura universal, califique a un individuo portador de una determinada patología, según el subtipo o variedad que le corresponda. En el caso de la diabetes mellitus, reconocida en la actualidad como un verdadero síndrome, todos los intentos de clasificación habían sido motivo de controversia y difícilmente aceptados por la mayoría.

Hasta hace una década, las clasificaciones se basaban fundamentalmente en la edad de comienzo de la enfermedad. Dicha arbitraria división hacía que los distintos grupos así ordenados fueran muy heterogéneos.

El progreso experimentado en los últimos años respecto al conocimiento de la enfermedad, ha permitido diferenciar dos grandes tipos de Diabetes: insulinodependiente (DMID) y no insulinodependiente (DMNID), los que constituyen la base de la actual clasificación, cuya orientación es etiopatogénica. Sin embargo, ésta dista de ser perfecta, porque junto a esas variedades fue necesario incorporar otras subclases, considerando sólo sus características clínicas o de laboratorio, tales como diabetes gestacional y disminución de la tolerancia a la glucosa.

El mérito de este ordenamiento es que ha sido aceptado por la medicina actual, desapareciendo así todas las otras clasificaciones empleadas por distintos grupos y que nada aportaban para uniformar los criterios.

La clasificación que aquí presentamos nace de las sugerencias formuladas en 1979 por el National Diabetes Data Group de EE.UU. (1), las que fueron aceptadas y hechas suyas por la Organización Mundial de la Salud en 1980 (2). Posteriormente en 1985, la misma OMS a través de un Grupo de Estudio sobre la enfermedad (3), realizó una revisión de la clasificación anterior, incorporando una nueva clase clínica, la diabetes relacionada con la desnutrición. Este nuevo orden ha sido recomendado por la OMS y su nomenclatura debe considerarse obligatoria en las publicaciones médicas contemporáneas, hasta que nuevos conocimientos obliguen a modificarla.

Los informes del Data Group y de la OMS han destacado una serie de condiciones que fueron consideradas requisitos para clasificar la diabetes, las que citaremos en forma resumida por la importancia que tienen para la correcta comprensión e interpretación de esta clasificación.

Las clases deben ser bien definidas y mutuamente excluyentes, de tal modo que un individuo en cualquier momento de su vida, pueda ser clasificado en una sola categoría, aunque a través del tiempo puedan variar sus características clínicas y sea necesario reclasificarlo.

La clasificación de un paciente sólo requiere de observaciones clínicas simples, de fácil obtención y de significancia biológica.

Las clases deben ser tan precisas como lo permitan los actuales conocimientos etiopatogénicos, a fin de que cada una contenga una población de diabéticos lo más homogénea posible.

La terminología empleada debe ser exacta y descriptiva de la expresión fenotípica.

La clasificación debe ser aceptable para la mayoría de los interesados y susceptible de ser modificada de acuerdo a los nuevos conocimientos que se vayan adquiriendo.

Con los requisitos señalados, se estableció la Clasificación OMS 1985, que cumple con los siguientes objetivos:

1. Adoptar criterios que sirvan de base común a nivel internacional para planificar y realizar investigación clínica en diabetes.

2. Uniformar conceptos para la recolección de datos epidemiológicos en relación a la etiología, historia natural e impacto de la diabetes y sus complicaciones en las diversas poblaciones.

3. Permitir que el clínico pueda catalogar a los pacientes con diferente grado de disminución de la tolerancia a la glucosa o que tengan factores de alto riesgo de desarrollar diabetes.

TABLA 1

CLASIFICACION DE LA DIABETES MELLITUS Y OTRAS CATEGORIAS DE DISMINUCION DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

A. CLASES CLINICAS
- **Diabetes mellitus**
- Diabetes insulinodependiente
- Diabetes no insulinodependiente
  - a. sin obesidad
  - b. con obesidad
- Diabetes relacionada con la desnutrición
- Otros tipos de diabetes relacionados con ciertos estados o síndromes:
  1. Enfermedad del páncreas.
  2. Enfermedad de etiología hormonal.
  3. Procesos provocados por medicamentos o agentes químicos.
  4. Anomalías de la insulina o de sus receptores.
  5. Ciertos síndromes genéticos.
  6. Otros procesos.
- **Disminución de la tolerancia a la glucosa**
  - a. sin obesidad
  - b. con obesidad
  - c. Asociada con ciertos estados o síndromes
- **Diabetes gestacional**

B. CLASES DE RIESGO ESTADISTICO
- Anormalidad previa de la tolerancia a la glucosa
- Anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa.

Basada en los requisitos y objetivos enunciados, la actual clasificación reconoce dos grandes Clases, la primera Clínica y la segunda de Riesgo Estadístico; a su vez, cada una de ellas se divide en subclases. Las Clases Clínicas incorporadas actualmente son tres: Diabetes mellitus, Disminución de la Tolerancia a la Glucosa y Diabetes Gestacional.

La subclase diabetes mellitus comprende cuatro tipos: insulinodependiente, no insulinodependiente, diabetes relacionada con la desnutrición y otros tipos de diabetes asociados con ciertos estados o síndromes.

Las Clases de Riesgo Estadístico incluyen a individuos no diabéticos, con tolerancia normal a la glucosa, pero considerados predispuestos a desarrollar la enfermedad. Existen dos subclases: Anormalidad previa de la tolerancia a la glucosa y Anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa (Tabla 1).

Para poder clasificar a un individuo en alguna de las categorías señaladas, el clínico requiere de antecedentes anamnésticos y algunos elementos del examen físico (4), los que anotamos a continuación:

Edad actual y al diagnóstico; existencia de síntomas y signos inequívocos de diabetes; presencia y grado de cetonuria y/o cetoacidosis; antecedentes de uso previo de insulina; historia de desnutrición en la infancia; antecedentes obstétricos y estado gestacional actual; grado de disminución de la tolerancia a la glucosa; existencia de enfermedades endocrinas asociadas; coexistencia de enfermedades genéticas; medicamentos que está recibiendo; Indice de Masa Corporal (Peso/Talla², kg/m²); historia previa de disminución de la tolerancia a la glucosa; y antecedentes de alto riesgo diabético.

TERMINOLOGIA

En los últimos años se ha empleado indistintamente, los términos Diabetes insulinodependiente o Tipo I y Diabetes no insulinodependiente o Tipo II, para referirse a las dos principales variedades de diabetes. El actual informe de la OMS recomienda eliminar las denominaciones Tipo I y II, ya que no son descriptivas y requieren para emplearse en propiedad, de estudios de laboratorio que no están al alcance de la mayoría de los centros (antígenos de histocompatibilidad, anticuerpos antiislotes, poblaciones linfocitarias, etc.). Por ello, se deberá usar exclusivamente las denominaciones de Diabetes Insulinodependiente y No Insulinodependiente, abandonándose los vocablos Tipo I y Tipo II, aunque pudieran considerarse sinónimos respectivos, dada su amplia utilización actual.

Nos referiremos ahora en particular a cada una de las subclases clínicas de diabetes mellitus.

DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE (DMID)

Antigua terminología: diabetes juvenil, diabetes cetopropensa, diabetes inestable o lábil.

Esta variedad tiene como rasgo fundamental su dependencia vital de la insulina exógena para mantener la vida. Se estima que en el mundo occidental la presenta entre un 10 a 15% del total de diabéticos.

Clínicamente se caracteriza por un comienzo brusco y agresivo, con síntomas clásicos que se manifiestan en días o semanas. Estos sujetos tienen tendencia a la cetoacidosis e inestabilidad metabólica; son insulinopénicos, situación que se manifiesta desde el comienzo y se acentúa en el curso de la enfermedad.

Durante su evolución desarrollan complicaciones microangiopáticas; la nefropatía diabética y la insuficiencia renal son una de las principales causas

de mortalidad. También pueden presentar compromiso macrovascular.

Esta subclase se observa especialmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, generalmente menores de 30 años, aunque también puede aparecer en edades más avanzadas, particularmente en adultos de tipo constitucional asténico.

En cuanto a su etiología, hay evidencias de su heterogeneidad y que cualquiera sea la edad en que se inicie, existe una susceptibilidad genética y factores desencadenantes ambientales o adquiridos. Se presenta con mayor frecuencia en individuos con determinados antígenos HLA (DR3 y DR4), respuesta autoinmunitaria anormal con anticuerpos antiislotes (ICA) positivos, los que pueden estar presentes meses o años antes que se desarrolle la disminución de la tolerancia a la glucosa o la diabetes franca. Entre los factores ambientales existen pruebas que determinados virus podrían actuar como elemento desencadenante.

DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE (DMNID)

Antigua terminología: diabetes adulto estable, diabetes de inicio en la madurez, diabetes cetorresistente.

Es la forma más frecuente de diabetes, corresponde a más del 80-85% de los diabéticos. Clínicamente es de comienzo insidioso, a veces asintomático y su diagnóstico se hace en muchas oportunidades mediante exámenes de pesquisa. Se observa generalmente en individuos mayores de 40 años, aunque también puede aparecer a edades más tempranas.

Los DMNID no dependen de la insulina exógena para sobrevivir, pero pueden necesitarla en forma temporal frente a infecciones u otras situaciones de *stress* y permanentemente, para corregir descompensaciones crónicas no controladas por otras medidas terapéuticas. Tienen poca tendencia a la cetoacidosis, pero la pueden manifestar frente a enfermedades intercurrentes graves.

Estos pacientes desarrollan en el curso evolutivo de la enfermedad daño crónico de tipo micro y macroangiopático, pero el compromiso macrovascular es más importante qué en los DMID.

Entre las complicaciones macrovasculares, se distinguen especialmente la coronariopatía, el accidente vascular cerebral y la ateroesclerosis obliterante de las extremidades inferiores, con una frecuencia dos a cinco veces superior a los individuos no diabéticos.

La subclase que nos ocupa es aún más heterogénea que la DMID. Los niveles de insulina sérica pueden ser moderadamente bajos, normales o altos, pero nunca insulinopénicos, como sucede en la DMID. Su etiología no está relacionada con ningún tipo de HLA conocido hasta ahora, fenómenos autoinmunes ni virus. Su base genética es más determinante que en la DMID, aunque su patrón hereditario no está aún bien establecido. Dado que el principal factor desencadenante es la obesidad, presente en el 60-80% de los casos, los autores la han dividido en dos subgrupos, obesos y no obesos. El límite de separación entre estos subgrupos se ha fijado según el Indice de Masa Corporal (IMC) en 27 Kg/m² para la mujer y 25 Kg/m² para el hombre, que corresponde en ambos casos al 120% del peso ideal. La baja de peso mejora en general la hiperglicemia y la disminución de la tolerancia a la glucosa.

En esta subclase se incluye una variedad especial constituida por pacientes jóvenes, menores de 25 años, que no requieren insulina para su tratamiento y que tienen herencia familiar diabética en un mínimo de tres generaciones. En la literatura se denominan con la sigla MODY (maturity onset diabetes in the young) y se observan con poca frecuencia; en nuestra casuística sólo representan el 0,46% del total de diabéticos atendidos en la Unidad (5).

DIABETES RELACIONADA CON LA DESNUTRICION

Antigua terminología: diabetes tropical, diabetes pancreática, síndrome pancreático endocrino, diabetes juvenil resistente a la cetosis, diabetes J y diabetes M.

Este tipo de diabetes ha sido incorporada a la nueva clasificación debido a la alta frecuencia con que se la diagnostica en los países en desarrollo de las zonas tropicales. Se observa en individuos jóvenes con antecedentes de carencia nutricional, que presentan un conjunto de síntomas, signos y características etiológicas y fisiopatológicas que no corresponden a la DMID ni a la DMNID. Actualmente se reconocen dos tipos: la diabetes pancreática fibrocalculosa y la diabetes pancreática por carencia proteica. Aunque para el autor, estas dos formas podrían ser variedades de un mismo cuadro, dada su similitud, las analizaremos en forma separada, siguiendo la recomendación de la OMS.

Diabetes pancreática fibrocalculosa. Esta variedad ha sido descrita en diversos países en desarrollo (Brasil, India, Indonesia, Costa Rica, República Dominicana, Uganda, Zaire, etc.).

Se caracteriza por iniciarse entre los 15 y 35 años de edad en individuos emaciados o severamente desnutridos, con una relación de 3 hombres por 1 mujer. Estos sujetos presentan crisis dolorosas abdominales recurrentes, hiperglicemia moderada a severa y elevados requerimientos insulínicos por insulinorresistencia con poca tendencia a la cetoacidosis. También puede existir síndrome de malabsorción, como consecuencia del compromiso del páncreas exocrino.

El diagnóstico se fundamenta en las características señaladas y se confirma por la demostración radiográfica de cálculos en los conductos pancreáticos, los que están presentes en el 75% de los casos. Microscópicamente existe fibrosis pancreática interlobular difusa y periductal, con sustitución progresiva de los acinos e islotes por tejido fibroso, sin reacción inflamatoria indicadora de pancreatitis. Dado que las células alfa y beta están igualmente afectadas, coexiste hipoinsulinemia e hipoglucagonemia, lo que explicaría la resistencia a la cetosis.

Etiológicamente se relaciona con dos factores: alto consumo de mandioca (yuca, tapioca, cassava) y bajo aporte proteico. La raíz de la mandioca contiene varios glucósidos cianogénicos; el más importante es la linamarina, que por hidrólisis libera ácido cianhídrico. El cianuro se detoxifica principalmente por conjugación con aminoácidos sulfurados, excretándose por la orina en forma de tiocianato. Los mayores niveles de ácido cianhídrico, sumado a la falta de aminoácidos azufrados por desnutrición proteica, producen acumulación del ácido en el páncreas, dañándolo directamente.

No obstante lo anotado, hay investigaciones que ponen en duda la patogenia de esta forma de diabetes y consideran que podría ser secundaria a una variedad de pancreatitis crónica que se presenta en los países tropicales (6).

En nuestro país no se ha detectado diabetes de este tipo, la que parece poco probable por no existir producción ni consumo de alimentos con alto contenido de glucósidos cianogénicos.

Diabetes pancreática por carencia proteica. Este subtipo se ha descrito en las mismas zonas y regiones que el anterior, habiéndose diagnosticado por primera vez en Jamaica (diabetes J) y Kenya (diabetes M).

Clínicamente se asemeja en todo a la diabetes pancreática fibrocalculosa, excepto por el hecho de que no hay antecedentes de crisis dolorosas abdominales recurrentes ni hallazgos radiográficos de calcificaciones pancreáticas intraductales. Tampoco se observa síndrome de malabsorción.

La proporción hombre/mujer es muy variable en los distintos países. De este modo, en Asia los hombres son afectados dos a tres veces más que las mujeres, mientras que en ciertos países africanos se presenta con igual frecuencia en ambos sexos.

El factor etiológico más probable sería un déficit proteico importante tipo kwashiorkor en los primeros años de vida. En la diabetes pancreática por carencia proteica y en el kwashiorkor se observa una respuesta insulínica menor y retardada a la sobre carga oral de glucosa, situación distinta al marasmo, en que esta respuesta es prácticamente normal.

Los hechos señalados hacen comprensible que en Chile no se observe esta forma de diabetes, dado que el kwashiorkor es excepcional.

OTROS TIPOS DE DIABETES RELACIONADOS CON CIERTOS ESTADOS O SINDROMES

Antigua terminología: Diabetes secundaria.

En esta subclase se agrupa una serie de entidades clínicas de muy diversa etiología, en la que coexiste la diabetes con la enfermedad que le dio origen.

Debido a la gran heterogeneidad de esta categoría, los individuos pueden presentar, según sea la causa, una disminución de la tolerancia a la glucosa o una diabetes con características de insulinodependiente o no insulinodependiente. Así por ejemplo, la diabetes post pancreatitis crónica es habitualmente insulinodependiente y se va tornando más inestable con el tiempo, en la medida que se compromete un mayor número de islotes. Por el contrario, las diabetes relacionadas con síndromes genéticos, generalmente presentan sólo una disminución de la tolerancia a la glucosa o bien, una diabetes no insulinodependiente.

Aunque esta categoría es de escasa frecuencia en el total de los diabéticos, es importante señalar que algunas de estas formas de diabetes son curables en la medida que lo sea la causa que le dio origen (síndrome de Cushing, feocromocitoma).

En consideración al enorme número de estados, síndromes o drogas, que están relacionados o pueden ser causa de estas diabetes, las anotamos en la Tabla 2. Debe establecerse que en la medida que se progrese en el conocimiento etiológico de la DMID y DMNID, las diabetes relacionadas con estos síndromes serán aún más numerosas.

TABLA 2

OTROS TIPOS DE DIABETES RELACIONADOS CON CIERTOS ESTADOS Y SINDROMES

Enfermedades del páncreas
- Pancreatitis crónica.
- Ausencia congénita de islotes pancreáticos
- Fibrosis quística
- Hemocromatosis
- Cáncer del páncreas
- Pancreatectomía

Enfermedades de etiología hormonal
- Feocromocitoma
- Aldosteronoma
- Deficiencia aislada de hormona del crecimiento
- Acromegalia
- Síndrome de Cushing

Procesos provocados por medicamentos o agentes químicos
- Diuréticos: diazoxide, furosemida, tiazidas
- Hormonas: glucocorticoides, hormona tiroídea
- Agentes psicoactivos: fenotiazinas
- Catecolaminas: epinefrina, isoproterenol
- Otros: isoniazida, alloxano, ácido nicotínico, danazol, etc.

Anomalías de la insulina o de sus receptores
- Lipodistrofia congénita
- Anticuerpos antirreceptor insulínico
- Acantosis nigricans

Ciertos síndromes genéticos
- Enfermedad de depósito de glicógeno Tipo I
- Ataxia telangectásica
- Distrofia mioclónica
- Síndrome lipoatrófico
- Atrofia óptica
- Distrofia muscular
- Ataxia de Friedreich
- Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
- Síndrome de Werner
- Síndromes de Down, Turner y Klinesfelter

DISMINUCION DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

Antigua terminología: diabetes química, oculta, subclínica, asintomática.

Esta denominación, que ya aparece en el Informe de la OMS 1980, corresponde a lo que en los últimos años hemos denominado intolerancia a la glucosa, término que reconocemos inadecuado debido a que se presta a confusiones y podría interpretarse como intolerancia digestiva a la glucosa. Esta categoría define a un estado intermedio anormal del metabolismo de los hidratos de carbono, que se encuentra entre la normalidad y la diabetes franca. Por ello, los individuos portadores de esta subclase son asintomáticos y su diagnóstico sólo se puede hacer con pruebas de sobrecarga a la glucosa, ya que presentan glicemias en ayunas normales.

Este estado puede representar también una etapa en la historia natural de la diabetes. Sin embargo, no todo individuo con disminución de la tolerancia a la glucosa va a desarrollar necesariamente una diabetes. En un estudio realizado por nosotros con un seguimiento de 15 años, el 12,1% regresó a la normalidad y el 31% se hizo diabético (7). En consecuencia, es lógico y conveniente no catalogar a estos sujetos de diabéticos, por las implicaciones médicas y psicológicas que ello involucra.

Es importante señalar que la disminución de la tolerancia a la glucosa se encuentra con elevada frecuencia en los obesos. En nuestra experiencia, el 33% de ellos tenían esta anormalidad; de ahí la importancia de pesquisar esta alteración en dichos sujetos. El control y tratamiento de la obesidad mejora esta situación.

En la mayoría de las poblaciones, este trastorno también está relacionado con el envejecimiento, la inactividad física prolongada y el uso de determinados medicamentos.

Se debe enfatizar que individuos portadores de disminución de la tolerancia a la glucosa tienen mayor riesgo de presentar enfermedades macrovasculares, especialmente cuando además tienen otros factores de riesgo, como hipertensión arterial y dislipidemias. En este sentido Maureen Harris (8) recomienda que en dichos sujetos se realice, de rutina, determinaciones de lípidos sanguíneos y se traten los casos de dislipidemia.

DIABETES GESTACIONAL

Esta categoría queda restringida sólo a mujeres que desarrollan o se les diagnostica una diabetes franca (hiperglicemia de ayunas) o una disminución de la tolerancia a la glucosa durante el embarazo. Por lo tanto, una diabética que antes de la gestación presentaba la enfermedad, queda excluida de este grupo.

La importancia de esta categoría reside en que aunque sólo se trata de una disminución de la tolerancia a la glucosa, estas mujeres presentan un mayor riesgo de morbimortalidad neonatal.

Las pacientes de esta subclase deben ser recalificadas después del parto, normalizando la mayoría de ellas, las pruebas de sobrecarga. No obstante, el 20-80% de estas personas desarrolla diabetes 5 a 10 años después del embarazo.

CLASES DE RIESGO ESTADISTICO

Estas clases no corresponden a diabetes propiamente tal, sino como su nombre lo indica, a individuos que tienen un mayor riesgo de presentarla en el futuro. Se han descrito dos subclases: Anormalidad Previa de la Tolerancia a la Glucosa y Anormalidad Potencial de la Tolerancia a la Glucosa.

ANORMALIDAD PREVIA DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

Antigua terminología: prediabetes, diabetes subclínica.

Esta categoría incluye sólo a individuos que en algún momento de su vida presentaron disminución de la tolerancia a la glucosa y que posteriormente normalizaron dichos exámenes.

A este grupo corresponden algunas diabetes gestacionales, ciertos diabéticos obesos que al bajar de peso normalizan su cuadro metabólico, e individuos que bajo condiciones de *stress* (infecciones, traumatismos, infarto del miocardio, etc.) experimentan hiperglicemias transitorias.

ANORMALIDAD POTENCIAL DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

Antigua terminología: prediabetes, diabetes potencial.

Esta subclase agrupa a sujetos que nunca han tenido hiperglicemia ni pruebas de tolerancia a la glucosa alteradas, pero que tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes manifiesta o disminución de la tolerancia a la glucosa.

Se incluyen aquí los siguientes individuos: portadores de anticuerpos antiislotes (+); gemelo monocigótico de un diabético; padres, hermanos e hijos de una persona diabética; y otros con marcados antecedentes familiares. Además, madres de hijos macrosómicos (sobre 4 kg al nacer) o con patologías obstétricas repetidas; sujetos obesos mayores de 40 años, especialmente con familiares diabéticos de primer grado; y finalmente, miembros de grupos raciales o étnicos con alta prevalencia de la enfermedad.

La Anormalidad Potencial de la Tolerancia a la Glucosa, no es un diagnóstico en sí, pero es una designación útil para investigaciones epidemiológicas.

COMENTARIO

El ordenamiento y terminología comentados han sido aceptados por la mayoría de los diabetólogos y su uso es hoy universal, lo que permite comparar investigaciones realizadas en distintos puntos del mundo.

Resulta en general fácil para el médico calificar a un determinado diabético en una de las clases anotadas, basándose en datos anamnésticos, producto de un buen interrogatorio. Sin embargo, existen algunos problemas con pacientes delgados o de peso normal que han iniciado la enfermedad entre los 30 y 40 años de edad, y que no se sabe en las primeras consultas si se van a comportar como DMID o DMNID. En nuestra opinión, esto sucede en no más del 5 a 10% de los casos. Algunos han considerado que se necesita una subclase intermedia para definir esta situación, la que el autor de este capítulo llama la "tierra de nadie". En todo caso, frente a una duda razonable, debe considerarse al paciente siempre como DMID, hasta que se pruebe lo contrario, dadas las connotaciones terapéuticas que ello involucra. El seguimiento y observación de cada individuo es el instrumento de mayor valor para una correcta y definitiva calificación.

BIBLIOGRAFIA

1. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-57
2. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report. Geneva. World Health Org 1980.
3. WHO Study Group: Diabetes Mellitus. Geneva. World Health Org 1985
4. Keen H. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. En: Krall LP. ed: World Book of Diabetes in Practice. Amsterdam-Oxford: Elsevier Science Publishers BV 1986; pp 8-15
5. Durruty P, Muñoz S, García de los Ríos M: Frecuencia de diabetes mellitus y secreción beta pancreática en hijos de pacientes MODY. Rev Méd Chile 1987; 115: 404-10
6. Mohan V, Chari S, Ramachandran A. y cols: Fibrocalculous pancreatic diabetes and obesity. Diabetes Res Clin Pract 1990; 8: 161-6
7. García H, Tapia JC, Vicuña J, García de los Ríos M: Intolerancia a la glucosa y Diabetes. Rev Méd Chile 1980; 108: 1125-9
8. Harris MI: Hypercholesterolemia in diabetes and glucose intolerance in the US population. Diabetes Care 1991; 14: 366-74

3 EPIDEMIOLOGIA DE LA DIABETES

Drs. Gloria López S. y Manuel García de los Ríos A.

La diabetes mellitus es una enfermedad universal y ampliamente distribuida en todo el mundo, que compromete en la actualidad a un número no inferior a 50 millones de personas. Un porcentaje importante, no precisado, padece la enfermedad sin que haya sido aún diagnosticada. Este solo hecho, por su magnitud, transforma esta afección en un problema de salud pública, como lo ha reconocido la OMS y OPS (1).

La elevada prevalencia e incidencia de la diabetes, con formas clínicas de presentación y distribución geográfica heterogéneas, la convierten en una entidad de alto interés para los epidemiólogos.

Las investigaciones epidemiológicas en el campo de la diabetes han traído importantes beneficios a ambas disciplinas, logrando llevar a la epidemiología desde su papel de "Cenicienta", como la describe Paul Zimmet en el prólogo del libro "Epidemiología de la Diabetes" de J. M. Ekoé (2), a uno protagónico. La epidemiología ha aportado información fundamental acerca de los posibles factores etiológicos de la diabetes y ha permitido conocer la magnitud del problema que plantea esta enfermedad e interesar y motivar a las autoridades de salud para poner en marcha planes y programas destinados a su tratamiento y control.

La epidemiología de la diabetes estudia los siguientes índices:

1. *Prevalencia*

Constituye el número de casos existentes de la enfermedad en una determinada población, habitualmente expresada por 100 habitantes. La comparación de las tasas de prevalencia permite apreciar las variaciones geográficas y étnicas de esta patología, y su asociación con otras características de la población.

2. *Incidencia*

Corresponde al número de casos nuevos que aparecen en una población en un período determinado de tiempo, generalmente un año. La incidencia se expresa por 100.000 habitantes y permite conocer la tendencia evolutiva de la enfermedad, identificar factores etiopatogénicos que expliquen sus variaciones y evaluar el efecto de las medidas preventivas.

3. *Mortalidad*

Indica el número de muertes por diabetes en una población y en un período de tiempo; también se expresa por 100.000 habitantes por año. Fue uno de los primeros índices epidemiológicos utilizados; no obstante, las investigaciones posteriores han demostrado que no determinan con exactitud la realidad del problema (3).

4. *Complicaciones crónicas de la diabetes*

El estudio epidemiológico de las complicaciones permite conocer el costo en salud de la enfermedad y la eficiencia de los programas de control y tratamiento.

A continuación revisaremos el estado actual del conocimiento de la prevalencia, incidencia y mortalidad de la diabetes mellitus, para las clases clínicas no insulinodependiente e insulinodependiente y, finalmente, la epidemiología de las complicaciones y la expectativa de vida.

DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE

PREVALENCIA

Al analizar los estudios de prevalencia y las diferencias encontradas, se deben considerar las limitaciones inherentes a este tipo de investigaciones:

a. Falta de un criterio diagnóstico único.

b. Metodología utilizada (glicemia en ayunas, post prandial o post carga de glucosa; glucosuria de 24 horas o post prandial, etc.), la que puede determinar un aumento de hasta 10 veces en la prevalencia encontrada. La OMS (1), luego de múltiples estu-

dios, concluyó que el método más recomendable es la glicemia 2 horas post carga de 75 g de glucosa.

c. Técnica de laboratorio empleada.

d. Distinto acceso a la atención médica, especialmente en zonas rurales de países en desarrollo, lo que contribuye a que en muchos casos no se diagnostique la enfermedad.

e. Característica de la muestra poblacional, tanto en número como en homogeneidad (edad, grado de obesidad, raza, actividad y otras).

La gran mayoría de los trabajos sobre prevalencia de la diabetes se refiere fundamentalmente a la DMNID, la que constituye el tipo más frecuente de la enfermedad en todo el mundo. A pesar de las limitaciones para comparar las distintas investigaciones, se estima que la prevalencia de la DMNID en países occidentales como Estados Unidos, Europa, Australia, Nueva Zelandia y otros, fluctúa entre 1% y 3%, cifra que se eleva a 5-10% en los individuos mayores de 40 años.

En la Tabla 1 se presentan las tasas de prevalencia de diabetes en algunos países de América. Se observa que existen variaciones importantes entre ellos, algunas de las cuales probablemente reflejan diferencias reales, mientras que otras son atribuibles a la distinta metodología utilizada.

TABLA 1

PREVALENCIA DE DIABETES
EN ALGUNOS PAISES DE AMERICA

País	*Prevalencia*	*Método*
Argentina	5,00	GPP y PTG
Brasil	2,70	GPP
Costa Rica	5,40	GPP y PTG
Cuba	3,80	GPP
Chile		
Población de Santiago	5. 30	GPP y PTG
Mapuches	0,98	GPP y PTG
EE.UU.		
Población general	6,90	PTG
Indios Pima	25,50	PTG
Guyana	2,04	G
Jamaica	2,30	G
México	4,50	GPP y PTG
Nicaragua	5,00	GPP y PTG
Trinidad Tobago	1,89	G
Uruguay	7,00	GPP y PTG
Venezuela	7,00	GPP y PTG

G = Glucosuria; GPP= Glicemia post prandial; PTG= Prueba de tolerancia a la glucosa.

Fuente: Adaptado de las estadísticas vitales de los países, informadas a OPS.

Prevalencia y factor étnico o racial

Los estudios chilenos que aparecen en la Tabla 1 revelan un 5,3% de diabetes en la población mayor de 20 años del Gran Santiago (4) y un 0,98% en sujetos de igual edad, mapuches de la IX Región (5). En EE.UU se presenta una situación inversa, es así como trabajos en población general comunican un 6,9% (2) y estudios en reservaciones indígenas (Pima) revelan tasas que alcanzan a 25,5% (6). En los esquimales se encontró sólo un 1,9% (7).

Estas notables diferencias destacan la importancia del factor genético, que sería determinante en las cifras extremas de prevalencia de algunos grupos étnicos. Los estudios realizados en los indios Pima refuerzan lo anterior, al demostrar que existe una clara correlación entre la prevalencia de diabetes y el porcentaje de sangre indígena que presentan estos individuos.

Prevalencia, edad y sexo

Todas las publicaciones coinciden en considerar la edad del sujeto como un factor determinante en la prevalencia de DMNID. De este modo, se trata de una enfermedad frecuente sobre los 40 años, común sobre los 60 y extremadamente frecuente sobre los 65 años. En Finlandia, utilizando los criterios diagnósticos de la OMS, se ha comunicado una prevalencia de 33% en ese último grupo etario (8). También el trabajo chileno de Mella y cols. (4) demostró

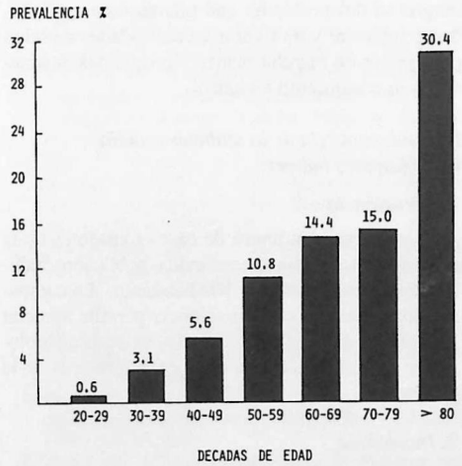


Figura 1. Prevalencia de diabetes por década de edad. 1.000 casos.

un aumento significativo de la frecuencia de diabetes por década de edad (Figura 1). La explicación de este hecho es multifactorial. Por una parte, existe un proceso sumatorio, en que a los diabéticos diagnosticados a edades menores se van agregando los casos nuevos y, por otro lado, influye de manera fundamental el mecanismo patogénico de la diabetes, el que determina que la enfermedad sea mucho más frecuente en los grupos de edad avanzada (9).

Algunos autores han comunicado una mayor prevalencia de DMNID en el sexo femenino. Sin embargo, este hecho no ha sido demostrado en forma consistente y las diferencias desaparecen cuando se realiza el ajuste de las cifras por índice de masa corporal, por cuanto las mujeres son significativamente más obesas que los hombres.

Prevalencia y peso corporal

El principal factor en la prevalencia de DMNID es la obesidad. Se puede afirmar que existe una correlación lineal entre peso corporal y frecuencia de diabetes, tanto es así que el sobrepeso es considerado un factor de riesgo de DMNID. En poblaciones bien nutridas, sólo una baja proporción de diabéticos no ha sido obeso en alguna etapa de su vida. La influencia de la obesidad parece aún más importante en grupos inmigrantes, en los cuales los cambios en el tipo de alimentación y la modificación de hábitos de vida, se asocian con índices elevados de masa corporal y altas tasas de diabetes.

Los trabajos más demostrativos en este sentido son los de West y Kalbfleish (10), quienes al estudiar poblaciones de diferentes países encontraron una marcada correlación entre la frecuencia de DMNID y el porcentaje de peso corporal. Se debe destacar que se trataba de grupos étnicos muy diversos, lo que permite aplicar este concepto de manera casi universal.

Resulta de interés la alta frecuencia de obesidad de los mapuches chilenos (42%), asociada a una baja prevalencia de diabetes (0,98%). Sin embargo, aun dentro de estas cifras reducidas, el factor obesidad es determinante, puesto que los mapuches obesos presentan cuatro veces más diabetes que sus pares de peso normal (1,87% vs 0,43%). También en los habitantes de Santiago, Chile, la diabetes es dos veces más frecuente en los obesos que en los sujetos normopeso de esta misma ciudad (10,9% vs 5,5%).

Prevalencia y características de la dieta

Con respecto a la aparición de la diabetes, se ha discutido mucho el papel que desempeña el aporte calórico de la dieta y el consumo de carbohidratos refinados. En cuanto a la ingesta calórica, hay evidencias de que la mortalidad por diabetes disminuye drásticamente en las poblaciones que sufren restricciones alimentarias, como ocurre en tiempos de guerra. Por el contrario, el aumento brusco del consumo calórico, como el que se produjo en Japón (11), se relaciona con un aumento de la prevalencia de la enfermedad. No obstante, los hechos no son concluyentes y no es posible establecer una relación causal, debido a las dificultades que presentan los estudios poblacionales sobre consumo de alimentos.

Tampoco se ha logrado demostrar en forma fehaciente la influencia de la ingesta de carbohidratos refinados en la prevalencia de DMNID. Algunos informes señalan una relación positiva, como el de Yudkin (12), quien encontró una gran asociación en 22 países; sin embargo, otros investigadores no han confirmado estos hallazgos (13).

Un posible factor vinculado con la prevalencia de diabetes, es el consumo de fibra dietaria. A este respecto, los datos son sólo indirectos, pues si bien las poblaciones con alta ingesta de fibra tienen efectivamente cifras bajas de prevalencia, ellas llevan estilos primitivos de vida y no es posible aislar los factores para determinar su importancia relativa.

Prevalencia, herencia y estudios familiares

Históricamente había llamado la atención que esta enfermedad se presentaba con mayor frecuencia en determinados grupos familiares. Posteriormente, la epidemiología demostró que la diabetes es significativamente más prevalente en sujetos con el antecedente de la enfermedad en familiares de primer grado. Estudios más profundos han permitido conocer mejor los mecanismos genéticos involucrados, los que se discuten en el Capítulo de Etiología.

Las investigaciones epidemiológicas y genéticas en gemelos homocigotos han significado un gran aporte al conocimiento de la etiología diferente de la DMNID y DMID. Los estudios de Pyke (14) demostraron la elevada concordancia, cercana al 100%, en el desarrollo de diabetes no insulinodependiente en el gemelo de un DMNID y la menor frecuencia, 50%, con que este hecho ocurría en el gemelo de un DMID. Numerosos estudios han confirmado estos hallazgos.

Los trabajos posteriores han establecido que la separación genética entre los dos tipos de diabetes no es tan neta y que existiría una importante sobreposición, ya que tanto en gemelos idénticos de DMNID como de DMID, el riesgo relativo de desarrollar una diabetes de tipo diferente a la de su par es significativamente mayor que en sujetos controles (15).

Este mismo tipo de estudios ha puesto en evidencia la heterogeneidad de la la DMNID. Tattersall (16) describió las características de un grupo especial de DMNID, los MODY, que corresponden a diabéticos de comienzo temprano, antes de los 25 años, que presentan herencia autosómica dominante, con un gran número de afectados en la misma familia, en contraste con el DMNID clásico de aparición tardía, en que el factor hereditario es menos preponderante y presenta polimorfismo.

Prevalencia y otros factores asociados

Actividad física. La DMNID se asocia con el sedentarismo y a su vez, la alteración metabólica mejora con el ejercicio físico sistemático. Hasta ahora existen pocos estudios epidemiológicos sobre el tema. En las Islas Fiji se encontró que la prevalencia de DMNID era el doble en el grupo de vida sedentaria, comparada con la población de actividad física intensa o moderada. Del mismo modo, un trabajo norteamericano demostró que las mujeres que en su vida estudiantil habían desarrollado programas deportivos, tenían menor prevalencia de DMNID que aquéllas que no practicaron deportes.

Nivel socioeconómico. Con respecto al nivel socioeconómico, los resultados son contradictorios. En los países desarrollados, se ha encontrado una mayor prevalencia en los estratos más bajos y de menor escolaridad. En algunos países pobres, como la India, se observó una frecuencia de diabetes más elevada en los niveles altos. En Chile no se encontraron diferencias después de efectuar el ajuste según el estado nutricional.

Distribución urbana o rural. Aunque la información no es coincidente, muchos estudios señalan una mayor prevalencia de DMNID en sectores urbanos. Esta situación podría explicarse por los distintos hábitos alimentarios y de actividad física del habitante rural; sin embargo, las diferencias no siempre desaparecen cuando se ajustan las cifras según el grado de obesidad.

Uso de fármacos. El deterioro de la tolerancia a la glucosa se ha relacionado con el consumo de algunas drogas, tales como: corticoides, anticonceptivos, diuréticos tiazídicos, betabloqueadores y otras. Desde el punto de vista epidemiológico, sólo tendrían importancia en el desarrollo de DMNID, por su uso en gran escala, los anticonceptivos orales y las tiazidas.

INCIDENCIA

Existen escasos estudios sobre incidencia de DMNID y la mayoría de la información sobre el tema se basa en cálculos indirectos o en comparaciones de cortes periódicos, donde el número de casos nuevos se obtiene por encuestas y no por exámenes de detección. Bennett (17), en 1976, estimó que la incidencia de DMNID en EE.UU era de 300 casos anuales por cada 100.000 habitantes, es decir, un 0,3%. Esta tasa explicaría el incremento de 50% observado en el número total de diabéticos de ese país, en el período 1966-1975.

El método más adecuado para determinar la incidencia de la DMNID, es la realización periódica de pruebas de tolerancia a la glucosa en una misma población, sistema caro y difícil de efectuar, lo que explica la escasa información existente. Una excepción lo constituye el estudio de seguimiento de los indios Pima desde 1966 hasta la actualidad, el que demuestra una incidencia anual de 2.650/100.000 (2,6%), la más alta del mundo (18). Esta cifra, calculada para el período total, ha experimentado un aumento progresivo durante los últimos 10 años.

Entre los indios Pima ocurre una situación muy especial, pues la incidencia de diabetes aumenta gradual y linealmente desde la infancia, hasta alcanzar un nivel máximo a los 40 años en el hombre y a los 50 en la mujer, para luego declinar lentamente.

Los estudios de incidencia por grupos de edad demuestran la importancia de este índice en el riesgo de desarrollar DMNID. En 1971, Falconer en Edimburgo (19) informó una incidencia creciente de diabetes con la edad, desde 0,3% a los 35 años hasta 2% a los 80 años de edad.

Un trabajo sueco publicado recientemente efectuó un seguimiento de 10 años a 1.860 individuos de sexo masculino, de edades comprendidas entre 47 y 53 años, en la ciudad de Uppsala. Se encontró que los factores predictivos del riesgo de desarrollar diabetes eran, en orden decreciente de importancia:

TABLA 2

TASAS DE MORTALIDAD POR 100. 000 HABITANTES EN AMERICA

			Edad y sexo			
			45 - 54 años		55 - 64 años	
	Año	Total	H	M	H	M
Argentina	1983	16,7	11,4	9,0	36,9	32,7
Canadá	1985	13,7	7,5	3,3	23,4	18,1
Colombia	1981	10,0	18,4	24,0	102,7	134,4
Costa Rica	1984	6,2	16,4	9,4	22,7	41,2
Cuba	1985	15,7	7,8	13,2	34,3	45,4
Chile	1988	9,6	10,0	8,3	46,9	31,3
EE.UU.	1985	15,5	9,8	7,9	26,4	25,8
México	1982	22,9	51,5	45,2	138,8	146,6
Puerto Rico	1985	33,3	33,0	18,5	54,5	78,6
Trinidad Tobago	1983	63,3	83,3	80,0	302,9	302,9
Venezuela	1983	12,4	27,0	20,1	67,0	67,0

Fuente: Estadísticas vitales de los países informadas a OPS/OMS.

glicemia elevada a los 60 minutos post carga de glucosa, insulina basal aumentada, respuesta insulínica disminuida, índice de masa corporal, alza de la presión sistólica y uso de drogas hipotensoras. No se encontró correlación con los otros valores de la curva ni con los niveles de lípidos plasmáticos (20).

En resumen, la DMNID es una enfermedad crónica, frecuente, de prevalencia variable e incidencia creciente, en cuya aparición influye, desde el punto de vista epidemiológico, factores genéticos y étnicos. Estos interactúan con otros de tipo ambiental como la obesidad, los hábitos de vida, el sedentarismo y el tipo de alimentación..

MORTALIDAD

Las tasas de mortalidad se obtienen de los certificados de defunción, lo que significa que los datos estadísticos de los fallecimientos presentan un subregistro importante, de magnitud variable y no predecible. El estudio que mejor refleja esta situación es el de Tokuhata y cols. (3), quienes demostraron en una revisión de 200.000 certificados de defunción, que la diabetes figuraba como causa de muerte en el 1,3%; luego de una investigación exhaustiva, comprobaron que en el 10% de los fallecimientos la diabetes había tenido un papel determinante.

A pesar de estas limitaciones, la mortalidad por diabetes ha experimentado un incremento a lo largo de los años. Es así como en EE.UU. constituye la séptima causa de muerte, en Chile la novena y en Argentina la octava.

La tasa de mortalidad por diabetes aumenta con la edad. Así, en Chile en 1983, la mortalidad para todas las edades fue de 11,5 x 100.000; 1,6 entre 35 y 44; 10,6 entre 45 y 54, para continuar en ascenso progresivo y y alcanzar a 173,6 x 100.000 sobre los 75 años de edad. También se ha observado una elevación de la mortalidad relativa por diabetes, concepto que corresponde a la proporción de muertes provocadas por esta enfermedad en relación al número total de fallecimientos.

En la Figura 2 se muestra la curva de mortalidad por diabetes en Chile. Se observa que entre los años

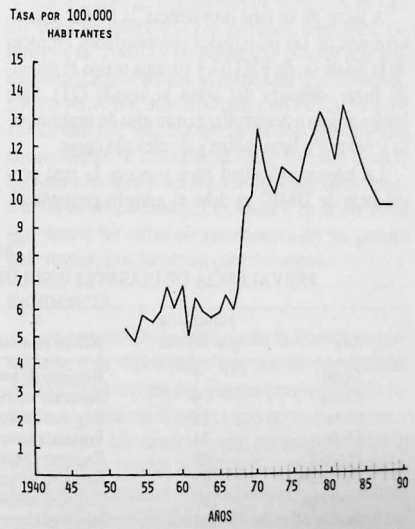


Figura 2. Mortalidad por diabetes mellitus, Chile 1952-1988 (Fuente: Análisis de defunciones SNS).

1965 y 1970 se produjo un ascenso significativo, para luego mantenerse en cifras relativamente estables, entre 10 y 13 x 100.000, hasta la actualidad. Esta tendencia a la estabilización también ha ocurrido en el resto del mundo.

En la Tabla 2 aparecen las tasas de mortalidad de algunos países de América, informadas a la OPS/OMS, en 1988. Chile se ubica en niveles intermedios, cercanos a los de Colombia, Venezuela, Cuba y Estados Unidos, superiores a los de Costa Rica, que tiene las tasas de mortalidad más bajas de América y muy inferiores a las de México, Puerto Rico y Trinidad Tobago, que presentan las cifras más elevadas.

La morbilidad y las causas específicas de muerte, además de las expectativas de vida del DMNID, se analizan en conjunto con la DMID.

DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE

PREVALENCIA

Como se ha señalado, la DMID es francamente menos frecuente que la DMNID, incluso en regiones con alta prevalencia de DMID, como son los países del norte de Europa. En general, puede decirse que sólo entre el 4 y 6% de todos los diabéticos corresponde a DMID.

A pesar de su baja prevalencia, la DMID constituye una de las principales enfermedades crónicas de la infancia; en EE.UU. y Europa ocupa el segundo lugar, después del asma bronquial (21). Este hecho obliga a desarrollar estrategias de seguimiento y control a largo plazo y de elevado costo.

La mayor dificultad para conocer la real prevalencia de DMID se debe al número pequeño de casos y a la ausencia de un sistema de confirmación o rebúsqueda. Además, en algunos países en desarrollo pueden existir errores en la clasificación de los pacientes, como es el caso de la falta de diagnóstico de individuos que fallecen en cetoacidosis. Finalmente, en muy pocos lugares se han establecido sistemas de registro de DMID que permitan identificar con certeza la ocurrencia de esta enfermedad.

En los últimos años, numerosos países han realizado esfuerzos para mejorar la información sobre DMID. Algunos de ellos, como Finlandia y Suecia, cuentan con registros nacionales desde hace más de 10 años. Otros, tienen registros en algunas zonas o sólo por períodos limitados de tiempo. La puesta en marcha de un sistema de información requiere del apoyo de las autoridades de salud y de una adecuada organización, con una red de notificación expedita, bajo la responsabilidad de personal adiestrado.

Desde las primeras publicaciones llamó la atención la elevada prevalencia de DMID en algunos países del norte de Europa y la baja frecuencia observada en los países asiáticos, como Japón o China. Tanto es así, que algunos epidemiólogos afirman que la prevalencia de DMID aumenta directamente con la distancia del Ecuador hasta el Polo Norte.

En la Tabla 3 aparece la prevalencia de DMID en algunos países. Finlandia presenta una prevalencia de 275 x 100.000 y, junto con EE.UU., Suecia y Noruega registran las tasas más altas. Por el contrario, Japón y China presentan las más bajas, 7 y 9 x 100.000, respectivamente. Chile ocupa un lugar intermedio, 24 x 100.000, semejante a Francia, 30 x 100.000, y mayor que Cuba, 14 x 100.000.

Esta amplia variación ha hecho plantear la existencia de factores genéticos o ambientales en la aparición de la enfermedad, lo que, junto al notable

TABLA 3
PREVALENCIA DE DIABETES INSULINODEPENDIENTE EN DIFERENTES PAISES

País	*Prevalencia por 100.000*	*Método de detección*	*Edad de la población estudiada (años)*
Japón	7	Registro de escuelas	7 - 15
China	9	Sistemas de vigilancia	10 - 15
Cuba	14	Registro nacional	0 - 15
Chile	24	Encuesta a escolares	5 - 19
Francia	30	Registro Central	0 - 19
Dinamarca	85	Registro hospitalario	0 - 14
Noruega	120	Registro hospitalario y datos Compañías Seguros	0 - 14
Suecia	148	Registro Central	0 - 14
EE.UU.	190	Registro escolar	5 - 17
Finlandia	275	Registro nacional	0 - 19

aumento de la prevalencia en los países escandinavos (100% en los últimos 10 años), han motivado el desarrollo de trabajos colaborativos internacionales, como el DIAMOND (22). Este proyecto cuenta con el apoyo de la OMS y agrupa a numerosos países con un sistema metodológico estandarizado.

El estudio realizado en nuestra Unidad por Carrasco y cols. (23) es pionero en su género en Latinoamérica y fue efectuado por el sistema de encuesta en la totalidad de la población escolar de Santiago, en edades comprendidas entre 5 y 19 años.

Prevalencia y edad de comienzo

Las tasas de prevalencia, que en los primeros años de vida son muy bajas, experimentan un ascenso progresivo hasta alcanzar un máximo entre los 11 y 14 años y luego descienden más o menos abruptamente, alrededor de los 18-20, llegando a un mínimo después de los 25. Existe escasa información acerca de la frecuencia de DMID sobre los 30 años de edad.

El estudio de Rochester (24), que abarcó un período de 10 años, encontró una prevalencia de 10 x 100.000 sujetos tratados con insulina, entre los 20 y 29 años, cifra que aumentaba progresivamente hasta alcanzar a 30 x 100.000 en el grupo de 70 años y más. Estos datos, si bien incluyen DMNID tratados con insulina por diferentes razones, permiten una visión indirecta de la magnitud del problema de la DMID de la edad adulta.

Prevalencia y sexo

Diversos estudios indican una prevalencia mayor en el sexo masculino (25, 26). No obstante, algunos observan diferencias por sexo, mientras otros informan de un predominio en las mujeres (27). En nuestra investigación (23), encontramos una prevalencia significativamente mayor en mujeres, la que se debió al elevado número de casos a los 11 años de edad.

El predominio en el sexo masculino se presenta de preferencia en los países nórdicos. Allí también describen un ascenso de la prevalencia en mujeres a edades tempranas, lo que atribuyen a la pubertad más precoz en las niñas. Otros autores (28) explican este hecho por una mayor frecuencia de haplotipos HLA asociados con DMID en los hombres y una mayor susceptibilidad de éstos a ciertos virus, como el de la poliomielitis y el Coxsackie B.

La diferencia a favor del sexo femenino podría interpretarse por la heterogeneidad que probablemente tenga la DMID. Es así como Bottazzo y cols. (29) encontraron que un subgrupo de DMID de franco predominio femenino y mayor edad de comienzo, presentaba en forma persistente títulos elevados de anticuerpos antiislote (ICA) y otros autoanticuerpos.

Prevalencia y factores genéticos

Desde hace mucho tiempo se conoce la mayor frecuencia con que aparece la DMID en familiares de primer grado de un diabético del mismo tipo. Existen estudios de seguimiento de hermanos, que demuestran que el riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta entre 11 y 17 veces con relación a la población general; sin embargo, alrededor del 85% de los casos de DMID no tiene un hermano afectado. Por otra parte, debe recordarse que en los familiares de estos pacientes, también hay un mayor riesgo de DMNID.

Los estudios epidemiológicos en gemelos homocigotos, a los cuales ya hicimos referencia, demuestran que la concordancia alcanza sólo al 50% en el caso de los DMID, hecho que indica claramente la existencia de factores ambientales, además de los genéticos, en la etiología de la DMID.

Los estudios de tipificación de antígenos de histocompatibilidad (HLA) en gemelos, hermanos, familiares de DMID y en población general han significado un gran aporte, al demostrar que ciertos tipos de HLA son más frecuentes en la DMID y en sus familiares, especialmente en los que después desarrollarán la enfermedad (30). Es muy posible que estos antígenos sean determinantes en las diferencias entre distintas poblaciones y en la similitud que tienen las cifras de prevalencia de los grupos que migran, con las de su país de origen.

INCIDENCIA

Los estudios de incidencia de la DMID presentan aún más dificultades que los de prevalencia, debido a que exigen un sistema permanente de registro y vigilancia continua que permita conocer y reconfirmar los casos nuevos, en un porcentaje lo más cercano posible al 100%. La información disponible indica que el comportamiento de la incidencia de DMID en los últimos 20 años ha sido disímil. Algunos países, como Finlandia, Noruega, Israel y Dinamarca, muestran una clara tendencia al au-

TABLA 4
INCIDENCIA DE DMID EN DIFERENTES PAISES

País	Período	Incidencia anual x 100.000
EE.UU.		
Allegheny County	1966-1985	
Raza blanca		5,8
Raza negra		0,8
Colorado	1978-1983	
No hispánicos		3,3
Hispánicos		0,7
Canadá		
Montreal	1971-1985	9,2
Chile		
Santiago	1986-1989	1,9
Reino Unido		
Leicestershire	1966-1981	0,3
Escocia	1976-1983	1,8
Austria	1979-1986	10,6
Noruega	1973-1982	9,3
Suecia	1978-1986	14,3
Finlandia	1966-1979	15,1

mento. En Pittsburg, EE.UU., y Montreal, Canadá, no se han observado variaciones de incidencia en este período. Esta información resulta más interesante si se considera que el aumento de la incidencia se ha descrito tanto en regiones de alta prevalencia (países nórdicos), como de bajos índices (Israel). No obstante, al evaluar estos resultados debe considerarse la posibilidad de que se trate de fallas metodológicas y no de diferencias reales.

En la Tabla 4 se presenta la incidencia de DMID en diferentes países. Nuestro trabajo (31), utilizó el sistema retrospectivo de búsqueda y confirmación a través de una fuente secundaria. Se registraron los casos nuevos de DMID en menores de 15 años ocurridos en la Región Metropolitana, entre el 1° de enero de 1986 y el 31 de diciembre de 1989; la tasa anual de incidencia alcanzó a 1,92 x 100.000.

A continuación analizamos algunos factores que se han asociado con las variaciones de incidencia.

Incidencia, edad y sexo

Los estudios de incidencia en relación a edad y sexo muestran una tendencia similar a la observada con la prevalencia, es decir, valores bajos entre las edades comprendidas de 0 a 4 años, incremento a partir de los 6, hasta alcanzar un máximo entre los 10 y 14, para descender a los 16 años y permanecer en cifras relativamente estables. En Dinamarca la incidencia máxima es cercana a 25 x 100.000. En la Región Metropolitana de Santiago, Chile, se encontró una curva bimodal de incidencia según edad, con alzas significativas a los 4 y 12 años. Los valores observados son bajos y las variaciones son menos manifiestas; la menor incidencia anual se registra en el grupo de 5 a 9 años, 1,63 x 100.000 para hombres y 1,99 x 100.000 para mujeres. Llama la atención que la incidencia mayor en hombres se encontró en el grupo de edad de 0 a 4 (1,80 x 100.000) y en el de 10 a 14 en las mujeres (2,47 x 100.000). Esta curva diferente según sexo sugiere la existencia de mecanismos patogénicos distintos. La incidencia por sexo también refleja lo señalado para prevalencia: la mayoría de los países tiene un predominio masculino y, los menos, incluido Chile, muestran tendencia a una incidencia superior en mujeres, aunque no significativa (2,15 vs 1,69).

Incidencia y estacionalidad

En 1926, Adams (32), informó sobre marcadas variaciones en la aparición de casos de DMID en los distintos meses del año, con un menor número en los meses de verano.

Posteriormente, Gamble, en el Reino Unido (33), describió una curva característica: alza de la incidencia en el invierno y descenso en el verano. Luego, aparecieron resultados similares en los países nórdicos. En nuestro grupo, Durruty y cols. (34) confirman por primera vez esa modalidad estacional de incidencia en el hemisferio sur, la que es ratificada por el reciente trabajo de Carrasco y cols. (31).

Incidencia e infecciones virales

La presentación estacional de la DMID y la observación epidemiológica de la aparición de un número importante de casos en períodos epidémicos de parotiditis y otras, hicieron plantear una posible relación patogénica entre esta variedad de diabetes y determinadas infecciones virales. Un caso aislado, pero muy demostrativo, es el de un niño que falleció en cetoacidosis poco después del diagnóstico y de cuyo páncreas con insulitis se aisló un virus Coxsackie B4, el que inoculado a la rata, provocó diabetes también con insulitis. Otros autores

han demostrado títulos elevados de anticuerpos antivirales en diabéticos de inicio reciente, especialmente contra Coxsackie B4. En Chile, Durruty y cols. (35) encontraron altas tasas, estadísticamente significativas, de anticuerpos Coxsackie B6 en DMID de diagnóstico precoz, comparados con los controles sanos.

Los estudios sobre este tema no han sido coincidentes. Un argumento en contra de la importancia de las infecciones virales es la marcada oscilación en la frecuencia anual de estos cuadros, versus la estabilidad de las cifras de incidencia de DMID. Además, no todos los autores han encontrado títulos elevados de anticuerpos antivirales en diabéticos de reciente diagnóstico.

Lo anterior permite plantear que, si bien los virus pueden tener un papel causal directo en algunos casos, en la gran mayoría de las DMID éstos ejercerían su acción de manera indirecta, a través del desencadenamiento del fenómeno autoinmune.

MORTALIDAD

Con el advenimiento de la insulina, la mortalidad por DMID experimentó un brusco descenso. No obstante, numerosos trabajos, entre los cuales se destacan los de la Clínica Joslin en EE.UU., demostraron en la década de 1960 que la mortalidad era 12 a 14 veces mayor que en la población general, situación que aumentaba drásticamente después de los 35 años de edad. En 1984, el grupo de Pittsburg (36) publicó un estudio de 30 años de seguimiento, el cual reveló que en todas las edades, los DMID tenían una letalidad significativamente mayor que los controles, con un aumento entre 2 y 30 veces, siendo comparativamente más elevada entre los 25 y 40 años de edad. En este trabajo la mortalidad fue más alta en las mujeres y en los individuos de raza negra. Si se compara la letalidad de comienzos de la década de 1950 con la de los últimos años se observa una importante reducción.

EPIDEMIOLOGIA DE LAS COMPLICACIONES

El paciente diabético está sometido, a lo largo de su vida, a un mayor riesgo de sufrir complicaciones derivadas directa o indirectamente de su enfermedad. Esto determina que la frecuencia de las hospitalizaciones sea el doble que en la población general, en todos los países, y que la duración de éstas sea más prolongada.

Una revisión realizada en el Hospital San Juan de Dios (37) demostró que el 15,9% de las camas del Servicio de Medicina estaban permanentemente ocupadas por diabéticos.

Durante los primeros años de enfermedad las hospitalizaciones son menos frecuentes y las causas predominantes son las complicaciones agudas, como cetoacidosis e infecciones. A pesar de que la mortalidad de la cetoacidosis en individuos jóvenes es baja, constituye la causa más importante de los pocos fallecimientos que se producen. En nuestra Unidad, la cetoacidosis fue responsable del 3,5% de los decesos ocurridos en 1978.

Nefropatía diabética

Esta complicación crónica de la diabetes es más frecuente en el DMID y representa la principal causa de muerte en la mayoría de las series. El porcentaje de fallecimientos por esta causa es más importante entre los 20 y 29 años de edad (50%). En los DMNID, la mortalidad por nefropatía diabética es bastante menor (12%).

La nefropatía aparece en general después de 10 años de enfermedad y aumenta en forma progresiva hasta alcanzar a un 30-35% entre los 20 y 25 años de evolución de la diabetes; luego disminuye notablemente.

En nuestros pacientes DMID se encontró que entre los 6 y 10 años de diabetes el 10% presenta nefropatía; entre 11 y 15, el 19%; entre 16 y 20 se mantiene el porcentaje afectado. A los 25 años, la cifra se estabiliza alrededor de 40%. En el grupo estudiado hubo una relación entre la frecuencia de nefropatía y el control metabólico.

La insuficiencia renal terminal por nefropatía diabética es también más frecuente en los DMID y constituye el 25% de los casos que ingresa a programas de diálisis o transplante. La mayoría de las estadísticas indica que la sobrevida después de iniciada la proteinuria clínica es de 6 a 8 años, lapso que se ha modificado favorablemente en los últimos años, gracias al mejor manejo terapéutico de la insuficiencia renal y de la hipertensión arterial.

Retinopatía diabética

La frecuencia de esta complicación es elevada y, de acuerdo con la literatura, comienza generalmente después de 5 años de evolución de la enfermedad. En los DMID controlados en nuestra Unidad, el 4% presenta retinopatía a los 5 años, el 12% a los 6-10

años, el 54% a los 11-15 años y el 90% después de los 20 años.

En los DMNID, la frecuencia de retinopatía es algo menor y alcanza a un 75% a los 20 años de evolución de la diabetes.

La retinopatía proliferante aparece después de 12-15 años de enfermedad, es más común en DMID y constituye la principal causa de deterioro de la visión en estos pacientes, así como en los DMNID lo es la maculopatía. La diabetes es una de las primeras causas de ceguera en el mundo.

A pesar de que la retinopatía no es causa de muerte, se la considera un factor de mal pronóstico vital, por su alta asociación con otras complicaciones que amenazan la vida.

No se han encontrado marcadores genéticos para la retinopatía.

Macroangiopatía

La macroangiopatía se manifiesta como cardiopatía coronaria, enfermedad vascular cerebral y arteriosclerosis obliterante de las extremidades inferiores. En los países desarrollados representa la principal causa de morbilidad y mortalidad en diabéticos y no diabéticos (38). En países como el nuestro, las patologías derivadas de la macroangiopatía ocupan el segundo lugar como causa de muerte, después de las infecciones.

La mayoría de los estudios coincide en señalar que la cardiopatía coronaria es 2-5 veces más frecuente en la DMNID que en la población general, diferencia que es mayor en el sexo femenino. Muchas veces el compromiso coronario ya está presente en el momento del diagnóstico de la diabetes.

La patología macro y microvascular resulta ser la causa más importante de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores en diabéticos. La incidencia anual de gangrena es 1 x 200; el 5% de los casos tiene lesiones crónicas de los pies. Diversos estudios confirman que los factores de riesgo más importantes para las amputaciones en diabéticos son la coexistencia de neuropatía periférica y arteriosclerosis obliterante, además de infecciones y falta de cuidado de los pies (39). La implementación de programas preventivos ha logrado una reducción notable de las amputaciones.

La hipertensión arterial es dos veces más frecuente en los diabéticos y es un factor adicional de riesgo, tanto para la enfermedad coronaria como para la patología microvascular.

Infecciones

Los diabéticos presentan cuadros infecciosos con significativa mayor frecuencia que la población general. Como se analiza en el Capítulo correspondiente, esta situación se debe fundamentalmente al descontrol metabólico. Se ha destacado, que en nuestro país la causa principal de muerte en los diabéticos son las infecciones graves, lo que refleja el bajo desarrollo de los programas de control.

EXPECTATIVA DE VIDA

A pesar de los avances en el tratamiento de la diabetes y de las patologías intercurrentes, la sobrevida de los diabéticos sigue siendo menor que en la población general, diferencia que es más notoria a edades tempranas. Sin embargo, la distancia entre la sobrevida de los diabéticos y la población general se ha acortado desde un 50% a fines de la década de 1960, a un 30% a fines de los años 1970.

Esta situación ha continuado mejorando en los países desarrollados, ya que se ha demostrado que el promedio de vida de los DMNID, en 1984, era de 70 años en los hombres y 75,5 años en las mujeres (36). También es necesario considerar que los índices generales de sobrevida se han elevado, por lo que un cálculo aproximado permite establecer una pérdida probable de 15 años de vida en la DMID y sólo de 5 a 6 años en la DMNID.

Un hecho muy demostrativo descrito por nosotros en un seguimiento de 1.000 diabéticos por 10 años (40), es la sobrevida similar a la población general de los diabéticos sin complicaciones y de los pacientes con buen control metabólico, en oposición a una sobrevida del 60% que presentan los mal controlados.

Debe destacarse el impacto médico-social que provoca la diabetes en el paciente y en su entorno social, por la elevada prevalencia de las complicaciones crónicas invalidantes. Los sistemas de salud deben proporcionar largos períodos de subsidios por enfermedad y los regímenes previsionales otorgar con frecuencia pensiones de invalidez. Sereday, en la provincia de Buenos Aires, Argentina (comunicación personal), encontró que la diabetes era la tercera causa de jubilación por incapacidad.

Las evidencias experimentales, clínicas y epidemiológicas indican que el tratamiento oportuno puede disminuir, retrasar o evitar muchas de esas

complicaciones y permitir a estos pacientes una mejor calidad de vida.

Estas y otras razones hacen indispensable una planificación y programación de la detección, el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes.

BIBLIOGRAFIA

1. Diabetes Mellitus: Informe Técnico. Ginebra: OMS 1985; pp 11
2. Zimmet P, Foreword: En: Ekoé JM. ed: Diabetes Mellitus. Aspects of the World-wide Epidemiology of Diabetes Mellitus and its Long-term Complications. New York: Elsevier Science Publishing Co Inc 1988
3. Tokuhata GK, Miller W, Digon E, Hartman T. Diabetes mellitus: An under-estimated public health problem. J Chron Dis 1975; 28: 23-35
4. Mella I, García de los Ríos M, Parker M, Covarrubias A: Prevalencia de diabetes en el Gran Santiago. Rev Méd Chile 1981; 109: 869-75
5. Larenas G, Arias G, Espinoza O, Charles M: Prevalencia de diabetes mellitus en una comunidad mapuche de la IX Región. Rev Méd Chile 1985; 113: 1121-5
6. Knowler WC, Bennett PH, Hamman RF, Miller H: Diabetes incidence and prevalence in Pima indians. A 19 fold greater incidence than in Rochester, Minnesota. Am J Epidemiol 1978; 108: 497-505
7. Bennett PH: Epidemiology of diabetes mellitus. En: Rifkin H, Porte D. eds: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. Theory and Practice. New York: Elsevier Science Publishing Co Inc 1990; pp 357-77
8. Tuomilehto J, Nissinen A, Kivela SL. y cols: Prevalence of diabetes mellitus in elderly men aged 64 to 84 years in eastern and western Finland. Diabetologia 1986; 29: 611-5
9. Mykkanen L, Laakso M, Uusitupa M, Pyorala K: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in elderly subjects and their association with obesity and family history of diabetes. Diabetes Care 1990; 13: 1099-105
10. West KW, Kalbfleish JM: Glucose tolerance, nutrition and diabetes in Uruguay, Venezuela, Malaysia and East Pakistan. Diabetes 1966; 15: 9-18
11. Oisio T: Recent annual changes in nutrition in Japan. En: Tsuji and Wada M. eds: Diabetes Mellitus in Asia. Amsterdam: Excerpta Medica 1970; pp. 234-42
12. Yudkin J: Dietary fat and dietary sugar in relation to ischemic heart disease and diabetes. Lancet 1964; i: 4-5
13. Keen H, Thomas BJ, Jarrett RJ, Fuller JH: Nutrient intake adiposity and diabetes. Br Med J 1979; 1: 655-8
14. Pyke DA: Diabetes. The genetic connections. Diabetologia 1979; 17: 333-49
15. Orchard TJ, Rosenbloom AL: Development of IDDM among relatives. Diabetes Care 1985; 8[Suppl 1]: 45-50
16. Tattersall RB, Fajans SS, Harbor A: A difference between inheritance of classical juvenile onset and maturity onset type diabetes of young people. Diabetes 1975; 24: 44-53
17. Bennett PH: Report of work groups on Epidemiology National Commission of Diabetes. US Department of Health, Education and Welfare. Publication NIH 1976; 3: 65-135
18. Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH: Diabetes incidence in Pima indians: Contribution of obesity and parental diabetes. Am J Epidemiol 1981; 113: 144-56
19. Falconer DS, Duncan LP, Smith CA: Statistical and genetical study of diabetes: Prevalence and morbidity. Ann Hum Genet 1971; 34: 347-57
20. Skarfors ET, Selinus KI, Lithell H: Risk factors of developing non insulin-dependent diabetes: a 10 year follow up of men in Uppsala. Br Med J 1991; 303: 755-60
21. Rewers M, Laporte R, King H, Tuomilehto J: Trends in the prevalence and incidence of diabetes: insulin-dependent diabetes in childhood. World Health Stat Q 1988; 41: 179-89
22. Laporte RE, Tuomilehto J, King H: WHO multinational project for childhood diabetes. Diabetes Care 1990; 13: 1062-8
23. Carrasco E, López G, Riesco V, García de los Ríos M. y cols: Prevalencia de diabetes mellitus insulinodependiente en escolares de la Región Metropolitana. Rev Méd Chile 1989; 117: 618-23
24. Melton JL, Palumbo PJ, Chu CP: Incidence of diabetes by clinical type. Diabetes Care 1983; 6: 75-86
25. Reunanen A, Akerblom HK, Kaar ML: Prevalence and ten year incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in children and adolescents. Acta Pediatr Scand 1982; 71: 893-99
26. Fleeger FM, Rogers K, Drash A. y cols: Age, sex and season onset of juvenile diabetes in different geographic areas. Pediatrics 1979; 63: 374-9
27. Kyllo CJ, Nuttall FQ: Prevalence of diabetes mellitus in school aged children in Minnesota. Diabetes 1978; 27: 57-60
28. Walker A, Cudworth AG: Type I (insulin-dependent) diabetic families. Role of genetic transmission. Diabetes 1980; 29: 1036-9
29. Bottazzo GF, Dean BM, Gorsuch AN. y cols: Complement fixing islet cell antibodies in type I diabetes: possible monitors of active beta cell damage. Lancet 1980; i: 668-72
30. Raum D, Awdeh Z, Yams EJ. y cols: Extended major histocompatibility complex haplotypes in type I diabetes mellitus. J Clin Invest 1984; 74: 499-554
31. Carrasco E, López G, García de los Ríos M. y cols: Incidencia de diabetes mellitus insulinodependiente en la Región Metropolitana. Rev Méd Chile 1991; 119: 709-14

32. Adams SF: Seasonal variation in the onset of acute diabetes. Age and sex factors in 1000 diabetic patients. Arch Int Med 1926; 37: 861-4
33. Gamble DR, Taylor KW: Seasonal incidence of diabetes mellitus. Br Med J 1969; 3: 631-33
34. Durruty P, Ruiz F, García de los Ríos M: Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile. Diabetologia 1979; 17: 357-60
35. Durruty P, García de los Ríos M, Vergara I, Vicenti M: Estudio de anticuerpos virales en diabetes juvenil. Rev Méd Chile 1977; 105: 879-84
36. Dorman JS, Laporte RE, Kuller KJ. y cols: The Pittsburg insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Morbidity and mortality studies. Mortality results. Diabetes 1984; 33: 271-6
37. Parrochia E: Reflexiones en torno a las hospitalizaciones médicas del adulto. Bol Hosp SJ de Dios 1985; 32: 209-11
38. Morrish NJ, Stevens LK, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen J: Risk factors for macrovascular disease in diabetes: the London follow-up to the WHO multinational study of vascular disease in diabetics. Diabetologia 1991; 34: 590-4
39. Bild DE, Selby JV, Sinnock P. y cols: Lower-extremity amputation in people with diabetes. Epidemiology and prevention. Diabetes Care 1989; 12: 24-31
40. García de los Ríos M, Valiente S, Canessa I, Mella I, Taucher E: Complicaciones degenerativas y sobrevida de los diabéticos. Rev Méd Chile 1972; 100: 733-40

4 ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS

Drs. Pilar Durruty A. (B.Q.) y Manuel García de Los Ríos A.

Los conocimientos actuales sobre la etiopatogenia de la diabetes mellitus permiten establecer que las dos principales formas de la enfermedad, la diabetes mellitus insulinodependiente (DMID) y la diabetes mellitus no insulinodependiente (DMNID), son dos entidades etiológicamente diferentes.

Si bien aún se desconoce el mecanismo patogénico de cada una de ellas, existen fundamentos suficientes para plantear diversas hipótesis que necesitan ser confirmadas en el futuro.

Los investigadores se han dirigido a buscar la causa primaria y única de estas variedades de diabetes; sin embargo, todo parece indicar que ambos tipos son heterogéneos y multifactoriales.

1. DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE

Esta subclase de diabetes, a pesar de ser la menos frecuente, 15 a 20% del total, ha despertado gran interés en el estudio de sus factores causales. Aún cuando se han obtenido importantes avances en el conocimiento de su etiología, no se ha logrado establecer su naturaleza con precisión.

La hipótesis patogénica más común de la DMID es que se trata de una enfermedad autoinmune, desencadenada por factores ambientales, que se presenta sólo en individuos genéticamente susceptibles (Figura 1).

La DMID se manifiesta clínicamente cuando se ha destruido el 80 a 90% de las células ß pancreáticas y es precedida por un período preclínico de tiempo variable (años).

Herencia

Los estudios en gemelos homocigotos han demostrado que si uno de ellos desarrolla una DMID, el otro la presentará sólo en la mitad de los casos (50% de concordancia). Esto indica que el factor genético tiene importancia, pero necesita de otras condiciones para manifestarse.

El complejo de histocompatibilidad HLA es el único marcador genético de susceptibilidad que ha

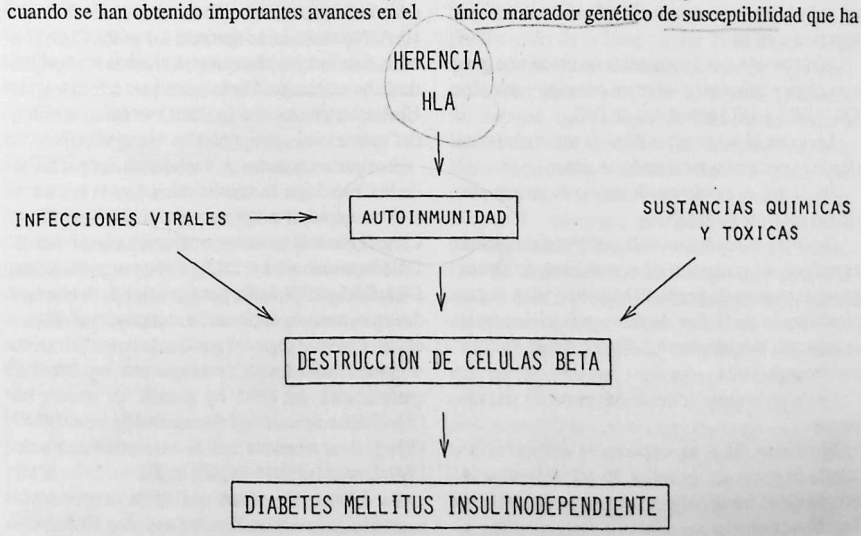


Figura 1. Hipótesis etiológica de la diabetes tipo I (Unidad de Diabetes. Hosp. San Juan de Dios).

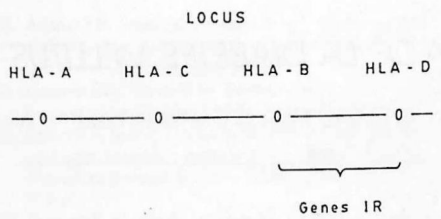


Figura 2. Sistema HLA - Sexto par de cromosomas.

sido identificado en diabéticos insulinodependientes. La molécula HLA tiene un papel fundamental en el reconocimiento del antígeno por parte del linfocito T y, por lo tanto, en los procesos inmunorreguladores. Por esta razón, se ha investigado ampliamente la asociación entre HLA y DMID. Sin embargo, la contribución de estos estudios a la etiología y patogénesis de la DMID ha sido limitada, porque en este proceso autoinmune aún no se ha identificado con certeza el antígeno que es reconocido por el linfocito T.

Para comprender la relación de la enfermedad con el sistema HLA, es necesario conocer ciertos términos genéticos, los que se definen a continuación.

Gen es la unidad fundamental de la herencia, constituida por un segmento de DNA que codifica un producto con determinadas funciones (ejemplo: un polipéptido) y transmite la información a la generación siguiente.

Alelo es una o más variantes de un mismo gen, con efectos diferentes sobre un fenotipo (ejemplo: DR1, DR2 y DR3 son alelos de DR).

Locus es el lugar específico de un cromosoma donde se encuentra localizado un gen.

Dosis-gen es el número de copias de un gen particular presente en el DNA.

Genotipo o haplotipo es la composición alélica específica del genoma total o, más bien, de ciertos genes o conjunto de genes. El haplotipo HLA es una combinación particular de dos o más alelos en el cromosoma 6 (ejemplo: A1-B8-DR3) que codifica antígenos tisulares.

Unión es la disposición de los genes en un cromosoma.

El sistema HLA es responsable del reconocimiento de antígenos extraños, lo que determina la aceptabilidad inmunológica; en esta forma, los alelos HLA confieren resistencia o susceptibilidad a ciertas enfermedades específicas. El complejo HLA está determinado por diferentes genes, cuya combinación da origen a un sistema altamente polimórfico (Figura 2).

En cualquier análisis de haplotipos HLA es importante considerar el fenómeno de desequilibrio de unión. Este concepto se basa en que ciertos alelos de dos o más locus cercanos se encuentran asociados en un solo cromosoma, con mayor frecuencia que la esperada en la población general. En los diabéticos potenciales, la distribución de alelos HLA en los cromosomas es distinta a la de los individuos no diabéticos, lo que no sólo se debe al azar. Esta disposición genética sería característica de los diabéticos y por tal razón, los antígenos HLA se consideran marcadores de susceptibilidad a la DMID. Se puede producir desequilibrio de unión cuando los alelos se encuentran en un segmento pequeño del cromosoma, como ocurre en el complejo HLA. En los DMID es particularmente importante el desequilibrio de unión entre los grupos de alelos ubicados desde la región HLA-B hasta la HLA-R.

En estudios poblacionales y de familia, se ha encontrado una relación entre la susceptibilidad a la DMID y determinados alelos específicos HLA de la Clase II, los que parecen estar más estrechamente asociados con la DMID que los de Clase I. Esto sugiere que los primeros son genes intrínsecamente responsables de la herencia de esta predisposición, o bien su acción se manifiesta a través del fenotipo HLA. No obstante, se ignora si los genes Clase II u otros desconocidos constituyen realmente el origen de dicha asociación. Por lo tanto, para referirse a los HLA relacionados con la DMID se usa el término de "marcadores susceptibles" o "no susceptibles".

Los primeros alelos de susceptibilidad positivos de la Clase I que se identificaron fueron los B8 y B15 y, negativo o "protector", el B7. Los HLA Clase II que más estrechamente se relacionan con la DMID parecen ser los DR3 y DR4 y negativos, los DR2, DR5 y DR7, hallazgos que han sido demostrados en numerosos estudios. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que la asociación primaria se produce con los DQ más que con los DR. La especificidad del DR4 en general, se asocia al DQw3. Este último tiene diversos subtipos; el DR4-DQw3, 2 se relaciona con la susceptibilidad a la DMID, no así el DR4-DQw3, 1 (1).

En 1990 se demostró que la secuencia aminoacídica de la cadena beta del antígeno HLA DQ, que tiene ácido aspártico en la posición 57 y arginina en la 52 de la cadena alfa, protege al individuo de desarrollar una DMID, es decir, el gen DQ sería probablemente el responsable de la herencia de la enfermedad (2). Los sujetos susceptibles de presentar DMID no tienen ácido aspártico en la posición 57 del antígeno HLA codificado por el alelo DQ-ß (Figura 3).

En síntesis, se podría decir que el mecanismo de protección de la DMID estaría asociado a los HLA-DQ, mientras que la susceptibilidad es dependiente de varias combinaciones hétero y homocigóticas en las regiones HLA-DR.

Los hallazgos de los haplotipos, tanto HLA como no HLA, son cruciales para entender la genética de la DMID y muy útiles en el estudio inmunológico de su etiopatogenia.

Los linfocitos T, a través de sus receptores, reconocen fragmentos peptídicos de antígenos extraños o propios, relacionados en este caso con los HLA clase II. Probablemente, al desencadenarse la DMID se desarrolla una autoagresión directa contra las células ß del páncreas, debido a la alteración de los antígenos HLA DQ-ß en los individuos susceptibles.

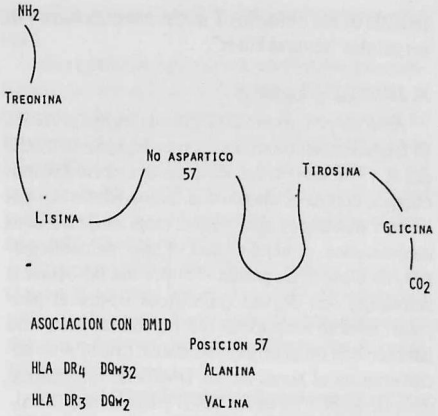


Figura 3. Etiología de la diabetes mellitus insulinodependiente. Antígeno HLA-DQ ß secuencia aninoacídica.

Autoinmunidad

Con el objeto de facilitar la comprensión de la inmunología en la etiopatogenia de la DMID, se definirán algunos términos. La activación de linfocitos es el proceso a través del cual el antígeno estimula a los linfocitos, los que se hacen funcionalmente activos mediante cambios enzimáticos. Las células reguladoras son los linfocitos Ts (supresores) y Th (helper o cooperadores). Las células Ts son un subtipo de células T, que suprimen la síntesis de anticuerpos por las células B o inhiben otras reacciones inmunes de las células T efectoras. Las células Th constituyen un subtipo de linfocitos T que cooperan con las células B en la formación de anticuerpos. Los linfocitos T efectores son los linfocitos T citotóxicos o células "killer" y son responsables de la muerte celular. Las células K o "killer" eliminan ciertas células mediante citotoxicidad directa, antes que actúen los antígenos. Las células NK "natural killer" son semejantes a las anteriores, pero no requieren sensibilización antes de ejercer el efecto citotóxico. Las células N (nulas) no tienen marcadores de identificación de superficie para los linfocitos T o B. Las linfoquinas son moléculas solubles mediadoras de la inmunidad celular producidas por los linfocitos, que son responsables de múltiples efectos en una reacción inmune celular. La interleukina-1 es un factor derivado de los macrófagos (antiguamente llamado LAF o factor activador de leucocitos), que promueve a corto plazo la proliferación de las células T. La interleukina-2 es un factor derivado probablemente de los linfocitos (antiguamente llamado TCGF o factor de crecimiento de células T), que favorece a largo plazo la proliferación de la línea celular T. El interferón es un grupo heterogéneo de proteínas de bajo peso molecular, sintetizadas por las células infectadas del huésped, que protegen de infecciones virales a las no infectadas. La región I del complejo mayor de histocompatibilidad también contiene genes que controlan la respuesta inmune. Los antígenos Ia (Región I - antígenos asociados) son controlados por los genes IR existentes en varios tejidos. Las células de Langerhans son macrófagos derivados de la médula ósea con antígenos Ia de superficie, que se encuentran en la epidermis.

El comienzo patogénico de la DMID se caracteriza por alteraciones inmunológicas humorales y celulares. Entre las primeras, destaca la producción de autoanticuerpos contra las células del islote (islet cell antibodies, ICA) y contra la insulina (insulin autoantibodies, IAA). Los cambios celulares comprenden un aumento del número de los linfocitos T activados, que reconocen los antígenos HLA DR de la superficie celular, y alteraciones en el número y

función de los linfocitos T inmunorreguladores y de las células "natural killer".

A. *Inmunidad humoral*

Anticuerpos antiislotes citoplasmáticos (ICA). El fenómeno autoinmune aparece ligado a la DMID desde 1974, año en que Botazzo descubrió los anticuerpos contra el citoplasma de los islotes, en pacientes diabéticos que tenían otras enfermedades autoinmunes poliendocrinas. Estos autoanticuerpos, de clase IgG, producidos por los linfocitos B activados, son órgano específicos contra el páncreas; no sólo reaccionan con las células beta, sino también con otras células insulares. Los ICA se encuentran en el suero de los DMID de diagnóstico reciente en el 70% de los casos y sus niveles disminuyen en forma progresiva después de un año de evolución de la enfermedad (3).

Los *anticuerpos antiislotes fijadores de complemento* (CF-ICA) se consideran mejores marcadores que los ICA, debido a que se aislan con mayor frecuencia al comienzo de la enfermedad y desaparecen del suero más rápidamente durante su evolución. Actúan específicamente contra las células beta, reaccionando con las proteínas del citoplasma.

Los anticuerpos antiislotes se han utilizado como marcadores del comienzo de la DMID. En parientes sanos de primer grado de estos pacientes, los anticuerpos antiislotes son altamente predictivos del desarrollo de la enfermedad y en la medida que aumenta el título de estos anticuerpos, se eleva paralelamente el riesgo de aparición de DMID (4). Todos los sujetos ICA positivos con niveles mayores de 80 JDF (Juvenile Diabetes Foundation) se hacen diabéticos antes de los nueve años siguientes. Apoya la hipótesis que los ICA son predictivos de DMID, el hecho que sujetos portadores de estos anticuerpos presentan, al mismo tiempo, una respuesta insulínica disminuida ("bajos respondedores"), frente al estímulo de la glucosa, años antes de la aparición de la diabetes.

Anticuerpos antiislotes de superficie (ICSA). Estos anticuerpos, encontrados en el suero de los pacientes con DMID, actúan preferentemente sobre la membrana plasmática de la célula beta y son fijadores de complemento. Están presentes en el 50 al 75% de los DMID de menos de dos años de evolución. Los ICA y los ICSA no siempre se correlacionan, pero ambos aparecen durante el estado diabético agudo. Los ICSA inhiben la secreción insulínica y participan en la destrucción de la célula beta.

Recientemente se ha demostrado que los DMID tienen anticuerpos que reconocen a una proteína de 64 K Dalton de la célula ß del islote humano; este antígeno es una enzima, la decarboxilasa del ácido glutámico, que se encuentra en el 80% de los DMID, así como también en sus parientes de primer grado. Se estima que esta proteína de la membrana plasmática beta insular podría representar el principal antígeno involucrado en la patogénesis de la DMID (5).

Autoanticuerpos antiinsulina (IAA). Estos anticuerpos se descubrieron en 1983 en DMID de diagnóstico reciente y también han sido identificados en sus parientes de primer grado. Actúan directamente sobre la insulina circulante; sin embargo, es improbable que participen al inicio del daño beta celular, debido a que la hormona, al estar almacenada en gránulos citoplasmáticos, es inaccesible al sistema inmune.

Otros anticuerpos. Se han detectado anticuerpos citotóxicos contra las células del islote, los que participarían específicamente en la citotoxicidad dependiente de la inmunidad celular y, por lo tanto, se relacionan con las células "natural killer". También se ha demostrado anticuerpos antilinfocitos e inmunoprecipitantes y complejos inmunes. Los anticuerpos inmunoprecipitantes detectarían al antígeno DR3 de la célula beta.

B. *Inmunidad celular*

Los estudios de diferentes poblaciones de linfocitos en relación a la etiología de la DMID son controvertidos. Es posible que las células encontradas en la circulación periférica no reflejen necesariamente el proceso patológico que ocurre en el islote. La mayoría de los autores informa que los linfocitos T inmunorreguladores y las células "natural killer" están alterados en número y función. Alrededor del 90% de los DMID recién diagnosticados presenta un aumento de los linfocitos T activados y de los linfocitos T Ia (+). Con respecto a la función linfocitaria se ha informado que la actividad de los linfocitos T supresores está disminuida y la de los linfocitos T citotóxicos aumentada (6).

En relación a la producción de linfoquinas, los DMID tienen menores niveles de interferón y de interleukina-2. Una nueva hipótesis postula que la interleukina-1 puede tener un papel patogénico mediante una acción moduladora de la secreción de insulina, cuyo mecanismo íntimo se desconoce. Recientemente se ha demostrado que ambas hormonas, la interleukina-1 y el factor de necrosis tumoral (FNT), producidos por los macrófagos, tienen una acción citotóxica importante *in vitro* sobre los islotes de Langerhans; actividad similar posee el interferón gamma.Todos ejercerían su acción a través de radicales libres (7).

La interleukina-1 es producida frente a cualquier antígeno, independientemente del complejo mayor de histocompatibilidad. Es selectivamente citotóxica para las células beta en concentraciones picomolares, hecho demostrado con la microscopia de luz y electrónica. Para algunos autores, el FNT humano estimula la secreción de IL-1 y virtualmente no tiene efecto *per se* sobre la función de la célula beta; sin embargo, las concentraciones bajas de FNT potencian notablemente el efecto citotóxico de la IL-1 (8).

Factores ambientales

La atención se ha centrado sobre los virus y las toxinas, como posibles factores ambientales responsables del desencadenamiento de la DMID.

La evidencia experimental sugerente de que los virus tienen un papel en la patogénesis de la DMID, se basa en estudios de ratas infectadas con virus de la encefalomiocarditis. En estos animales se producen lesiones del islote similares a la insulitis humana, hipoinsulinemia e hiperglicemia. También se ha encontrado otros virus potencialmente diabetogénicos, como los de la parotiditis, rubéola y Coxsackie.

En humanos desde hace muchos años se ha observado la aparición de DMID en niños después de ciertas infecciones virales, como la rubéola congénita, especialmente en portadores de HLA DR3 (9). También es muy demostrativo el caso publicado por Yoon respecto a un niño diabético recién diagnosticado, quien falleció en coma cetoacidótico y de cuyo páncreas se aisló un Coxsackie B4, el que inoculado a ratas, les provocó la enfermedad (10).

Sin embargo, no existe correlación entre la detección de ICA y anticuerpos anti Coxsackie B en pacientes DMID recién diagnosticados. En cambio, se ha encontrado esta asociación en sujetos infectados con rubéola y citomegalovirus. Por otra parte, informes recientes sugieren que algunos niños con parotiditis desarrollan ICA durante la enfermedad viral.

Aún cuando no hay evidencias directas que certifiquen que una infección viral es causa de DMID, la estacionalidad del comienzo de la enfermedad en los meses de otoño e invierno (11), el aumento de anticuerpos en ese período y la incorporación del genoma de citomegalovirus al genoma de linfocitos periféricos, señalan en forma indirecta que una virosis puede desencadenar la DMID.

Entre los compuestos tóxicos, solamente los derivados N-nitrosos, como el aloxano, la estreptozotocina y el veneno Vacor para ratones, podrían inducir una diabetes con las características de insulinodependiente.

Estudios experimentales han demostrado que ratas alimentadas con dietas ricas en ácidos grasos esenciales o con alto contenido de caseína, tienen una mayor incidencia de DMID.

En conclusión, se puede decir que determinados virus y algunos compuestos tóxicos o de la dieta, probablemente, pueden causar diabetes en el ser humano; no obstante, aún no se ha establecido que éstos sean los factores ambientales responsables de la enfermedad.

Histología del islote en la DMID

Estudios necrópsicos del páncreas de pacientes DMID fallecidos poco tiempo después del diagnóstico, muestran una lesión específica denominada insulitis, caracterizada por una infiltración de células mononucleares inflamatorias en los islotes de Langerhans. Estudios de inmunofluorescencia de este infiltrado inflamatorio revelan que la mayoría de ellas son linfocitos citotóxicos y supresores y, en menor proporción, linfocitos helper. El 90% de estos linfocitos T tiene antígenos HLA DR.

La insulitis es un fenómeno que ocurre precozmente y desaparece poco tiempo después, lo que depende del número de células beta remanentes y de la duración del proceso de destrucción insular. Los casos en que no se ha encontrado insulitis podrían deberse a que el intervalo entre el comienzo de la enfermedad y el estudio histológico ha sido prolongado.

La insulitis no es específica y puede deberse a una agresión viral directa, a un tóxico químico o a una enfermedad autoinmune. Sin embargo, la destrucción de los islotes y la consecuente insulinopenia son hechos patogénicos que aportan bases

para las actuales hipótesis de la etiología de la DMID.

Hipótesis del mecanismo de destrucción de las células beta

El interés en el estudio de la etiología de la DMID se ha centrado en determinar cuál es la causa que inicia el proceso de destrucción de las células beta. Por otra parte, se están investigando los mecanismos que perpetúan este daño durante algunos años y, además, el factor que limita el número de células atacadas, lo que permite que sobreviva una cantidad muy reducida de islotes.

Los investigadores del Steno Memorial Hospital de Copenhague (12) han postulado que el mecanismo patogénico inicial es independiente del sistema HLA y, en consecuencia, los anticuerpos específicos contra los islotes y los linfocitos T citotóxicos podrían desempeñar un papel secundario como causa de DMID. Los genes de la región HLA-D probablemente determinan la intensidad del proceso que destruye las células beta. La iniciación, perpetuación y limitación dependen de la liberación del antígeno. Los virus, las sustancias tóxicas y la interleukina-1 pueden iniciar el daño, aportando un antígeno que es tomado, procesado y presentado por los macrófagos específicamente a los linfocitos Th reactivos. Por lo tanto, el proceso destructivo depende de los linfocitos T, los que continúan actuando mientras se libere antígeno; la destrucción se detiene cuando cesa la producción de éste. Los linfocitos Th activados por el macrófago presentador de antígeno secretan linfoquinas; una de ellas, el interferón gamma, estimula otros macrófagos, monocitos y células natural-killer en el infiltrado celular para producir y secretar interleukina-1, la que destruye más células beta por su efecto paracrino, mediante la inducción de radicales libres citotóxicos en las células beta en formación. La susceptibilidad al daño depende de la concentración y tiempo de exposición a la interleukina-1, como de la actividad celular; por lo tanto, sólo se asocia al sistema HLA a través de la potenciación del daño que produce el factor de necrosis tumoral alfa y otras hormonas de los macrófagos, que son controladas por el sistema de histocompatibilidad.

Bottazzo (13) y otros autores (14) consideran que en la última década se ha acumulado suficiente evidencia que permite caracterizar la patogénesis de la DMID como un desorden autoinmune, crónico, destructivo y órgano-específico. La expresión de antígenos HLA clase II inapropiados sobre ciertas células epiteliales puede llevar a una exagerada presentación inmunogénica de los propios autoantígenos de superficie al sistema inmune y, en consecuencia, a una autoagresión inmunológica.

En humanos, los antígenos HLA-DR, -DP y -DQ son presentados normalmente no sólo por macrófagos y monocitos, sino también por linfocitos B, linfocitos T activados y ciertas células endoteliales. El complejo antígeno-molécula clase II es reconocido por el linfocito Th. La expresión inapropiada de moléculas clase II por las células epiteliales, las transforma en autoantígenos frente a los linfocitos T, pasando por las células presentadoras de antígenos, proceso que podría iniciarse y, probablemente, potenciarse como una respuesta autoinmune.

En síntesis, durante el período prediabético se producen cambios inmunológicos celulares y humorales, probablemente desencadenados por factores ambientales y mantenidos por antígenos específicos de las células de los islotes. Esta respuesta inmune persiste un tiempo prolongado antes del diagnóstico, indicando que el proceso asociado no es intermitente, sino continuo.

2. DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE

La etiología de la DMNID se encuentra aún en plena discusión y es motivo de innumerables investigaciones que pretenden dilucidar los factores involucrados. Pese a que su fenotipo es heterogéneo y su etiología compleja, no se excluye la posibilidad de que existan algunas causas comunes a todos los diabéticos no insulinodependientes.

La definición de DMNID no es precisa. Según el informe de la OMS de 1985, corresponde a "la diabetes que ocurre en individuos que no son dependientes de la insulina o propensos a la cetosis"; aunque ellos tal vez usen insulina para corregir la sintomatología o la hiperglicemia persistente y puedan desarrollar cetosis en circunstancias especiales. De manera que estos sujetos constituyen un gran grupo de pacientes sin una descripción clínica clara y una explicación fisiopatológica exacta. La falta de definición y la heterogeneidad, son la mayor dificultad para los estudios que intentan conocer la etiología de la DMNID. A continuación se revisan los factores patogénicos involucrados en su génesis.

Herencia

Las investigaciones de Pyke y otros autores, en gemelos homocigotos, revelan una concordancia cercana al 100% en DMNID, confirmando que se trata de una afección fundamentalmente genética. Otro hallazgo que apoya la base hereditaria es el elevado riesgo de enfermedad que tienen los individuos que pertenecen a una familia con historia de diabetes. Estudios en grupos seleccionados de descendientes con ambos padres diabéticos demuestran un 50% de diabetes y un 12% de disminución de la tolerancia a la glucosa.

A pesar de la considerable investigación en desarrollo, la naturaleza de su carácter hereditario permanece aún sin aclarar. Aún se desconoce el o los sitios del defecto genético que conducen a la DMNID.

En este tipo de diabetes, en que existe un potencial de heterogeneidad genética, se debe estudiar a lo menos dos o tres generaciones en varios grupos familiares. Sin embargo, al tener la enfermedad un comienzo tardío, los ancestros generalmente han fallecido y, en las generaciones más jóvenes, puede que aún no se manifieste.

Ciertas variedades de la DMNID, como los MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young), son más adecuadas para estas investigaciones; en ellos la herencia se explicaría por transmisión autosómica dominante con penetrancia incompleta. No obstante, sus bases genéticas pueden ser diferentes a las de la diabetes común. Además, es necesario separar a los MODY de los DMNID de comienzo temprano (Early Onset Diabetes, EOD). Ambas se presentan antes de los 25 años, con características de no insulinodependencia, pero en los MODY deben existir a lo menos tres generaciones afectadas (15).

Se acepta que la DMNID es una enfermedad heterogénea, dada su elevada prevalencia en la mayoría de los grupos poblacionales, por lo que es conveniente realizar exámenes diagnósticos de diabetes en la pareja de un afectado y no suponer que ésta es "normal", para evitar subestimación de resultados. También constituye un factor de error la elección de familias con más de un individuo diabético conocido, en que se produce un sesgo con sobreestimación.

Otra dificultad reside en el criterio diagnóstico de diabetes, que sólo considera cortes de glicemia arbitrarios en el tiempo, en circunstancias que el nivel de glucosa plasmática es un fenómeno continuo. La variabilidad día a día de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), con coeficiente de variación de un 30%, provoca los falsos diagnósticos negativos y positivos.

Cerasi ha postulado que la baja respuesta de insulina a la glucosa endovenosa es un marcador genético de DMNID (16), es decir, los "bajos respondedores de insulina" estarían determinados genéticamente y tendrían una alta probabilidad de desarrollar una DMNID en el transcurso de su vida. Así, después de un seguimiento de 20 años, observó que el 22% de los bajos respondedores desarrollaron disminución de la tolerancia a la glucosa y el 10%, diabetes. Por otro lado, el riesgo de diabetes fue de 32% en los bajos respondedores y sólo de 7% en los altos respondedores; ambos grupos presentaban estado nutricional comparable. No obstante esta experiencia, la hipótesis es discutible ya que la gran amplitud de la respuesta insulínica está íntimamente relacionada con la sensibilidad a la hormona y es así como se encuentran insulinemias bajas en los atletas y elevadas en los obesos, aunque ambos tengan glicemias normales.

La mayoría de los estudios de frecuencia de alelos, como marcador genético particular en DMNID, comparados con sujetos no diabéticos, no encuentran relación entre los antígenos HLA y la enfermedad. Sin embargo, en poblaciones diabéticas muy seleccionadas se ha informado una asociación positiva significativa con varios antígenos HLA. Por otra parte, en ciertos grupos daneses caucásicos, se ha encontrado que la región 5' del gen de insulina sería un marcador genético de DMNID (17). La utilidad de estos estudios ha sido muy escasa, pero pueden aportar mayor información una vez que se identifique el gen específico.

Los trabajos de Pyke sugieren un importante componente genético, pero nada se sabe sobre el modo de herencia, el que puede ser monogénico o poligénico.

En poblaciones de gran homogeneidad genética, en que la diabetes es común (indios Pima, aborígenes australianos y otros), se ha demostrado que la glicemia a las 2 horas de la PTGO tiene una distribución bimodal, que separa a los sujetos normales de los diabéticos e intolerantes a la glucosa, lo que plantea la influencia de un solo gen en el desarrollo de la enfermedad.

La edad de comienzo tardía, los casos subclínicos y la influencia de otros factores, tales como la

obesidad y el ejercicio físico, hacen difícil definir el cuadro hereditario. Mediante el empleo de métodos estadísticos que corrigen estos problemas, se puede predecir que el 43 a 45% de los descendientes de un diabético, si viven 80 años, desarrollarían una diabetes. Al usar pruebas de infusión continua de glucosa y hacer correcciones por edad, se encontró que el 31% de los descendientes de DMNID era diabético o presentaba una disminución de la tolerancia a la glucosa; estos altos porcentajes implican una herencia autosómica dominante, pero además, sugieren un efecto dosis-gen.

Asimismo, el 69% de los EOD tiene ambos padres diabéticos o con disminución de la tolerancia a la glucosa, cifra que no es significativamente diferente al 75% esperado por herencia mendeliana de dos padres heterocigotos. La aparición temprana de la DMNID puede representar una característica homocigótica de un gen o genes diabetogénicos.

Parece probable que la forma común de DMNID se hereda en forma autosómica dominante con una penetrancia incompleta, dependiente de la edad, la obesidad y sedentarismo, es decir, el porcentaje de sujetos que manifiesta el fenotipo correspondiente al genotipo depende, además, de factores ambientales.

Las investigaciones de familias con árbol genealógico completo podrán dar resultados más exactos sobre marcadores genéticos de la DMNID. En los MODY se ignora si existe relación entre el gen de insulina per se y la enfermedad.

Otros marcadores genéticos involucrados en la aparición de la enfermedad podrían ser el gen del receptor de la insulina, el del transportador de glucosa, el de diversos neuropéptidos del páncreas endocrino y el de las apolipoproteínas. El hallazgo de un péptido específico de naturaleza amiloide en los islotes del páncreas de los pacientes DMNID, orienta hacia otro gen que deberá ser estudiado.

La región del DNA que codifica la insulina en los caucásicos es polimórfica y puede encontrarse en distintos sitios y ser de diferente tamaño.

Se han descrito familias que tienen una insulina mutante debido a un cambio puntual en el gen que la codifica (18). La insulina está alterada en el aminoácido 3 de la cadena A y en el 24 y 25 de la cadena B. Esta mutación conduce a diabetes porque ocurre en las áreas de la molécula de insulina que se unen al receptor, por lo tanto, están directamente involucradas en su acción biológica. Sin embargo, estos casos son insignificantes dentro del gran volumen de DMNID.

De cualquier modo, aún no se ha identificado el marcador genético en la DMNID y existen opiniones encontradas respecto a que sea uno solo o varios los genes implicados.

Anormalidad funcional y estructural de la célula beta

a. *Secreción basal de insulina.* En individuos con DMNID se ha encontrado concentraciones variables de insulina basal, desde valores bajos hasta muy superiores a lo normal. Esta alteración se hace más manifiesta cuando los diabéticos se agrupan según sus cifras de glicemia. Paradojalmente, en algunos DMNID, cuanto mayores son sus niveles de insulina, mayores son también sus concentraciones de glucosa sanguínea, lo que hace evidente un déficit de insulina frente a la hiperglicemia (19).

b. *Secreción de insulina post estímulo.* Se ha descrito una deficiencia del efecto estimulante de la glucosa sobre la secreción de insulina. Esta falta de respuesta progresa con el tiempo y se acentúa con la hiperglicemia persistente (20). Es así como en DMNID se ha encontrado una disminución de la respuesta insulínica máxima al estímulo de la glucosa. En estos casos, la primera fase de secreción no se presenta y la segunda puede estar normal o levemente aumentada, situación que se observa en los pacientes con glicemias inferiores a 200 mg/dl. Sobre estos valores, existe una gran reducción de la segunda fase.

Otra anormalidad importante de la función beta celular es la incapacidad de la glucosa para potenciar la respuesta secretora de insulina frente a una variedad de estímulos neuronales, hormonales u otros. Estos secretagogos también son importantes en la mantención de los niveles de insulina basales y post prandiales, constituyendo factores claves en la homeostasis de la glucosa. Por otra parte, tanto la insulinemia como la glucosa basal y la respuesta secretora a secretagogos distintos a la glucosa, son aparentemente normales en muchos pacientes con DMNID. La anormalidad sólo se hace evidente al efectuar las mediciones dosis-respuesta entre los niveles de glucosa y la secreción de insulina estimulada por arginina intravenosa. El análisis matemático de estas curvas ha demostrado un defecto en la capacidad de respuesta del islote frente a niveles

máximos de glucosa, lo que es compatible con un trastorno de la capacidad secretora, en tanto que su sensibilidad permanece sin cambios. La magnitud de este defecto secretor está estrechamente relacionado con los niveles de glucosa plasmática en ayunas; es así como los individuos con hiperglicemia más severa, tendrán una capacidad beta celular de respuesta a la glucosa más insuficiente (21).

Los estudios que relacionan la concentración de insulina sérica y la magnitud de la hiperglicemia, han demostrado que los pacientes con diabetes moderada presentan insulinemias superiores a lo normal durante el día y que ellas se relacionan inversamente con los niveles de glucosa. Se produce la descompensación metabólica cuando no se logra mantener las altas concentraciones de insulina.

c. *Anormalidades estructurales del páncreas.* En los DMNID el páncreas puede ser más pequeño que en sujetos normales, con una reducción de la masa beta celular del 50%, lo que por sí solo no puede explicar el estado diabético.

En los últimos años, se ha descrito que el amiloide que infiltra los islotes de los DMNID contiene una sustancia llamada amilina, péptido de 37 aminoácidos producido por las células beta de sujetos normales y diabéticos; estos últimos tienen una mayor cantidad de esa sustancia. La amilina puede corresponder a un neuropéptido normal, con una función paracrina aún no determinada claramente, pero que tendría un efecto inhibitorio sobre la secreción de insulina. Además, en el perro se ha descrito *in vivo* que este polipéptido eleva la resistencia insulínica periférica.

En la etiopatogenia de la DMNID, sería importante que la biosíntesis de la amilina dependiera de lo que se ha denominado familia de los supergenes de la insulina; es decir, fragmentos del DNA con secuencia nucleotídica similar al gen de la insulina y que codifican compuestos distintos a esta hormona.

Se ha planteado que la amilina pueda ser el principal factor etiológico de la DMNID, debido a su papel clave en la inhibición de la secreción de insulina, hipótesis aún controvertida (22). No obstante, el hecho que no todos los DMNID tengan exceso de amilina en sus islotes, indicaría que este mecanismo no se podría aplicar en todos los casos.

El defecto bioquímico de la célula beta del DMNID aún continúa en estudio y no existen evidencias claras que indiquen que este trastorno sea genético o funcional.

Se ignora si el defecto beta celular es heredado o adquirido. La respuesta beta insular normal, hipotéticamente inagotable, puede fracasar ante una resistencia insulínica moderada y prolongada. Aquellos sujetos que están destinados a desarrollar una DMNID, pueden heredar una masa reducida de células beta o un trastorno de la capacidad regenerativa de ellas.

O'Rahilly y cols. hacen otro aporte al sugerir que las normoglicemias relativas de los DMNID se acompañan de una pérdida de los pulsos de secreción insulínica (23). Ello porque, al igual que otras hormonas, la insulina es más efectiva cuando es entregada en pulsos, que si es secretada en forma continua. Además, una hiperinsulinemia prolongada, tanto *in vivo* como *in vitro*, provoca una regulación negativa de los fenómenos intracelulares involucrados en la acción de la insulina. Independientemente de la causa del fracaso inicial para producir suficiente insulina, una vez que aparece la hiperglicemia se produce un círculo vicioso, ya que la glucosa es en sí misma una sustancia tóxica para las células beta.

A pesar de que la etiopatogenia de la DMNID tiene una naturaleza aparentemente multifactorial, la disfunción beta celular, sea primaria o secundaria a la resistencia insulínica, es probablemente el factor fisiopatológico más importante.

Resistencia insulínica

La resistencia a la captación periférica de glucosa estimulada por insulina, es un fenómeno que presenta la mayoría de los pacientes con DMNID o disminución de la tolerancia a la glucosa (24). Sin embargo, la resistencia insulínica no es exclusiva de estos casos; también se puede encontrar en grados comparables, en el 25% de los sujetos no obesos con PTGO normal. Las diferencias de tolerancia a la hexosa en estos distintos grupos parecen estar en estrecha relación con la capacidad de la célula beta para compensar el defecto de acción de la insulina.

La captación de glucosa estimulada por insulina disminuye rápidamente al aumentar la glicemia en ayunas, pero no varía apreciablemente dentro del rango 125-175 mg/dl. La magnitud de la hiperglicemia en los diabéticos no se puede explicar exclusivamente por las alteraciones del transporte de glucosa en los tejidos periféricos. La DMNID se caracteriza por una hiperglicemia moderada en ayunas y por una elevación muy importante en los períodos

post prandiales o después de una carga de glucosa. La hiperglicemia puede deberse a dos anormalidades metabólicas: excesiva producción hepática de glucosa y disminución de la captación de glucosa por los tejidos periféricos. El predominio de una u otra alteración depende del estado metabólico de la diabetes (25).

Papel del hígado en la glicemia de ayunas. Se ha demostrado una correlación positiva entre la glicemia en ayunas y la producción hepática de glucosa, de tal modo que en la medida que ésta desciende, disminuyen también los niveles basales de glicemia. Por lo tanto, la neoglucogénesis constituye un hecho de trascendental importancia en la mantención de la glicemia de ayunas.

El mecanismo por el cual aumenta la producción hepática de glucosa se debería a un elevado aporte de ácidos grasos provenientes del tejido adiposo, los que, a través del ciclo de Krebs, sirven como sustrato de la neoglucogénesis.

En el hígado se han encontrado alteraciones al menos de dos tipos: el aumento de la neoglucogénesis, ya señalado, y una incapacidad tanto de la insulina como de la hiperglicemia para inhibir la producción de glucosa. Existen estudios que demuestran un aumento del ciclo de la glucosa a nivel hepático en pacientes diabéticos delgados y obesos "moderados" (26). Este ciclo hepático de la glucosa se esquematiza al pie de la página.

Este trastorno se puede deber a una mayor actividad de la glucosa-6-fosfatasa; por lo tanto, la glucosa sale del hígado al no poder ser utilizada metabólicamente por encontrarse desfosforilada.

Insulinorresistencia en el músculo esquelético. La captación de glucosa por el músculo esquelético es mediada fundamentalmente por la insulina y alcanza alrededor de 5 g/hora en el estado post absortivo. En el DMNID, este proceso se encuentra severamente alterado y la cantidad de glicógeno almacenado está reducida aproximadamente en un 60%. Algunos autores han informado que la oxidación de glucosa (glicólisis) está aumentada como mecanismo compensatorio; en cambio, otros han encontrado que también está disminuida. Sin embargo, la alteración de la vía no oxidativa de la glucosa (glicogénesis) desempeña el papel cuantitativo más importante (27).

La insulina es incapaz de estimular la glicógeno sintetasa del tejido muscular de estos pacientes; se ha postulado que sería un defecto hereditario. La resistencia insulínica debida a esta falla podría ser crucial en el desarrollo de la diabetes en sujetos obesos.

El sitio de la resistencia insulínica difiere según el grado de hiperglicemia en ayunas; en la DMNID moderada (< 140 mg/dl), la alteración metabólica básica es una disminución en la eficiencia de la captación de glucosa por los tejidos periféricos, en especial el músculo, debido al defecto de la glicógeno sintetasa. En cambio, el factor que induce la elevación progresiva de la glucosa en ayunas (> 140 mg/dl) sería el aumento de la producción basal de glucosa hepática, debido a una mayor actividad de la glucosa-6-fosfatasa.

Acidos grasos libres y resistencia insulínica. Los niveles de ácidos grasos libres (AGL) se mantienen normales en los DMNID hiperinsulinémicos con glicemias en ayunas moderadas. En cambio, cuando disminuye la insulinemia a niveles normales, aumenta la concentración de ácidos grasos circulantes, particularmente durante la noche, por cuanto en los DMNID la lipólisis estaría intensificada a esa hora. Por ello, la capacidad de la insulina para mantener concentraciones normales de AGL plasmáticos es insuficiente en estos casos.

Los ácidos grasos libres pueden contribuir a elevar la glicemia en ayunas por neoglucogénesis, lo que sería el efecto fundamental, y a disminuir la captación de glucosa por el músculo esquelético. Aún no se ha aclarado totalmente el mecanismo de estas alteraciones; se propone que el aumento de los ácidos grasos reduce la oxidación de la glucosa en estos tejidos, al inhibir la actividad de la piruvato-deshidrogenasa, la que participa en la reacción final de la glicólisis. Además, el aumento de los AGL puede alterar la función beta celular.

La regulación del metabolismo de los AGL es muy sensible a la insulina y, probablemente, es la primera acción que se pierde cuando no se puede mantener la hiperinsulinemia (28).

CICLO HEPATICO DE LA GLUCOSA

Glucosa —(glucoquinasa)→ Glucosa-6-fosfato —(glucosa-6-fosfatasa)→ Glucosa

Mecanismos celulares de resistencia insulínica en la DMNID

Existen evidencias sustanciales en cuanto a que el receptor quinasa es una etapa crítica inicial en diversos efectos biológicos de la insulina. Sin embargo, la fosforilación de la tirosina es un primer paso y, posteriormente, se requieren otros mediadores para que se manifieste la acción insulínica, tales como fosfoinositidos, cambios en el flujo de iones y AMP cíclico, denominados segundos mensajeros.

En los DMNID, parte de la resistencia insulínica se debe a una reducción de la unión de la insulina a sus receptores. No obstante, los defectos posteriores a la unión al receptor (post receptor) serían los de mayor importancia.

Unión insulina-receptor. Numerosos estudios han demostrado que la unión de la insulina a diversos tejidos en DMNID delgados y obesos está disminuida, reducción que alcanza hasta un 50% en los obesos diabéticos y a un 20% en los obesos no diabéticos.

Autofosforilación del receptor de insulina. Se ha investigado el porcentaje de autofosforilación de receptores insulínicos, como una medida indirecta del número de ellos ocupados por la hormona. Al aumentar la concentración de insulina plasmática, el efecto sobre la célula es función del mayor número de receptores ocupados; la respuesta a la concentración máxima de la hormona se obtiene con el 40% de los receptores de superficie ligados.

En los DMNID, la actividad de la quinasa del receptor es un 40% menor que en los sujetos control, sean éstos delgados u obesos (29).

La menor actividad de la quinasa del receptor es un daño relativamente específico del estado diabético, lo que se puede deber a un defecto enzimático intrínseco del receptor o a la existencia de dos subpoblaciones de receptores que ligan la insulina, una normal y otra sin actividad de quinasa; esta última se encuentra aumentada en los DMNID. En comparación con los sujetos normales, sólo una fracción pequeña del total de receptores de los DMNID es capaz de autofosforilarse bajo el estímulo de la insulina (30).

Transportadores de glucosa. Las anormalidades del receptor recién señaladas no explican la gran insulinorresistencia de los DMNID, de allí que se considere que los defectos post receptor contribuyen en mayor proporción a provocar este fenómeno. Es así como se ha observado una significativa reducción del número de transportadores de glucosa disponibles en la membrana celular, razón por la cual se postula que existiría un trastorno en la distribución de estos transportadores, los que permanecerían dentro de un *pool* intracelular inactivo. Pese a estos avances, aún no se han determinado las bases bioquímicas de la disminución funcional de los transportadores de glucosa.

Investigaciones recientes han aclarado que las alteraciones celulares descritas pueden desempeñar un importante papel en la fisiopatología de la DMNID; además, ellas serían cuantitativamente diferentes de las encontradas en sujetos obesos no diabéticos. En la DMNID existen trastornos del receptor quinasa y del transportador de glucosa; éstos últimos son los más importantes. En cambio, en los individuos obesos insulinorresistentes, los defectos corresponden principalmente a anormalidades en el transportador de glucosa.

Incapacidad de adaptación de la célula beta a la resistencia insulínica

La capacidad de la célula beta de modificar la secreción insulínica permite que sujetos con grados variables de insulinorresistencia tengan tolerancia similar a la glucosa. Parece razonable pensar que los individuos con tolerancia normal a la glucosa, a pesar de su severa insulinorresistencia, secretan cantidades suficientes de insulina para compensar la falta de sensibilidad a la hormona. Los DMNID con grados relativamente moderados de hiperglicemia, pero con insulinemias elevadas, aumentan aún más sus glicemias cuando pierden la capacidad de mantener altos niveles de insulinemia (31).

Parece evidente que mientras más insulinosensible es el paciente diabético, más fácil resulta el manejo de su enfermedad, ya que la hiperglicemia se puede controlar con niveles más bajos de insulinemia. Desgraciadamente, esta situación es infrecuente en los DMNID, pues su capacidad para compensar el defecto es limitada. Si la célula beta logra responder a la insulinorresistencia secretando grandes cantidades de insulina, se puede prevenir una descompensación metabólica severa. Lo contrario ocurre si los niveles de insulina son normales en términos absolutos, pero insuficientes para vencer la insulinorresistencia.

Se ignora si la incapacidad relativa de respuesta de la célula beta es un defecto genético o adquirido; en este último caso probablemente sería secundario a la hiperglicemia crónica. Por otro lado, se desconoce si los sujetos con severa hiperglicemia de ayunas fueron inicialmente hiperinsulinémicos. En todo caso, es evidente que la habilidad de la célula beta para compensar la resistencia insulínica frente al estímulo de la glucosa, desempeña un papel fundamental en la mantención de la homeostasis glicémica.

Menor sensibilidad de la célula alfa al efecto supresor de la glucosa

Los pacientes DMNID tienen niveles basales de glucagón similares a los sujetos sanos, a pesar de la hiperglicemia de ayunas, lo que es un hecho inadecuado y no fisiológico. Por otra parte, la normalización de la glicemia se acompaña de una disminución del glucagón circulante, lo que demuestra la asociación entre la hiperglicemia y la hiperglucagonemia relativa.

La secreción elevada de glucagón se observa también en los períodos post prandiales, tanto con ingestas de alto o bajo contenido de carbohidratos. Además, la hiperglicemia provocada por la administración oral de glucosa no inhibe la secreción de glucagón; no obstante, esta supresión se produce cuando la glucosa se administra en forma intravenosa. Esta hiperglucagonemia paradojal y no fisiológica se debería a los factores intestinales estimuladores de glucagón y/o a los péptidos glucagón-símiles.

En los DMNID, a diferencia de lo que ocurre en los sujetos normales, no se observa un aumento significativo de la somatostatina después de la ingestión oral de glucosa. El mecanismo de esta alteración puede ser secundario a una falla de la glicólisis, en cuyo caso sería una consecuencia del estado diabético más que un defecto inherente a este tipo de diabetes.

Otros factores en la etiología de la DMNID

Obesidad. Es ampliamente conocido que la obesidad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la DMNID; debe considerarse tanto el grado de sobrepeso como su duración, lo que se ha demostrado en estudios poblacionales y prospectivos. En los indios Pima se ha encontrado que la magnitud de la obesidad se relaciona más con la incidencia que con la prevalencia.

Otro factor relacionado con la obesidad es la distribución de la grasa corporal. Se ha observado que la adiposidad abdominal acompañada de un alto contenido graso visceral, propia del sexo masculino, se asocia con mayor frecuencia a la diabetes. En estos sujetos, la mayor incidencia de DMNID es independiente del grado de obesidad.

En la medida en que aumenta la obesidad, especialmente si ésta es androide, se eleva progresivamente tanto la glicemia e insulinemia de ayunas como los valores de la prueba de tolerancia a la glucosa, lo que sugiere que la insulinorresistencia periférica es la principal anormalidad subyacente.

En los obesos con tolerancia disminuida a la glucosa o diabetes, la hiperinsulinemia se debe a una mayor secreción beta celular y a una disminución de la captación hepática de la hormona. Además, en estos sujetos se ha encontrado una menor afinidad de la insulina a monocitos circulantes, lo que se vincula a una disminución de la actividad de la glicógeno-sintetasa a nivel del músculo y a un aumento de la producción hepática de glucosa. Sin embargo, no todas las alteraciones de la homeostasis de la glucosa-insulina pueden explicarse por la existencia de obesidad y/o de su distribución. Otros defectos, probablemente de origen genético, deben estar involucrados en la progresión de la obesidad a una diabetes; existiría una predisposición genética del hígado para producir glucosa, pese a la hiperglicemia, y una secreción insulínica disminuida en forma relativa, incapaz de vencer la insulinorresistencia.

Edad. Es un hecho conocido que la prevalencia de la DMNID se eleva significativamente después de los 40 años de edad; aumenta en un 5% en cada década. Por tal motivo, se considera que la edad puede incidir en la patogénesis de la enfermedad.

La tolerancia a la glucosa se deteriora paralelamente con el envejecimiento, hecho que sería distinto e independiente de los trastornos secundarios a la obesidad, sedentarismo, reducción de la masa muscular, cambios dietarios y niveles elevados de ácidos grasos libres. Los mecanismos responsables de este deterioro corresponden tanto a una alteración en la secreción insulínica como a una falta de acción de la hormona.

En los ancianos, la respuesta secretora a la glucosa o comidas mixtas se ha encontrado disminuida, normal o aumentada. En los senescentes no obesos hiposecretores sin resistencia insulínica (32),

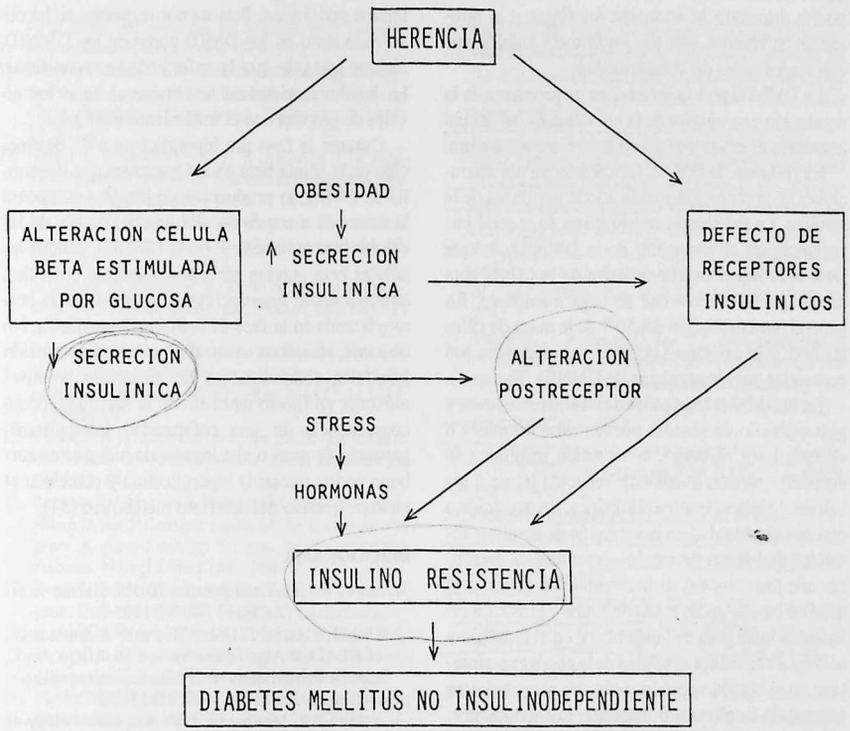


Figura 4. Hipótesis etiológica de la diabetes tipo II (Unidad de Diabetes. Hosp. San Juan de Dios).

pueden existir trastornos en diversos sitios de la vía síntesis-secreción, pero estudios recientes demuestran que la alteración principal se produciría a nivel de la conversión de la preproinsulina. Esta menor respuesta también se manifiesta frente a los péptidos gastroinhibidores, tolbutamida y arginina. No obstante, diversas investigaciones revelan que en el envejecimiento, la resistencia insulínica periférica es una de las causas de disminución de la tolerancia a la glucosa.

Stress. Muchos investigadores postulan que el sistema nervioso simpático estaría involucrado en la fisiopatología de la diabetes no insulinodependiente, basados en que la sensibilidad adrenérgica está alterada en este tipo de diabetes. Es así como el bloqueo adrenérgico con pentolamina, produce una mayor secreción de insulina que en sujetos normales. Además, tienen niveles circulantes de catecolaminas más elevados. La existencia de mayores concentraciones de péptidos opioides endógenos en estos individuos, también es un signo de actividad anormal del sistema nervioso simpático. Estos péptidos actúan como neuromoduladores de la inhibición presináptica en el ganglio simpático y disminuyen los efectos hiperglicemiantes adrenérgicos (33). Con estos antecedentes, Pyke ha postulado que el enrojecimiento facial que presentan los DMNID tratados con clorpropamida al ingerir alcohol, se debería a los opioides, lo que constituiría un marcador genético de este tipo de diabetes.

En los últimos años se ha informado que las prostaglandinas y los péptidos inhibidores galanina y pancreostatina disminuyen la secreción insulínica.

Debido a las alteraciones del sistema nervioso simpático que presentan los diabéticos, estos sujetos son muy sensibles a los efectos del *stress* físico y psíquico. La exagerada estimulación adrenérgica

podría disminuir la secreción insulínica y la utilización de glucosa, que son los factores patológicos más importantes de la enfermedad.

La DMNID podría ser en parte un problema de la regulación neurológica de la homeostasis, en la cual interactúa el *stress* y el sistema nervioso autónomo.

En resumen, la DMNID se caracteriza por alteraciones en la secreción y en la acción periférica de la insulina. La resistencia insulínica es de crucial importancia en el desarrollo de la DMNID, lo que junto a la hiposecreción relativa de la célula beta hacen que la enfermedad se haga manifiesta. En general, una reducción del 50% de la masa de células beta y la existencia de insulinorresistencia son necesarias para la aparición de DMNID (Figura 4).

En la DMNID los niveles de insulina en ayunas y post estímulo de glucosa pueden estar normales o elevados; sin embargo, la secreción insulínica se encuentra proporcionalmente reducida frente a los valores de hiperglicemia plasmática. En oposición a esta heterogeneidad en la secreción de insulina, todos los diabéticos no insulinodependientes presentan una disminución de la sensibilidad tisular a la insulina en el hígado, tejido muscular y graso. La resistencia insulínica es fundamental en el músculo y se debe a una menor actividad de la glicógeno-sintetasa; en el hígado se produce glucosa al encontrarse estimulada la glucosa-6-fosfatasa. Los ácidos grasos liberados por el tejido adiposo favorecen la insulinorresistencia, la que además puede ser inducida por la obesidad, edad y menor actividad física.

La alteración secretora y la resistencia, que son probablemente defectos heredados, junto a la obesidad y la edad, pueden provocar el desarrollo de una diabetes franca. Las anormalidades metabólicas, tales como los niveles elevados de glicemia, ácidos grasos libres e insulinemia, reducen aún más la sensibilidad a la insulina, de modo que contribuyen a la alteración de la tolerancia a la glucosa. El *stress*, a través de las catecolaminas, agrava el curso de la enfermedad.

GLUCOTOXICIDAD EN LA DIABETES MELLITUS

En los últimos años se ha desarrollado el nuevo concepto de glucotoxicidad que sería un factor patogénico común para la DMNID y DMID.

Numerosos estudios han demostrado que la hiperglicemia *per se* disminuye la respuesta de los islotes pancreáticos al estímulo de la glucosa y reduce el transporte de glucosa mediada por insulina en los tejidos periféricos. Esta menor respuesta se ha observado tanto en los DMID como en los DMNID, incluso antes de que la enfermedad se manifieste. La insulinorresistencia se corrige al bajar los niveles de glucosa con el tratamiento insulínico.

Durante la fase pre hiperglicémica de destrucción de la célula beta en los pacientes que desarrollarán DMID, la producción de insulina compensa la demanda a través de una hipersecreción de las células beta remanentes. En la DMNID, aunque las células beta pueden ser numéricamente normales, también deben hipersecretar para mantener la normoglicemia en la fase de resistencia insulínica. No obstante, en ambos casos, una vez que la secreción insulínica compensadora ha alcanzado su nivel máximo, un futuro aumento en la demanda, como consecuencia de una enfermedad intercurrente, ganancia de peso o alta ingesta de hidratos de carbono podría iniciar la hiperglicemia y comenzar el ciclo progresivo del deterioro metabólico (34).

BIBLIOGRAFIA

1. Segall M: HLA and genetics IDDM. Holism vs reductionism? Diabetes 1988; 37: 1005-8
2. Khalil J, d'Auriol L, Gobet M. y cols: A combination of HLADQß Asp57-negative and HLADQα Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1990; 85: 1315-9
3. Rossini AA, Mordes JP, Like AA: Immunology of insulin dependent diabetes mellitus. Ann Rev Immunol 1985; 3: 289-320
4. Srikanta S, Ganda O, Rabizadeh A. y cols: First degree relatives of patients with type I diabetes mellitus: islet cell antibodies and abnormal insulin secretion. N Engl J Med 1985; 313: 461-4
5. Baekkeshow S, Aanstoot HJ, Christgau S. y cols: Identification of the 64 K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme Nature 1990; 347: 151-6
6. Buschard K, Röpke C, Madsbad S. y cols: Alterations of peripheral T-lymphocyte subpopulations in patients with insulin dependent (type I) diabetes mellitus. J Clin Lab Immunol 1983; 10: 127-31
7. Pukel C, Baquerizo H, Rabinovitch A: Destruction of rat islet cell mono-layers by cytokines: synergistic interactions of interferon gamma tumor necrosis factor, lymphotoxin and interleukin 1. Diabetes 1988; 37: 1133-6
8. McDaniel M, Hughes J, Wolf B. y cols: Descriptive and mechanistic considerations of interleukin 1 and insulin secretion. Diabetes 1988; 37: 1311-5.
9. Rubinstein P, Walker ME, Fedun B. y cols: The HLA system in congenital rubella patients with and without diabetes. Diabetes 1982; 31: 1088-97
10. Yoon JW, Sustin M, Onodera T. y cols: Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 1979; 300: 1173-9
11. Durruty P, Ruiz F, García de los Ríos M: Age at diagnosis in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (Southern Hemisphere). Diabetologia 1979; 17: 357-61
12. Nerup J, Mandrup-Poulsen T, Molving J. y cols: Mechanism of pancreatic beta cell destruction in type I diabetes. Diabetes Care 1988; 1: 16-23
13. Bottazzo GF, Foulis AK, Bosi E. y cols: Pancreatic ß cell damage: In search of novel pathogenetic factor. Diabetes Care 1988; 1: 24-8
14. Lernmark A, Barmeier H, Dube S. y cols: Autoimmunity of diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 1991; 20: 589-617
15. Durruty P, Muñoz S, García de los Ríos M: Frecuencia de diabetes mellitus y secreción beta pancreática en hijos de pacientes MODY. Rev Méd Chile 1987; 115: 404-10
16. Cerasi E: A la recherche du temps perdu - Epilogue to the Minkowski Award Lecture 1974. Diabetologia 1985; 28: 545-55
17. Rotwein P, Chirgwin J, Province M. y cols: Polymorphism in the 5' flanking region of the human insulin gene: A genetic marker for non insulin-dependent diabetes. N Engl J Med 1983; 308: 65-71
18. Tager HS: Abnormal products of the human insulin gene. Diabetes 1984; 33: 693-9
19. Ward WK, Beard JC, Halter JB. y cols: Pathophysiology of insulin secretion in non insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care 1984; 7: 491-502
20. Pfeifer MA, Halter JB, Porte D Jr: Insulin secretion in diabetes mellitus. Am J Med 1981; 70: 579-88
21. Ward WK, Bolgiano DC, Mc Knight B. y cols: Diminished beta cell secretory capacity in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1984; 74: 1318-28
22. Bretherton-Watt D, Gilbey SG, Ghatel MA. y cols: Failure to establish islet amyloid polypeptide (amylin) as a circulating beta cell inhibiting hormone in man. Diabetologia 1990; 33: 118-20
23. O'Rahilly S, Turner RC, Matthews S: Impaired pulsatile secretion of insulin relatives of patients with non insulin-dependent diabetes. N Engl J Med 1988; 318: 1225-30
24. Calvillán M, López G, Durruty P, Rocha G: Sensibilidad insulínica *in vivo* en pacientes diabéticos no insulinodependientes y en sujetos sanos por clamp euglicémico hiperinsulinémico. Rev Méd Chile 1991; 119: 1101-8
25. Bogardus C, Lillioja S, Howard V. y cols: Relationships between insulin secretion, insulin action and plasma fasting glucose concentration in non diabetic and non insulin-dependent diabetic subjects. J Clin Invest 1984; 74: 1238-46
26. Efendic S, Wajngot A, Vranic M: Increased activity of the glucose cycle in the liver: early characteristic of type 2 diabetes. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 2965-9
27. Shulman G, Rothman D, Jue T. y cols: Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non insulin-dependent diabetes by 13C nuclear magnetic resonance spectroscopy. N Engl J Med 1990; 322: 223-8
28. De Fronzo RA: The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988; 37: 667-87
29. Comi RJ, Grunbergh G, Gorden P: Relationship of insulin binding and insulin-stimulated tyrosine kinase activity is altered in type II diabetes. J Clin Invest 1987; 79: 453-62
30. Brillon D, Freidenberg G, Henry R. y cols: Mechanism of defective insulin receptor kinase activity in NIDDM. Evidence for two receptor populations. Diabetes 1989; 38: 397-403
31. Saad M, Knowler W, Pettit D. y cols: A two-step model for development of non insulin-dependent diabetes. Am J Med 1991; 90: 229-35
32. Arner P, Pollare T, Lithell H: Different aetiologies of type 2 (non insulin-dependent) diabetes mellitus in obese and non-obese subjects. Diabetologia 1991; 34: 483-7
33. Surwitt RS, Feinglos MN: *Stress* and autonomic nervous system in type 2 diabetes. A hypothesis. Diabetes Care 1988; 11: 83-5
34. Unger RH, Grundy S: Hyperglycemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. Diabetologia 1985; 28: 119-21

BASES BIOQUIMICAS Y FISIOPATOLOGICAS DE LA DIABETES MELLITUS

5

Drs. Pilar Durruty A. (B.Q.) y Manuel García de los Ríos A.

La diabetes es una enfermedad en que básicamente la insulina no ejerce en forma adecuada sus efectos metabólicos, lo que altera el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y grasas. Habitualmente se piensa que sólo se trata de fallas a nivel de los hidratos de carbono, ya que estas alteraciones son más fáciles de identificar; pero también se manifiestan trastornos metabólicos de las otras sustancias nutritivas.

El organismo requiere de un suministro constante de energía; sin embargo, sólo se consume alimentos a determinadas horas del día. Después de la ingesta de nutrientes, éstos se almacenan y luego son liberados de los depósitos para mantener el gasto calórico. Hay períodos de abundancia y de necesidad de energía, lo que requiere de mecanismos que distribuyan el combustible y que reconozcan las fluctuaciones de las necesidades energéticas de los tejidos.

En el organismo, estos mecanismos de regulación de la homeostasis están a cargo de los islotes de Langerhans, los cuales poseen características que les permiten ser los reguladores vitales. Son capaces de detectar las disponibilidades y necesidades de energía y responder bidireccionalmente liberando hormonas, ya sea para promover el almacenamiento de energía, cuando abunda, o redistribuir los depósitos, cuando así se requiere. En esta forma, la concentración de glucosa plasmática se mantiene dentro de un rango estrecho, variando las velocidades de flujo de un compartimento a otro. Esto es muy importante, ya que los niveles bajos de glicemia son incompatibles con una función normal del sistema nervioso central y las concentraciones altas se relacionan con la diabetes mellitus.

ESTRUCTURA DE LOS ISLOTES DE LANGERHANS

Los islotes de Langerhans están dispersos en todo el páncreas, pero especialmente en la cola. Existen cientos de miles de islotes, formados fundamentalmente por cuatro clases de células: alfa (α), beta (ß), delta (δ) y F, cuya disposición insular es constante y no dispuesta al azar. Las ubicadas hacia la periferia del islote son las α, que contienen glucagón; inmediatamente hacia el interior se encuentran esparcidas las δ, que producen somatostatina; en la parte central, en un número mucho mayor (62%), se disponen las células ß, que liberan insulina. Las células F, también llamadas PP, segregan el polipéptido pancreático y se localizan en la periferia de los islotes, en la parte posterior e inferior de la cabeza del páncreas.

Todas las células del islote están conectadas entre sí para coordinar sus respectivas actividades hormonales. Existen dos tipos de uniones: unas son fusiones de las membranas plasmáticas que aislan espacios o "bolsillos" intercelulares, los que pueden acumular secreción y dirigir el flujo de las hormonas insulares, regulando las superficies celulares expuestas a estimulación o inhibición. Las otras, denominadas uniones "gap", son estructuras de naturaleza proteica, pequeños "canales", que dejan pasar iones o moléculas, permitiendo el intercambio citoplasmático entre células vecinas (1).

Los islotes están inervados por neuronas ganglionares colinérgicas y peptidérgicas ubicadas en ganglios parasimpáticos del páncreas; además, reciben inervación adrenérgica desde ganglios paravertebrales. Los nervios no forman la clásica sinapsis con las células del islote, pero tienen sitios específicos de liberación, vecinos a los islotes. El sistema nervioso central modula la secreción de las hormonas a través de los receptores de los neurotransmisores.

HORMONAS PANCREATICAS: SINTESIS, SECRECION, MECANISMO DE ACCION Y FUNCIONES BIOLOGICAS

INSULINA

Biosíntesis de la insulina

La biosíntesis de la insulina se realiza en el retículo endoplásmico rugoso en cuya superficie externa se ubican los ribosomas. Comprende los procesos comunes a toda síntesis proteica: transcripción del código genético del DNA nuclear a un RNA mensajero específico, que guía la síntesis de los polipéptidos en los ribosomas del retículo endoplásmico, proceso llamado traducción. La insulina humana se sintetiza a partir de precursores secuenciales (2): primero se forma la preproinsulina, constituida por 110 aminoácidos (PM 11.500), con una vida media de un minuto. Este polipéptido facilitaría la asociación del RNA mensajero unido a los ribosomas con la membrana del retículo endoplásmico, en cuyo interior la preproinsulina da lugar a la proinsulina (PM 9.000). Esta última es una cadena de 86 aminoácidos, plegada sobre sí misma y unida por dos puentes disulfuro, que posee la secuencia aminoacídica de las cadenas A y B de la insulina y del péptido C de conexión. En el aparato de Golgi, por acción de un sistema enzimático, la proinsulina se transforma en insulina al perder el péptido C (PM 3.000). En consecuencia, la insulina queda constituida por las cadenas A y B, de 21 y 30 aminoácidos, respectivamente, y un peso molecular de 6.000. A medida que la insulina se va sintetizando, se une al zinc, formando hexámeros y se almacena como microcristales en gránulos, rodeados por una membrana sacular originada también en el aparato de Golgi. Estos gránulos contienen insulina, proinsulina, péptido C, zinc y calcio. De este modo, se explica que, frente a un estímulo adecuado, se secreta insulina y péptido C en proporciones equimoleculares y pequeñas cantidades de proinsulina que no se transformaron en insulina, debido a que el proceso de conversión proteolítica no es perfecto.

Mecanismo de secreción de la insulina

El principal mecanismo de secreción insulínica de la célula beta es la exocitosis, denominada también emiocitosis, que involucra el desplazamiento de los gránulos a través del citoplasma hasta la membrana celular y su posterior liberación al espacio extracelular. El proceso de exocitosis está mediado por la activación de los sistemas microtubulares que dirigen el movimiento de los gránulos hacia la periferia de la célula. La fuerza que permite el desplazamiento del gránulo de insulina radica en las sucesivas etapas de polimerización y despolimerización de la tubulina. En presencia de un estímulo secretagogo se activa la adenilciclasa, aumenta la concentración de AMPc, el que favorece la salida del calcio mitocondrial hacia el citosol. El AMPc y el calcio permiten la polimerización de la tubulina. En general, las acciones atribuidas al calcio son realmente producidas por el complejo calcio calmodulina, proteína que tiene cuatro sitios activos capaces de fijar calcio, evitando que éste reingrese a la mitocondria. Una vez que el gránulo se pone en contacto con la membrana celular, ésta se fusiona con la membrana sacular, proceso que es favorecido por derivados de los fosfolípidos. En la cara interna de la membrana plasmática existe un fino retículo de filamentos de actina, que actúa como un diafragma, a través del cual se vierte la secreción de insulina al intersticio del islote (3).

El principal secretagogo de la insulina es la concentración de glucosa extracelular; la magnitud de la respuesta de la célula beta depende de la intensidad y duración del estímulo de la glucosa. La liberación de insulina está regulada por señales intracelulares, tales como el AMPc, el Ca ++ citoplasmático, inositol trifosfato y diacilglicerol, que son lisoderivados de los fosfolípidos de la membrana celular.

La glucosa aumenta la concentración de calcio citoplasmático, vía AMPc, al facilitar su intercambio desde las mitocondrias. El Ca favorece la polimerización de la tubulina y neutraliza las cargas negativas de los gránulos de secreción, permitiendo la unión con la membrana plasmática. Los lisoderivados participan en la fusión de las membranas y por consiguiente, en la emiocitosis.

Algunos metabolitos del ácido araquidónico también controlan la secreción insulínica a través de las prostaglandinas, vía ciclooxigenasas, y de los ecosanoides, vía lipooxigenasas. La activación de los receptores α adrenérgicos y de la somatostatina inhiben la liberación de insulina.

Estas señales intracelulares se modifican por los niveles extracelulares de diversas sustancias o drogas; la más importante, como se ha mencionado, es la glucosa, que actúa estimulando la síntesis y liberación de la insulina. Además, la glucosa puede provocar la respuesta insulínica a otros secretagogos, de modo que también tiene una acción permisiva, prolongada en el tiempo (4).

Normalmente existe una insulinemia basal de 5-10 µU/ml en respuesta a bajas concentraciones de glucosa circulante (60-100 mg/dl); con glicemias entre 100 y 150 mg/dl, el páncreas responde con una liberación rápida y breve de insulina que llega a

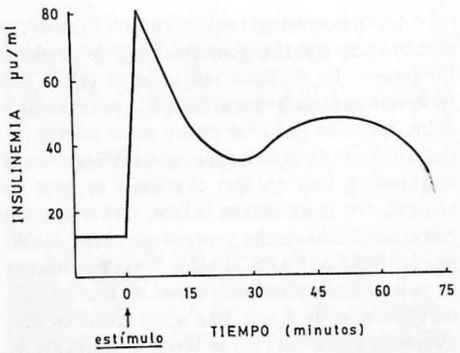


Figura 1. Liberación de insulina. Respuesta bifásica.

30-300 µU/ml, respuesta que es monofásica; con niveles de 150 a 200 mg/dl, la secreción es bifásica, la que se pone en evidencia con el estímulo de glucosa endovenosa (5). La primera fase, que es rápida y breve, se debe a la interacción entre la glucosa y su transportador; se libera la insulina almacenada en los gránulos. La segunda fase, caracterizada por una elevación lenta y mantenida de la insulinemia, se debería a la estimulación intracelular provocada por los productos del metabolismo de la glucosa y estaría relacionada con la biosíntesis de la hormona (Figura 1).

Algunos monosacáridos, como la galactosa, también favorecen la secreción de insulina, al igual que los aminoácidos; la arginina es la de mayor efecto y la histidina la de menor acción. Los electrolitos, potasio, bario y litio, en altas concentraciones, aumentan la liberación de insulina.

Ciertas hormonas, tales como catecolaminas, somatotrofina, lactógeno placentario, ACTH, hormonas gastrointestinales (incretinas), glucocorticoides, glucagón, andrógenos, estrógenos, progesterona, hormona tiroidea y la acetilcolina, estimulan la secreción; en cambio, la somatostatina la inhibe.

Entre las hormonas gastrointestinales, el péptido inhibidor gástrico (GIP) se libera con la ingesta de carbohidratos y también con los lípidos y proteínas; la inducción de la secreción insulínica que produce, es dependiente de la glicemia. La colecistokinina (CCK) sólo es estimulada por lípidos y aminoácidos, potenciando la liberación de insulina mediada por aminoácidos. Los péptidos similares al glucagón (GLP-I y GLP-II) actúan como el GIP. También tendrían función de incretinas los neuropéptidos, como el polipéptido vasointestinal activo (VIP) y el de la tirosina (NPY).

Mecanismo de acción molecular de la insulina

La insulina es una de las principales hormonas reguladoras de muchas células; no obstante, el mecanismo de acción a nivel molecular y sus efectos a corto y largo plazo aún no se han descrito satisfactoriamente. A corto plazo, involucra modificaciones en la actividad de enzimas y transportadores de membrana y, a largo plazo, provoca cambios en la síntesis de proteínas.

Una vez liberada a la sangre, la insulina actúa en los tejidos a través de receptores específicos que tienen la capacidad de reconocerla. Estos receptores, de naturaleza glicoproteica y estructura heterotetramérica, se sintetizan a partir de un precursor de una cadena o prorreceptor, el que es rápidamente glicosilado, formando dos unidades alfa (125-135 K) y dos beta (90 K). Estos receptores se encuentran uniformemente distribuidos en todas las membranas celulares de los tejidos sensibles a la insulina; su concentración es variable: en los eritrocitos son escasos, alrededor de 40, y en los adipocitos y hepatocitos alcanzan hasta 200.000. En 1985 se estableció que las subunidades a se encuentran ubicadas físicamente en la cara externa de la membrana citoplasmática, en cambio, las subunidades ß están distribuidas en la membrana y hacia el interior, en el citoplasma.

El receptor de insulina tiene capacidad antigénica potencial; los anticuerpos que se producen y reaccionan con los sitios activos del receptor reproducen los efectos biológicos de la insulina. El gen de este receptor está situado en el brazo corto del cromosoma 19 y su estructura fue establecida por dos grupos de investigadores en 1985.

El receptor de insulina es una tirosina-quinasa, regulada por la propia hormona, que se comporta como una enzima alostérica clásica. Cuando se une la insulina a la subunidad α, se estimula la fosforilación de los aminoácidos tirosina, glicina y lisina de la subunidad ß; el ATP actúa como donador de fosfato. Posteriormente ocurre la autofosforilación del receptor a través de una cascada de fosforilaciones intramoleculares, de tal manera que a lo menos cinco tirosinas de la porción intracelular de la subunidad ß son fosforiladas. Se ha demostrado que la actividad tirosina-quinasa es esencial para la producción de algunas de las acciones insulínicas (6).

La importancia de la actividad tirosina-quinasa sobre la acción insulínica, se refleja en los efectos de la hormona tanto a corto como a largo plazo.

La forma como exactamente se transmite la señal desde el receptor al interior de la célula es aún incierta. La mayoría de los investigadores lo han enfocado como un modelo de fosforilación en cascada inducida por la insulina; el receptor fosforilado activa las quinasas y fosfatasas (segundos mensajeros), los que a su vez fosforilan o desfosforilan uno o más sustratos celulares, amplificándose así la señal.

Además de las quinasas y fosfatasas, actúan otros segundos mensajeros, tales como el AMP cíclico, el inositol trifosfato, el diacilglicerol y algunos péptidos de bajo peso molecular provenientes de la membrana celular. Sin embargo, no todas las acciones de la hormona son producidas por esos mediadores: los efectos rápidos, como el transporte de glucosa, se podrían deber a la hiperpolarización que se produce en las membranas por acción de la insulina.

Al unirse la insulina a los receptores se forman complejos hormona-receptor y luego se produce el desplazamiento de ellos, los que posteriormente se agregan, haciéndose irreversible la unión insulina-receptor. A continuación se internalizan en sitios especiales (coated pits), que tienen una proteína denominada clatrina; en ellos, varios complejos unidos a un sector de la membrana celular son incorporados al citoplasma, constituyendo un receptosoma, el que se fusiona con el aparato de Golgi y se convierte en lisosoma. De esta manera, los receptores pueden volver a la membrana plasmática y la hormona es degradada. La internalización es un proceso lento e innecesario para los efectos biológicos de la hormona, lo que sugiere que deben existir mediadores intracelulares.

El modelo de la fosforilación en cascada inducido por la insulina es apoyado por el hecho que las desfosforilaciones son importantes en la regulación enzimática de la glicógeno-sintetasa, la lipasa hormonosensible y la piruvato-deshidrogenasa. Las fosforilaciones de los aminoácidos serinas participan en la activación de la ATP-citrato-liasa y la acetil-CoA-carboxilasa. Sin embargo, no todas las acciones de la insulina en la célula pueden estar relacionadas con cambios de fosforilación; así por ejemplo, no hay evidencias de que la insulina estimule la fosforilación o desfosforilación del transportador de glucosa o cualquier otra proteína de la vía del transporte de glucosa.

La insulina regula la enzima clave de la neoglucogénesis, la fosfo-enol-piruvato-carboxiquinasa, disminuyendo su síntesis y no por una acción frenadora de su actividad (7).

El transporte de glucosa al interior de la célula se realiza mediante el proceso denominado difusión facilitada, que consiste en la translocación selectiva de una molécula a través de la membrana celular, en contra de su gradiente y con la intervención de otra molécula conocida como transportador. Investigaciones recientes (8) han permitido identificar y purificar el transportador de glucosa (GLUT 4); éste es de naturaleza glicoproteica, tiene un PM de 55 K Dalton y una estructura de 12 α-hélices distribuidas en la membrana, con sus cargas eléctricas dispuestas hacia el interior y la sección hidrocarbonada hacia el extracelular. El transportador se puede asimilar a un cilindro hidrofóbico, en el cual las hélices 7 a 11 forman el canal hidrofílico interior y las hélices restantes interactúan con la capa lipídica de la membrana. La porción hidrocarbonada tendría la función de estabilizar la estructura del cilindro. Las hélices 7 y 8 constituyen posiblemente los canales del transporte de glucosa, dado que contienen una gran cantidad de residuos serina y glutamina, que son capaces de unirse por enlaces de hidrógeno a la glucosa. Los hidroxilos de los carbonos 1-3-6 de la glucosa participan en la unión al transportador. Cuando una molécula de glucosa del medio extracelular interactúa con el transportador, éste se abre alrededor del carbono 1, atrapando la glucosa, la que queda encerrada detrás del carbono 6. Hay evidencias que sugieren que los cambios conformacionales involucrados en el movimiento de las hélices 9 y 10, permiten el paso de la glucosa al citoplasma.

Estas observaciones han conducido a otro modelo de acción, en el cual la autofosforilación del receptor también es responsable de los cambios conformacionales de la subunidad ß, pudiendo así interactuar no covalentemente con algunos otros sistemas efectores. Además, en este esquema pueden incluirse las fosfatidilinositol-quinasas y las fosfolipasas. La acción insulínica estimula una o más fosfolipasas, incluso una fosfolipasa C específica que puede generar inositol, el que reproduce varios efectos intracelulares de la insulina. Estos sistemas efectores pueden relacionarse entre sí a

través de otros mecanismos, como es la vía de la proteína G, dependiente del guanosin-trifosfato (GTP). La insulina, al unirse al receptor, fosforila la proteína G, cuyos cambios conformacionales permiten activar la adenilato-ciclasa y producir AMP cíclico.

Las funciones anabólicas de la insulina sugieren que debe tener un efecto directo sobre la expresión genética, las que podrían ser explicadas por el proceso de internalización del receptor.

En resumen, la insulina se une a su receptor sobre la membrana plasmática, lo que lleva a una autofosforilación de la subunidad ß del receptor, el que se activa. De este modo el receptor puede a su vez estimular una o más proteínas de membrana, con formación de mensajeros intracelulares que traducen las acciones de la hormona, principalmente a nivel de la activación de enzimas (9) (Figura 2).

Acciones metabólicas de la insulina

Es conocido que las enzimas son los agentes de la vida en general y del metabolismo en particular; el hecho que algunas enzimas puedan emitir o recibir señales constituye la base de la regulación metabólica de todos los organismos, desde los más simples a los más complejos. En los últimos 30 años se sabe que algunas acciones de la insulina se deben a activación o inhibición de enzimas.

El aumento de la síntesis de glicógeno se debería a la activación de la glicógeno-sintetasa y a la inhibición de la glicógeno-fosforilasa; la degradación de glucosa está estimulada por la inducción de la glucoquinasa y la activación de la fosfofructoquinasa y la piruvato-deshidrogenasa. La disminución de la neoglucogénesis se debería a una menor captación de alanina (aminoácido glucogénico) por el hígado. El transporte de glucosa está desplazado hacia la célula debido a la formación de glucosa-6-fosfato, que no puede volver al extracelular.

En el metabolismo de los lípidos, es muy conocido que la disminución de la lipólisis está mediada por una inhibición de la lipasa; en cambio, el aumento de la lipogénesis es función de una activación de la lipoproteinlipasa y de la acetil-CoA-carboxilasa, que es la que forma inicialmente ácidos grasos a partir del acetil-CoA. La inhibición de la cetogénesis se debe a una disminución de los niveles de carnitina, que es la proteína transportadora que favorece la entrada de los ácidos grasos a la

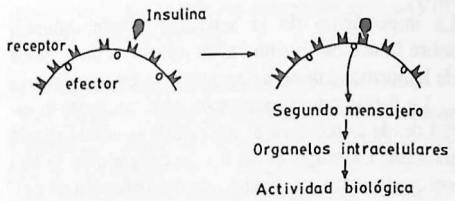


Figura 2. Modelo de acción insulínica.

mitocondria, lugar en donde se metabolizan a cuerpos cetónicos.

La mayor síntesis de proteínas se debe al aporte de aminoácidos y a las acciones insulínicas a nivel del núcleo, tales como el aumento de los niveles de RNA mensajero y del número de ribosomas, hechos que favorecen la iniciación de la traducción.

La insulina permanece en circulación un tiempo breve con una vida media de 5 minutos. A la hora se ha metabolizado el 85%, el hígado capta y degrada el 50% y el riñón, cerca del 40%.

GLUCAGON

Biosíntesis del glucagón

El glucagón es una hormona polipeptídica compuesta por una cadena de 29 aminoácidos, con un PM de 3.485.

Por cromatografía se han separado en el plasma 4 fracciones de glucagón inmunorreactivo (IRG): el glucagón clásico, recién descrito, que es el más importante en la regulación de la homeostasis, y otro de 150.000 Dalton, llamado "big plasma glucagon" (BPG) o factor interferente, que corresponde al 50% del total y cuyo significado se desconoce. Además, se ha aislado una fracción de PM 9.000, que es proglucagón biológicamente inactivo, y un cuarto compuesto de PM 2.000, que se encuentra en pequeñas cantidades y correspondería a un producto de degradación del glucagón (10).

En las células alfa se sintetiza proglucagón, que se convierte en glucagón por la acción de dos enzimas, una con actividad de tripsina y otra de carboxipeptidasa B.

A partir del mismo gen, localizado en el cromosoma 2, se sintetizan distintos tipos de glucagón, tanto de origen pancreático como extrapancreático. Estas variedades de glucagón tienen diferencias estructurales, de peso molecular y acciones biológi-

TABLA 1

PEPTIDOS BIOLOGICAMENTE ACTIVOS DERIVADOS DEL GEN DEL GLUCAGON

Péptido	*Sitio de origen*	*Efecto*
Glucagón	Células α páncreas estómago	Producción de glucosa y de cuerpos cetónicos
GLP-I y GLP-II	Células L	Liberación de insulina
Enteroglucagón (Glicentina) Oxintomodulina (Gliz)	Células L intestino delgado	?

cas (Tabla 1). El glucagón pancreático se libera en condiciones de hipoglicemia o ayuno, y el intestinal por la ingesta de hidratos de carbono.

Mecanismos de acción molecular del glucagón

El glucagón actúa en los tejidos a través de receptores específicos de la membrana, denominados GR1 y GR2. Posteriormente se produce una modificación en la organización de la estructura de los receptores y una mayor exposición de sus grupos sulfidrilos. El GR2 (glicoproteína de PM 63.000) es el receptor responsable, a nivel intracelular, del incremento en la concentración de AMPc, el que activa sistemas enzimáticos (proteínquinasa) que amplifican la respuesta por reacciones de fosforilación en cascada. El GR1 favorece la hidrólisis del fosfolípido inositol.

La mayoría de los efectos biológicos del glucagón sobre el hígado se ejercen a través de la activación de la adenilato-ciclasa de la membrana celular (ATP ⟶ ADP) y de la interacción con la proteína G regulada por el guanosín-trifosfato (GTP). La acción total del glucagón sobre la adenilato-ciclasa es controlada por la propia hormona, que actúa desde el exterior de la célula y por el GTP desde el interior. Después de la unión a los sitios específicos, el glucagón es internalizado y presumiblemente degradado. El mecanismo a través del cual el glucagón activa la producción enzimática de AMPc se realiza por la migración del complejo hormona-receptor en la bicapa lipídica de la membrana y por la interacción con la proteína de unión del nucleótido de guanina. En esta reacción se une el GTP e interactúa con la parte catalítica de la enzima para formar el complejo activo y liberar GDP. La continua unión de la hormona al receptor permite la formación de la enzima unida al GTP y la consecuente activación de la adenilciclasa. La inactivación de este sistema se debe a una reacción espontánea de liberación de GMP, quedando la enzima unida al GDP.

Evidencias recientes sugieren que el glucagón también actúa independientemente del AMPc, elevando el calcio citosólico, vía hidrólisis de fosfolípidos. La rápida ruptura del fosfatidil-inositol permite la liberación de fosfatidil-trifosfato (IP3) y de diacil-glicerol (DAG). El IP3 induce la salida de calcio del retículo endoplásmico, elevando su concentración en el citosol. El DAG, en presencia de calcio y fosfatidil-serina (o un fosfolípido similar) activa la proteínquinasa C, que activaría enzimas a través de su fosforilación (11).

Acciones metabólicas del glucagón

Los niveles fisiológicos del glucagón regulan la velocidad de producción de glucosa a través de la glicogenólisis y la neoglucogénesis. El glucagón es responsable de un 75% de la producción neta de glucosa y es el factor determinante de los niveles de glucosa en el estado post absortivo. Las catecolaminas tendrían un papel secundario y actuarían, probablemente, en circunstancias de gran necesidad, como el ejercicio y las hipoglicemias. Después de un ayuno de toda la noche, la producción hepática de glucosa es función de la acción glicogenolítica del glucagón, por activación de la glicógeno fosforilasa. En el ayuno prolongado, de 60 horas o más, cuando no hay glicógeno hepático, la neoglucogénesis estimulada por glucagón es la principal fuente de producción de glucosa. El aumento de la cetogénesis del ayuno se debe a la estimulación del sistema acil-carnitin-transferasa por el glucagón, con la consecuente elevación de los ácidos grasos en la mitocondria, donde son ß oxidados, formando los cuerpos cetónicos: acetoacetato y ß-hidroxibutirato.

En el tejido adiposo, el glucagón activa las lipasas que participan en la degradación de triglicéridos, liberando glicerol y ácidos grasos al compartimiento extracelular, los que en el hígado sirven de sustrato para la formación de cuerpos cetónicos.

Por otra parte, los niveles elevados de glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos frenan la producción de glucagón; en cambio, algunos aminoácidos, tales como la arginina, la alanina y la glicina, la esti-

mulan. También tienen efecto positivo las hormonas digestivas secretadas en respuesta a la ingesta de proteínas (GIP, colecistoquinina y gastrina); la acción inversa se debe a la secretina, liberada por los hidratos de carbono.

El *stress* también aumenta la glucagonemia, a través de la adrenalina, beta endorfinas, cortisol, hormona de crecimiento y, posiblemente, pancreastatina.

La respuesta del glucagón a la ingesta alimentaria, está regulada no sólo por los nutrientes, sino también por las hormonas gastrointestinales y neurotransmisores.

SOMATOSTATINA

Síntesis y mecanismo de acción de la somatostatina

La somatostatina es un polipéptido de 14 aminoácidos producido por varias células y tejidos. Primero se aisló del hipotálamo y posteriormente del sistema nervioso, de las células APUD y de las células delta insulares. La vida media de la somatostatina es muy breve y la glucosa es un estímulo para su liberación a la circulación.

Esta hormona posee receptores específicos en los tejidos de origen glandular, tanto endocrinos como exocrinos, a nivel del tracto digestivo. La unión a su receptor produce una disminución de la concentración de AMPc. Las acciones biológicas de la somatostatina son consecutivas al efecto inhibidor que ejerce sobre la secreción de insulina y glucagón.

POLIPEPTIDO PANCREATICO

Síntesis y secreción del polipéptido pancreático

Se trata de un polipéptido de PM 4.200, compuesto de 36 aminoácidos, que tiene propiedades hormonales. Es sintetizado por las células F del páncreas y por otras células distribuidas a lo largo del tracto digestivo. La ingestión de glucosa eleva en forma discreta y fugaz los niveles de este polipéptido, en tanto que el descenso tardío de la glicemia post ingesta y la hipoglicemia producen un mayor aumento de su concentración. Las proteínas de la dieta también tienen este último efecto en forma rápida y sostenida; del mismo modo actúan los lípidos aunque con menor intensidad. No obstante, hasta hoy no se conoce la forma en que este péptido ejerce su función reguladora.

METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO, LIPIDOS Y PROTEINAS

La insulina y el glucagón, de efectos metabólicos antagónicos, son responsables de la regulación de la homeostasis del combustible. ambas hormonas, a través de acciones diametralmente opuestas, controlan el movimiento de los nutrientes hacia o desde las células, según las necesidades y el suministro de energía (12). La secreción de insulina, glucagón y somatostatina está regulada por múltiples señales; algunas de ellas proceden del interior del islote y otras son externas.

Señales internas de los islotes. Las hormonas insulares, a través de las conexiones intercelulares, pueden ejercer profundos efectos sobre la actividad de las células vecinas. La somatostatina puede inhibir la secreción de insulina y glucagón, éste último estimula la liberación de insulina y somatostatina; la insulina a su vez, inhibe la producción de glucagón (13).

Señales externas. Los islotes son capaces de percibir la necesidad o disponibilidad de sustancias nutritivas. Por lo tanto, las concentraciones de éstas, particularmente los niveles de glucosa, ejercen una importante influencia sobre la secreción de insulina y glucagón, con el objeto de que estas hormonas desarrollen su acción reguladora.

La insulina tiene un efecto anabólico y anticatabólico. Es la hormona de la alimentación y promueve la reserva de nutrientes después de la ingestión de alimentos. Por el contrario, el glucagón es una hormona catabólica, es decir, libera energía de los depósitos. La razón insulina/glucagón determina el sentido del metabolismo, ya sea anabólico o catabólico, actuando sobre diversos órganos en el ciclo ayuno-alimentación.

Metabolismo en el período de alimentación

Durante el estado de alimentación se libera insulina a fin de estimular los mecanismos de almacenamiento de energía. Sin embargo, no todas las estructuras del organismo son igualmente dependientes de esta hormona. Los tres tejidos más sensibles a la insulina son el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado.

Tejido adiposo. La principal función metabólica del tejido adiposo es el depósito de energía química en forma de triglicéridos, los que constituyen fundamentalmente la grasa del organismo. Desde el punto

de vista estructural, los triglicéridos son compuestos orgánicos, en los que una molécula de glicerol está esterificada con tres moléculas de ácidos grasos. La síntesis de triglicéridos, incluyendo la formación de ácidos grasos, se conoce como lipogénesis y se produce frente a una oferta de energía mayor a la demanda.

Los ácidos grasos que se emplean en la síntesis de triglicéridos provienen fundamentalmente de la dieta; los aceites y grasas están constituidos por estos compuestos, los que al desdoblarse por acción de la lipasa lipoproteica, liberan los ácidos grasos que entran al tejido adiposo. Estos procesos son directamente estimulados por la insulina, la que activa la lipasa lipoproteica usando como segundo mensajero el AMP cíclico.

Una pequeña cantidad de ácidos grasos se sintetiza a partir de acetil-CoA y NADPH2, como cofactor. Este último se produce, en parte, durante la metabolización de la glucosa por la vía de las pentosas. La acetil-CoA se obtiene como metabolito normal de la glicólisis y de la degradación de los ácidos grasos a través de la lipólisis.

Para la síntesis de triglicéridos se requiere que el glicerol esté fosforilado al estado de glicerol fosfato. Este compuesto se produce en la vía glicolítica, pero también se ha descrito en el tejido adiposo una quinasa que fosforila el glicerol. La insulina aumenta la entrada de glucosa a la célula y favorece su posterior transformación en ácidos grasos y triglicéridos.

Tanto los lípidos endógenos (prebeta-lipoproteínas), como los exógenos (quilomicrones) provenientes de la dieta, ingresan al adipocito como ácidos grasos, los que se transforman en triglicéridos, proceso mediado por la acción de la insulina.

Se dice que la insulina es lipogénica, porque estimula todas las vías que conducen al depósito de triglicéridos en el tejido adiposo. Además, es antilipolítica, es decir, inhibe la degradación de los triglicéridos porque inactiva la lipasa lipolítica.

Músculo. En este tejido, el metabolismo tiene un doble objetivo: obtener energía en forma de ATP para el trabajo muscular y mantener las proteínas contráctiles y estructurales, a través de la síntesis proteica.

La formación de proteínas en las células es una vía compleja que requiere de los aminoácidos y de la exacta información en el código genético (DNA). En ella participan tres tipos de RNA y estructuras tales como los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi. En todas las etapas de la síntesis proteica se requiere ATP, el que es suministrado mediante las acciones anabólicas de la insulina. Para la iniciación de este proceso se necesita que los aminoácidos estén activados; para ello reaccionan con el ATP y se forman aminoácidos adenilados. Los aminoácidos provienen de la dieta y de la degradación de las proteínas del organismo (proteólisis).

La insulina incrementa la formación de uniones peptídicas y de RNA, especialmente del RNA mensajero; también favorece la liberación de las proteínas del RNA ribosomal y de este modo aumenta la velocidad de la síntesis proteica. Además, esta hormona también favorece el ingreso de aminoácidos al músculo y, por otra parte, inhibe la proteólisis. Todos estos efectos son independientes de su acción sobre la glucosa.

El incremento de los niveles de aminoácidos séricos post ingesta, estimula la secreción de insulina, lo que produce el depósito de los mismos como proteínas, con lo cual la concentración de estos sustratos, que estaban elevados en el plasma, retornan a las cifras basales. Este descenso hace desaparecer el estímulo de secreción, completándose así el mecanismo de retroalimentación que asegura la homeostasis.

Las funciones de reserva, primordiales en el adipocito, son de menor importancia en el músculo, donde sólo hay depósito de glucosa, como glicógeno en pequeña cantidad, que se usa sólo en casos de emergencia. La glucosa entra al músculo por acción de la insulina y luego sigue dos vías metabólicas principales: la glicólisis, que genera ATP, y la glicogénesis; ambos procesos son estimulados por la insulina.

Hígado. La captación de glucosa por este órgano también depende parcialmente de la acción insulínica; inicialmente corresponde al 10% y en pocas horas al 33% de la ingesta. Dentro del hepatocito la glucosa se fosforila a glucosa-6-fosfato, reacción en la que participa una glucoquinasa y el ATP; la insulina estimula este paso metabólico a través de la inducción de la enzima. Para ello, la hormona produce a nivel de su receptor de membrana celular, una sustancia que actuaría liberando el segmento del DNA que codifica la síntesis de la glucoquinasa.

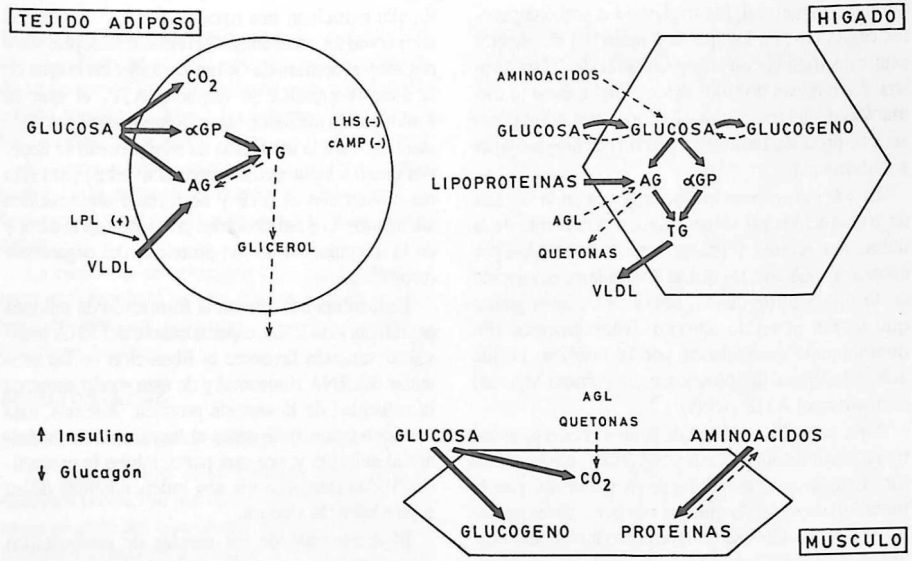


Figura 3. Estado de alimentación.

La estimulación de la enzima por este mecanismo impide que la reacción sea inhibida por exceso del producto (glucosa-6-fosfato). La forma intracelular de los monosacáridos es siempre fosforilada, lo que impide que puedan salir libremente de la célula hepática.

En el hepatocito, la glucosa-6-fosfato puede seguir varios caminos:

– *Glicólisis y oxidación en el ciclo de Krebs.* El objetivo es producir energía en forma de ATP, necesaria para el trabajo celular. Existen dos enzimas, la fosfofructoquinasa y la piruvatoquinasa, que participan en la degradación de glucosa a piruvato y que se activan frente a una disminución de los niveles intracelulares de ATP.

– *Glicogénesis.* Cuando el hepatocito dispone de ATP, almacena glucosa en forma de glicógeno. El fosfato de la glucosa-6-fosfato pasa de la posición 6 a la 1, luego reacciona con UTP (uridintrifosfato) para formar UDP-glucosa, que es la modalidad de fijación de la glucosa en el precursor de glicógeno. La enzima que participa en el enlace de las nuevas unidades de glucosa es la glicógeno sintetasa, que es inducible por la insulina; por lo tanto, se estimula la glicogénesis cuando los niveles de la hormona están aumentados (12).

La síntesis de glicógeno persiste varias horas después de las comidas, a partir de los precursores de 3 átomos de carbono formados en los tejidos periféricos.

– *Vía de las pentosas.* Otro camino alternativo para la glucosa-6-fosfato es la formación de pentosas, ribosa y desoxirribosa, necesarios para la síntesis de ácidos nucleicos. Además, en esta vía se produce NADPH, cofactor que participa en la producción de ácidos grasos. También se forma ácido glucurónico a partir de la glucosa-6-fosfato.

– *Síntesis de ácidos grasos.* El hígado también puede sintetizar ácidos grasos, teniendo como sustrato inicial la glucosa, a través de la unión consecuente de las dos unidades de carbono de la acetilcoenzima A, provenientes de la glicólisis. También es capaz de formar triglicéridos a partir de ácidos grasos dietarios y glicerolfosfato, que es un producto normal de la degradación de la glucosa. Todo este proceso se denomina lipogénesis. En condiciones normales, a diferencia del tejido adiposo, en el hígado no existen depósitos de lípidos.

– *Formación de colesterol y ácidos biliares.* Una función hepática muy importante es la síntesis de colesterol y ácidos biliares, que tiene como sustrato el acetoacetato. Todos los lípidos producidos por el hígado: triglicéridos, fosfolípidos y colesterol, se liberan a la circulación periférica como lipoproteínas. Los quilomicrones son los únicos lípidos que no se forman en el hígado.

– *Síntesis de aminoácidos.* En el hígado, además, hay formación de aminoácidos mediante el uso del esqueleto hidrocarbonado de algunos intermediarios de la glicólisis y del ciclo de Krebs, tales como el lactato y el glicerol. Por una reacción de aminación, el amonio se une a la molécula hidrocarbonada, originándose así el aminoácido correspondiente.

En resumen, durante la alimentación (14) se produce una elevación del nivel sanguíneo de glucosa, pero gracias a la acción insulínica, su concentración se normaliza rápidamente y a las dos horas ya alcanza sus valores basales. La insulina controla la homeostasis de la glucosa mediante tres mecanismos muy bien coordinados: supresión de la producción hepática de glucosa, estimulación de la captación por los tejidos esplácnicos (hepático y gastrointestinal) y por los tejidos periféricos (muscular y adiposo) (Figura 3).

Metabolismo en el período de ayuno

Durante el ayuno, la secreción de glucagón aumenta y la de insulina disminuye. La relación hormonal así establecida, favorece todos los procesos catabólicos.

Tejido adiposo. Este tejido libera ácidos grasos desde los depósitos de triglicéridos a la circulación periférica, los que posteriormente son metabolizados por el hígado y músculo. Los ácidos grasos libres representan el principal combustible para los tejidos que no se nutren exclusivamente de glucosa.

Los niveles bajos de insulina propios del ayuno favorecen la acción de la triglicérido-lipasa, de tal manera que aumenta la lipólisis y se produce la hidrólisis de los triglicéridos. Los ácidos grasos se liberan a la sangre y son transportados a los tejidos, que los utilizan como fuente de energía (músculo esquelético y cardíaco).

Con concentraciones bajas de insulina y niveles altos de glucagón se produce liberación de ácidos grasos libres; no obstante, es difícil separar las consecuencias de la falta de insulina y de la elevación de glucagón. En todo caso, en estas condiciones de desbalance hormonal, la glucosa no entra a las células, excepto al sistema nervioso central y a los glóbulos rojos, que no pueden emplear otra fuente de energía.

Músculo. Durante el ayuno, la glucosa no es captada por las células musculares, por lo que éstas utilizan como principal fuente de energía los ácidos grasos libres provenientes del tejido adiposo y los cuerpos cetónicos formados en el hígado.

El proceso de degradación de los ácidos grasos implica la remoción conjunta de dos átomos de carbono del extremo terminal carboxílico de la molécula, proceso denominado por esta razón beta oxidación. Así, un ácido graso de cadena larga, puede ser degradado completamente hasta acetil-CoA, que es oxidado a CO_2 y H_2O en el Ciclo de Krebs. El complejo de oxidasas está acoplado con el sistema de fosforilación del ADP en ATP, motivo por el cual los ácidos grasos son de esta manera productores de energía.

La falta de insulina y el aumento del glucagón provocan proteólisis, vale decir, desdoblamiento de las proteínas, con liberación de aminoácidos a la sangre, lo que determina una pérdida de proteínas musculares.

Hígado. Durante el ayuno, el hígado es el órgano encargado de producir glucosa para mantener un nivel adecuado en la sangre y asegurar un buen aporte al sistema nervioso central. La glucosa se sintetiza principalmente por desdoblamiento del glicógeno (75%) y por neoglucogénesis derivada del lactato, alanina, glicerol y piruvato, en el mismo orden de importancia. En el organismo no es posible obtener glucosa de ácidos grasos; los derivados del tejido adiposo se utilizan como fuente de energía en el hígado.

La actividad simultánea de la neoglucogénesis en el hígado y la glicólisis en el músculo, origina un ciclo de cadenas hidrocarbonadas conocido como ciclo de Cori. La glucosa producida por los hepatocitos va al músculo, donde es degradada a piruvato y lactato, los que retornan al hígado para formar glucosa; en consecuencia, esto no constituye una producción neta de glucosa, sino una reciclación. Así se elimina el lactato y el piruvato de la sangre, recuperándose el glicógeno.

Los ácidos grasos libres son metabolizados a acetoacetil-CoA y acetil-CoA, los que son parcialmente utilizados en el ciclo de Krebs para producir ATP. El exceso de acetil-CoA da origen a los cuerpos cetónicos: ácidos acetoacético y ß-hidroxib-

utírico; la acetona se produce a través de la decarboxilación del acetoacético, tanto por acción de la decarboxilasa como por vía no enzimática.

Los cuerpos cetónicos se sintetizan en las mitocondrias de los hepatocitos; los derivados acilos de la coenzima A entran a la mitocondria unidos a la carnitina como transportador, formando así acilcarnitina, reacción mediada por la enzima acil-carnitin-transferasa I. En el interior de la membrana mitocondrial, por acción de la acil-carnitin-transferasa II, se liberan los acil-CoA de la carnitina y, finalmente, son oxidados a cuerpos cetónicos en la mitocondria.

El aumento de la cetogénesis es favorecida por dos mecanismos: 1. Excesiva producción de ácidos grasos libres provenientes de la hidrólisis de los triglicéridos de los depósitos, lo que asegura el sustrato adecuado para la beta oxidación, y 2. Aumento de la carnitina y activación de la acil-carnitin-transferasa, enzima reguladora de la cetogénesis.

Los cuerpos cetónicos, como ya se ha explicado, son metabolitos normales de la oxidación de los ácidos grasos libres en el hígado. Se forman en pequeñas cantidades y son metabolizados por el músculo y otros tejidos. Frente al ayuno prolongado, los cetoácidos se originan en mayor proporción y el músculo no es capaz de utilizarlos a la velocidad con que se producen, con el consiguiente aumento en la sangre y su aparición en la orina (15).

Estudios recientes han demostrado que la acetona es un potencial sustrato neoglucogénico en el ser humano.

En condiciones fisiológicas, cuando los islotes pancreáticos reaccionan de un modo normal, los niveles de glucosa sanguínea se mantienen en rangos notablemente estrechos. La ingestión de glucosa produce una hiperglicemia transitoria, la que es rápidamente controlada, debido a una pronta y adecuada liberación de insulina. Por el contrario, si no se reciben hidratos de carbono, aumenta la secreción de glucagón, desencadenándose los procesos catabólicos y la formación de glucosa por el hígado.

Todas estas acciones coordinadas de la insulina y el glucagón están distorsionadas en la diabetes, enfermedad caracterizada fundamentalmente por una deficiencia de la acción insulínica. La hormona no ejerce adecuadamente sus efectos, lo que conduce a trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos.

FISIOPATOLOGIA DE LA DIABETES

Las alteraciones fisiopatológicas de la diabetes son múltiples y diferentes, según se trate del tipo insulinodependiente o no insulinodependiente. Sin embargo, el hecho central es un defecto en la secreción insulínica o una falla de las células efectoras, lo que conduce a múltiples trastornos metabólicos. Con fines didácticos revisaremos todas las anormalidades producidas por la falta de acción insulínica y que pueden ocurrir desde su síntesis hasta sus efectos post receptor (16).

– *Anormalidades de la síntesis de insulina.* Teóricamente se puede sintetizar una insulina anormal en su secuencia aminoacídica, lo que provoca alteraciones de la estructura bidimensional y tridimensional de la hormona. Esta anomalía podría estar genéticamente determinada por un DNA aberrante en los nucleótidos que codifican la hormona. Otra posibilidad sería una mutación genética, que se podría producir al formarse el RNA mensajero, alterando uno o más de los tripletes de nucleótidos necesarios para la síntesis de la molécula de insulina.

Aunque en forma excepcional, se han publicado casos de sujetos que tienen una secuencia aminoacídica anormal de su insulina (17).

También, es posible que exista una insulina alterada debido a fallas en la conversión de preproinsulina a proinsulina o de esta última a insulina. En estos casos puede tratarse de una transformación incompleta o de una anomalía de la enzima responsable de la ruptura del enlace peptídico correspondiente. Es así como se han descrito familias con hiperproinsulinemia que presentan una insulinorresistencia y diabetes no insulinodependiente.

– *Defectos en la secreción de insulina.* En los pacientes diabéticos se han encontrado distintos grados de secreción insulínica, que incluyen desde la insulinopenia extrema, propia de la DMID, hasta una marcada hiperinsulinemia con hiperglicemia, como se observa en DMNID obesos con resistencia insulínica (18).

En los DMID, lo fundamental es la destrucción de las células ß con la consecuente insulinopenia, por lo que se encuentran niveles séricos muy bajos o no detectables de insulina o péptido C; además, las determinaciones efectuadas en extractos de páncreas de pacientes DMID fallecidos, revelan concentraciones mínimas de la hormona. En los distintos pacientes, la disminución de la secreción insulínica es variable y guarda relación directa con el número de células beta comprometidas y destruidas. El déficit de insulina se presenta desde el comienzo de la enfermedad y se acentúa durante el curso de ella; no obstante, en algunos casos se puede apreciar una recuperación parcial y temporal en los períodos de remisión. Cada sujeto tiene un comportamiento diferente según su propia respuesta inmunológica y los años de evolución de la enfermedad. Este es un hecho ampliamente descrito en la literatura y confirmado por nosotros al encontrar niveles de péptido C urinario promedio de 0,4 nmol/4 horas en DMID de 5 a 11 años de evolución (19). En general, se ha estimado que la DMID se manifiesta cuando se ha destruido el 75 a 90% de la masa insular.

A consecuencia de la regulación paracrina en el islote, el marcado déficit insulínico de estos pacientes determina un aumento de la secreción de glucagón frente a diversos estímulos alimentarios. De este modo, en la DMID se produce insulinopenia e hiperglucagonemia, trastornos que acentúan las alteraciones metabólicas de estos pacientes. En 1978 confirmamos estos hallazgos hormonales en DMID (20), apoyando la teoría bihormonal de Unger.

Los diabéticos no insulinodependientes, por el contrario, tienen una masa insular cercana al 50% y mantienen niveles insulínicos basales normales o elevados. También en estos sujetos es normal la relación insulina-proinsulina y la bioactividad de la hormona.

Aún cuando las concentraciones insulínicas basales no estén disminuidas, se han identificado varias anormalidades en su secreción, las que guardan relación con el estado nutritivo que presentan estos sujetos al inicio de la enfermedad (21).

En los DMNID obesos los niveles de insulina pueden ser normales o elevados frente al estímulo de glucosa oral, pero siempre inferiores a los de obesos no diabéticos. En estos casos, se desconoce aún si el defecto primario se encuentra en las células ß o en los receptores insulínicos.

En términos generales, en los DMNID existe una respuesta menor o retardada de la fase aguda de secreción insulínica al estímulo de glucosa endovenosa. No obstante, la segunda fase de liberación de insulina puede estar normal o levemente aumentada, lo que se observa en los pacientes con glicemias inferiores a 200 mg/dl; sobre estos valores, existe una reducción de la segunda fase. Estos hallazgos se interpretan como un defecto específico del mecanismo sensor de la glucosa de la célula beta o de algún otro factor que participe en el mecanismo de secreción de la hormona.

Además, en los DMNID con niveles bajos de insulina y severa hiperglicemia de ayuno (200-220 mg/dl) la insulina es incapaz de inhibir la producción hepática de glucosa a partir de lactato. Así, a medida que la diabetes se hace más severa, este defecto es también más prominente.

Parece evidente que los DMNID tienen una variedad de trastornos cualitativos y cuantitativos en la secreción insulínica y en su acción periférica (22). Sin embargo, hasta hoy no hay unanimidad respecto a cual de estas alteraciones es primaria, aunque ya en 1965 Cerasi postulaba que la falla inicial estaba a nivel de la secreción y que la resistencia insulínica era un hecho secundario.

– *Anormalidades de las células efectoras.* Es evidente que el hallazgo de niveles normales de insulina o hiperinsulinemia con hiperglicemia en los DMNID, sugiere la existencia de alguna forma de resistencia insulínica. Los DMNID, en especial los obesos, presentan trastornos de los receptores insulínicos de las células blanco, lo que también se ha encontrado en los de peso normal.

Se han descrito fallas a nivel del receptor mismo, identificadas como una menor afinidad insulina-receptor, que probablemente se deben a una disminución del número de receptores, a una menor afinidad del complejo hormona-receptor o a una mayor constante de disociación de este complejo. Lo anterior se encuentra habitualmente en DMNID obesos, así como en sujetos con disminución de la tolerancia a la glucosa.

Además, los anticuerpos antirreceptor insulínico, que se encuentran en algunas patologías como la acantosis nigricans, impiden la unión de la insulina al receptor. Según Cerasi, estos son los casos en que la resistencia insulínica constituye el factor primario de la DMNID.

Se ha postulado la existencia de defectos post receptor en los DMNID de peso normal o bajo, que podrían abarcar un gran espectro, desde la inclusión del complejo insulina-receptor, los intermediarios de la acción insulínica o las enzimas cuya actividad es mediada por la hormona.

Recientemente (23), se ha encontrado en los DMNID una menor actividad de la tirosina-quinasa, una disminución del número de transportadores de

glucosa y un retardo en la internalización del complejo insulina-receptor, defectos que probablemente se presentan en estos pacientes en forma concomitante.

Entre las alteraciones post receptor en los DMNID, se ha descrito una menor acción de la glicógeno-sintetasa muscular y una hiperactividad de la glucosa-6-fosfatasa hepática, lo que contribuye a aumentar la hiperglicemia (24). Los niveles aumentados de ácidos grasos libres pueden favorecer la resistencia insulínica en estos pacientes. Por otra parte, como se anotó, para desarrollar DMNID es necesario una reducción del 50% en la masa beta celular y que exista resistencia insulínica. Además, el hallazgo de depósitos de sustancia amiloide en el páncreas de los DMNID, explicaría la alteración de su funcionalidad (25).

La hiperglicemia crónica resultante de los trastornos descritos, tendría un efecto inhibitorio en la utilización de glucosa (insulinorresistencia) y en la secreción beta insular, dando origen a un círculo vicioso provocado por la glucotoxicidad (26).

En resumen, cualquiera sea la alteración responsable de la falta de acción insulínica, ésta se manifiesta en todos los tejidos por trastornos metabólicos de las diversas sustancias nutritivas:

Tejido adiposo en el diabético

Se sabe que el principal efecto de la falta de actividad insulínica en el adipocito es la menor captación de glucosa, con disminución de la formación de α-glicerofosfato y, por lo tanto, menor síntesis de triglicéridos. Además, debido a la falta de acción antilipolítica, propia de la insulina, se produce un acelerado desdoblamiento de los triglicéridos, con liberación de ácidos grasos a la sangre, los que sirven de fuente de energía en otros tejidos. Como resultado, se observa menor lipogénesis y exacerbación de la lipólisis.

Tejido muscular en el diabético

A consecuencia del déficit de insulina, se reduce la difusión de glucosa a los tejidos periféricos, por lo que el músculo emplea como sustrato energético los ácidos grasos libres de cadena larga provenientes del tejido adiposo y los cuerpos cetónicos sintetizados en el hígado. Por otra parte, se intensifican los procesos catabólicos de proteólisis, con destrucción de proteínas estructurales y liberación de aminoácidos a la sangre. También se produce degradación de glicógeno muscular y formación de ácido láctico. Todas estas alteraciones determinan un déficit de ATP y, por lo tanto, de energía.

Tejido hepático en el diabético

El hecho fundamental derivado de la falta de acción insulínica reside en que el hígado, a pesar de la hiperglicemia, aumenta la síntesis de glucosa a partir de aminoácidos provenientes del músculo, especialmente alanina. Además, se intensifica la degradación de glicógeno y, al mismo tiempo, disminuye su formación, lo que favorece aún más la elevación de la glicemia. La utilización hepática de ácidos grasos, como fuente de energía, aumenta la producción de cuerpos cetónicos.

La gran oferta de ácidos grasos proveniente de los adipocitos, estimula la formación de triglicéridos, los que salen a la circulación como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Como consecuencia de todos estos trastornos, en la diabetes descompensada encontramos (Figura 4):

1. *Hiperglicemia.* La hiperglicemia post prandial se explica principalmente por la alteración del transporte de la glucosa desde el extracelular al intracelular y por la falta de inhibición de la neoglucogénesis hepática. Esta última es responsable también de la hiperglicemia de ayunas. La menor actividad de las enzimas glicolíticas hexoquinasa y fosfofructoquinasa sugieren una menor degradación de la glucosa en los DMNID. Una de las consecuencias de la hiperglicemia es la mayor actividad metabólica de la vía del sorbitol, que involucra la transformación de glucosa a sorbitol y de éste a fructosa, compuestos que se acumulan en el interior de algunas células. Por otra parte, la glicosilación no enzimática de proteínas, otra consecuencia de la hiperglicemia, es uno de los principales factores causales de las complicaciones crónicas de la diabetes. Los niveles elevados de ácido láctico encontrados en DMID y DMNID descompensados, se deben a la supresión del ciclo de Cori.

2. *Aumento de los ácidos grasos libres del plasma.* Este trastorno metabólico es una consecuencia de la mayor lipólisis y menor lipogénesis, debidas a la falta de insulina o a la disminución de su acción.

3. *Hipertrigliceridemia.* En los DMNID, la gran oferta de ácidos grasos libres al hígado, aumenta la producción de triglicéridos. En cambio, en los DMID la hipertrigliceridemia se debe a una falla en su utilización. Los triglicéridos son almacenados en

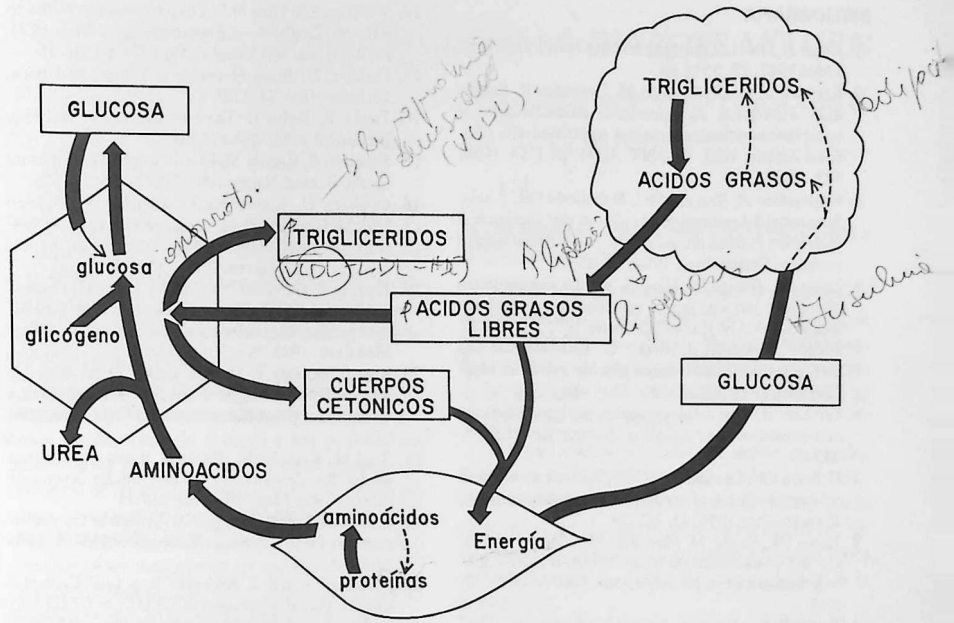


Figura 4. Interrelaciones metabólicas en diabetes.

la célula o secretados en forma de VLDL por el hígado. La síntesis de VLDL es dependiente de la concentración de apoproteínas; cuando se produce la saturación de estas últimas, los triglicéridos se acumulan en el hígado. Por lo tanto, la hipertrigliceridemia generalmente se asocia a una elevación paralela de VLDL, LDL y HDL. El colesterol se encuentra en el rango normal superior o levemente aumentado.

4. *Aumento de aminoácidos.* La elevación de los aminoácidos es consecuencia de la gran destrucción proteica muscular. En el estado post absortivo, las concentraciones de aminoácidos ramificados (lisina, fenilalanina, leucina, isoleucina y valina), están elevadas, y los niveles de aminoácidos glucogénicos (alanina, glicina, treonina y serina) están relativamente disminuidos.

5. *Hipercetonemia.* Se debe a una mayor beta oxidación hepática de los ácidos grasos libres y a una menor utilización periférica de los cuerpos cetónicos.

Cuando la concentración de glucosa sanguínea sobrepasa su umbral renal, 180 mg/dl, comienza a aparecer glucosuria, debido a que el riñón no tiene capacidad para reabsorber toda la glucosa que filtra. Como esta hexosa es osmóticamente activa, su excreción por la orina induce una pérdida concomitante de agua (poliuria), lo que puede conducir a una deshidratación hipertónica que provoca sed con aumento de la ingestión hídrica (polidipsia). La pérdida de combustible por la orina produce la polifagia.

La movilización exagerada de grasas y proteínas determina deterioro físico y pérdida de peso, el que se acentúa con la deshidratación. La utilización acelerada de ácidos grasos por el hígado produce los cuerpos cetónicos (cetonemia y cetonuria), que se acompaña de pérdida de cationes y acidosis metabólica.

En resumen, en el diabético y en el sujeto normal, la homeostasis de las sustancias nutritivas es función primaria de las hormonas y de la sensibilidad de los tejidos a ellas, del estado nutritivo de los sujetos y de la actividad física. Estos factores operan simultáneamente e interactúan unos con otros, su alteración genera en los diabéticos la sintomatología clásica.

BIBLIOGRAFIA

1. Unger R, Orci L: Glucagon and the A cell. II. N Engl J Med 1981; 25: 1575-80
2. Kreibich G, Czakó-Graham M, Grebenan R, Sabatini D: Functional and structural characteristics of endoplasmic reticulum proteins associated with ribosome binding sites. Ann NY Acad Sci USA 1980; 343: 17-33
3. Gagliardino JJ, Semino MC, Rebolledo OR. y cols: Sequential determination of calcium distribution in ß cells at the various phases of glucose-induced insulin secretion. Diabetologia 1984; 26: 290-6
4. Levin SR, Karam JH, Hane S. y cols: Enhancement of arginine-induced insulin secretion in man by prior administration of glucose. Diabetes 1971; 20: 171-82
5. Thorell J, Nosslin B, Sterky G: Estimation of the early response to intravenous glucose injection. J Lab Clin Med 1973; 82: 101-10
6. Goldfine ID: The insulin receptor: molecular biology and transmembrane signaling. Endocr Rev 1987; 8: 235-43
7. O'Brien RM, Granner DK: PEPCK Gene as model of inhibitory effects of insulin on gene transcription. Diabetes Care 1990; 13; 327-39
8. James DE, Strube M, Mueckler M: Molecular cloning and characterization of an insulin-regulable glucose transporter in rat adipocytes. Nature 1989; 33: 83-7
9. Taylor R: Insulin action 1991. Clin Endocrinol [Ofx] 1991; 34: 159-71
10. Unger R, Orci L: Glucagon and the A cell. I. N Engl J Med 1981; 25: 1518-24
11. Unger R, Orci L: Glucagon. En: Rifkin H, Porte D. eds: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. 4th ed. New York: American Elsevier Publishing Co 1990; pp 104-20
12. Mackrell D, Socal J: Antagonism between the effects of insulin and glucagon on the isolated liver. Diabetes 1969; 18: 724-732.
13. Samols E, Bonner-Weir GC: Intra islet insulin-glucagon-somatostatin relationships. Clin Endocrinol Metab 1986; 15: 33-58.
14. Williams RH, Porte D Jr: The pancreas. En: Williams RH. ed: Textbook of Endocrinology. 5th ed. 1974. Philadelphia: WB Saunders Co 1974; pp 530-41
15. Foster DW: From glycogen to ketones and back. Diabetes 1984; 33: 1188-93
16. Taylor R, Agius L: The biochemistry of diabetes. Biochem J 1988; 250: 625-40
17. Shoelson S, Haneda M, Blix P. y cols: Three mutant insulin in man. Nature 1983; 302: 540-6
18. Ginsberg H, Kinmerling G, Olefsky JM, Reaven GM: Demonstration of insulin-resistance in untreated adult onset diabetic subjects with fasting hyperglycemia. J Clin Invest 1975; 155: 454-61
19. Durruty P, García de los Ríos M, López G: Fracaso secundario a drogas hipoglicemiantes orales: función beta insular determinada con péptido C urinario. Rev Méd Chile 1988; 116; 301-7
20. Ruiz F, Durruty P, Mella I, García de los Ríos M: Respuesta del glucagón a una comida hiperproteica en normales y diabéticos. Rev Méd Chile 1978; 106: 973-8
21. Saad M, Knowler W, Pettitt D. y cols: A two-step model for development of non insulin-dependent diabetes. Am J Med 1991; 90: 229-35
22. Efendic S, Luft R, Wanjgot A: Aspects of the pathogenesis of type II diabetes. Endocr Rev 1984; 5: 395-410
23. Pedersen O, Bak J, Andersen P. y cols: Evidence against altered expression of GLUT1 or GLUT4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. Diabetes 1990; 30: 865-70
24. Bak JF, Moller N, Schmitz O. y cols: Effects of hyperinsulinemia and hyperglycemia on insulin receptor function and glycogen synthase activation in skeletal muscle of normal man. Metabolism 1991; 40: 830-5
25. Roberts AN, Leighton B, Todd JA. y cols: Molecular and functional characterization of amylin, a peptide associated with type II diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 9662-6
26. Yki-Jarvinen H: Acute and chronic effects of hyperglycemia on glucose metabolism. Diabetologia 1990; 33: 579-85

6 CLINICA Y DIAGNOSTICO DE LA DIABETES MELLITUS

Drs. Hernán García V. y Juan Carlos Tapia G.

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece a cualquier edad y con igual frecuencia en ambos sexos, pero con distinta prevalencia en diversas regiones. Incluso existen tipos de diabetes descritos en países tropicales, con diferente etiología, fisiopatología y clínica (1, 2, 3).

En condiciones normales, la glicemia mantiene sus niveles prácticamente constantes, con muy escasas fluctuaciones de acuerdo a los períodos de alimentación y ayuno. Su homeostasis depende de una serie de factores, algunos conocidos y otros en plena investigación. En el organismo puede producirse una o varias fallas, congénitas o adquiridas, que alteren los mecanismos de regulación de la glicemia. Es posible que diferentes factores deban confluir en forma simultánea para que se manifieste la anormalidad de la homeostasis glicémica. Las alteraciones fundamentales que caracterizan la diabetes son: a) glicemia elevada en forma permanente a través del tiempo, tanto en ayunas como después de ingerir alimentos, en situaciones de *stress* y durante infecciones severas, b) variabilidad de la respuesta a la terapia hipoglicemiante, y c) importante compromiso orgánico en los episodios agudos de descompensación y en la fase crónica.

A continuación se revisan los diversos factores que influyen en la aparición e intensidad de la sintomatología de la enfermedad.

1. *Estado nutricional del paciente.* En los adultos la diabetes generalmente se presenta en individuos con sobrepeso, los que en un momento dado de la vida desencadenan la enfermedad. Con menor frecuencia la diabetes puede observarse en adultos delgados, en los cuales adquiere mayor severidad. Cuando la enfermedad aparece en niños y jóvenes, no hay relación con el estado nutricional previo de los pacientes.

2. *Forma de comienzo de la diabetes en relación a la edad.* En los niños y jóvenes, la sintomatología es aguda y muy relevante. En cambio, en los adultos habitualmente es poco expresiva, larvada e incluso, asintomática.

3. *Trastorno metabólico.* El grado de alteración metabólica incide directamente en la severidad de las manifestaciones clínicas. Así por ejemplo, muchos adultos sólo presentan moderadas elevaciones de las glicemias post prandiales, lo que explica su escasa o nula sintomatología.

4. *Sensibilidad variable del sujeto al cuadro clínico de la hiperglicemia.* El adulto suele habituarse a las manifestaciones poco expresivas de la diabetes y, por lo tanto, demora en consultar. En estos casos el diagnóstico es tardío y muchas veces se hace después de varios años de evolución de la enfermedad.

5. *Presencia, tipo y grado de complicaciones crónicas degenerativas de la diabetes.* Con cierta frecuencia, luego de que la enfermedad ha evolucionado prácticamente asintomática y sin tratamiento, el diagnóstico se realiza por la detección de alguna complicación crónica.

6. *Cetoacidosis diabética.* Hasta hace algunos años, el 25% de los niños diabéticos se diagnosticaba en estado de descompensación severa, con diversos síntomas y signos de extrema gravedad. En cambio, en el adulto, esta forma se observa sólo cuando existe un cuadro patológico agregado, especialmente infeccioso.

7. *Otras patologías.* El adulto de edad media o avanzada suele presentar afecciones cardiovasculares, broncopulmonares, digestivas o articulares que se asocian a la diabetes, las que desencadenan o agravan su sintomatología.

SINTOMAS Y SIGNOS

La experiencia acumulada en años de atención a pacientes diabéticos, nos permite distinguir tres grupos de manifestaciones en el cuadro clínico de la enfermedad: 1. *Síndrome diabético agudo:* síntomas metabólicos y funcionales, propios de la des-

compensación aguda de la diabetes. 2. *Síndrome diabético crónico:* manifestaciones dependientes del proceso degenerativo de la afección. 3. *Patologías asociadas:* presencia de otras enfermedades frecuentemente asociadas a la diabetes, las que hacen sospechar la existencia de esta última.

1. *Síndrome diabético agudo*

El cuadro clínico de la diabetes incluye la tríada clásica de poliuria, polidipsia y polifagia. Las alteraciones básicas que desencadenan estos síntomas son la hiperglicemia y, sobre todo, la glucosuria.

Al elevarse el nivel de glicemia normal, tanto en ayunas como en períodos post prandiales, se supera el umbral renal de excreción de glucosa, que corresponde aproximadamente a 160 mg/dl. Este nivel dista mucho de ser constante, es menor en los niños y embarazadas, y aumenta con la edad o las patologías renales; en el anciano puede superar los 200 mg/dl. En estas condiciones, la glucosa es eliminada en el filtrado glomerular, excede la reabsorción tubular máxima y arrastra agua; así se origina la diuresis osmótica (poliuria), que también se presenta en la noche (nicturia), alcanzando en general a 3-5 litros de orina en 24 horas (4).

La diuresis osmótica varía según el volumen de solutos que llega a los túbulos con el filtrado glomerular; mientras mayor es la glucosuria, mayor es la excreción de agua. Además, la hiperglicemia provoca hiperosmolaridad extracelular; para preservar el equilibrio osmótico sale líquido de la célula, lo que aumenta el volumen extracelular, el gasto cardíaco y la filtración glomerular, de tal modo que el volumen urinario sobrepasa la capacidad tubular de reabsorción de agua.

El organismo pierde líquido y comienza a presentar sed (polidipsia) por lo que el enfermo recurre a la ingesta de agua, a los refrescos azucarados e incluso en el caso de los adultos, al alcohol; estos últimos exageran aún más la polidipsia.

Por otra parte, existe una menor formación y mayor catabolismo de proteínas; el desdoblamiento en aminoácidos exacerba la gluconeogénesis hepática. En relación a los lípidos, disminuye la lipogénesis y aumenta la lipolisis; los ácidos grasos libres resultantes son el sustrato para la cetogénesis hepática.

La disminución del anabolismo y, muy especialmente el aumento de los procesos catabólicos, desencadenan el tercer elemento de la tríada sintomática, la polifagia, que no siempre es muy manifiesta. Sin embargo, a pesar de la mayor ingesta de alimentos, el individuo comienza a perder peso, hecho que es bastante llamativo para el paciente, en especial cuando la reducción de peso es rápida.

La existencia de hiperglicemia, glucosuria, poliuria, polidipsia y polifagia, con descenso variable de peso, constituyen la denominada descompensación diabética. En estos casos pueden agregarse algunos síntomas inespecíficos, pero frecuentes: astenia, adinamia, mialgias, calambres, prurito, somnolencia, mareos y trastornos visuales.

2. *Síndrome diabético crónico*

El síndrome diabético crónico es el conjunto de síntomas y signos que suele aparecer en diabéticos de larga evolución y que constituye la expresión de alteraciones orgánicas degenerativas de diversos órganos y tejidos. Las complicaciones crónicas específicas corresponden a la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía diabética; el trastorno degenerativo inespecífico es la arterioesclerosis, que en la diabetes es más precoz, más intensa y multisegmentaria.

En el paciente adulto, ese período de algunos años en que se va generando el daño tisular, muchas veces pasa totalmente desapercibido. En esos casos las oscilaciones de la glicemia son mínimas y el síndrome diabético agudo no alcanza a manifestarse; en otras oportunidades éste aparece, pero con tan escasa intensidad que el paciente no le da importancia, no consulta oportunamente y su enfermedad transcurre ignorada hasta que el diagnóstico se hace mediante la detección de alguna complicación crónica degenerativa (5).

En cierto número de casos, 6 a 8%, el diagnóstico lo hace el oftalmólogo al encontrar daño retinal a la fondoscopía. En otras oportunidades el diagnóstico se plantea ante trastornos renales, tales como infecciones o insuficiencia renal por nefropatía, hasta ese momento ignorada. El hallazgo de neuropatías puede conducir al diagnóstico, al igual que las infecciones piógenas frecuentes, las manifestaciones cardiológicas y vasculares periféricas.

3. *Patologías asociadas*

El trastorno metabólico de los hidratos de carbono suele asociarse a otras enfermedades, cuya

interrelación puede agravar la evolución de la diabetes. Entre ellas podemos citar:

Obesidad, procesos sépticos, pancreatitis, hiperuricemia, hipertensión arterial, infarto del miocardio, accidente vascular cerebral, hiperlipidemia, acromegalia, Cushing, hipertiroidismo.

En todas estas patologías se recomienda solicitar determinación de glicemia; en esta forma pueden detectarse los casos de diabetes asintomática.

SEMIOLOGIA DE LA DIABETES

Anamnesis

Debe investigarse la existencia de la tríada sintomática clásica y los síntomas de complicaciones crónicas o las patologías agregadas.

En la historia habitualmente se sigue un esquema en que se debe precisar:

1. Edad actual del paciente, edad al comienzo de la sintomatología y fecha de diagnóstico.
2. Síntomas iniciales, señalando la intensidad de su expresión clínica.
3. Consignar el peso actual, peso habitual, peso máximo y peso al comienzo de la enfermedad.
4. Grado de control metabólico y tipos de tratamiento recibido.
5. Síntomas de complicaciones diabéticas y patologías asociadas.
6. Motivo de consulta actual.

Antecedentes

Se debe considerar la existencia de familiares diabéticos, especialmente de primer grado; antecedentes de obesidad, hipertensión, uricemia, tabaquismo, alcoholismo, trastornos digestivos, pancreatitis, diarrea crónica, endocrinopatías y cuadros gíneco-obstétricos.

La historia familiar de diabetes es muy importante. Se debe evaluar posibles alteraciones genéticas, el origen étnico-racial y antecedentes de exposición a riesgos tales como toxinas, vacunaciones o infecciones.

Asimismo, la clínica puede sufrir modificaciones según el sustrato genético e inmunológico del diabético. De allí que cuando la infraestructura lo permite, es conveniente determinar el tipo HLA, la presencia de anticuerpos antiislotes y antiinsulina, defectos de receptores celulares, complejos inmunes, etc. (6).

Examen físico

El examen físico del diabético puede ser normal, especialmente en los primeros años de enfermedad. Sin embargo, se deben pesquisar signos del síndrome diabético agudo, las complicaciones crónicas y las patologías asociadas.

Estado antropométrico. Se determina la estatura y el peso, cuya relación permite estimar el índice de masa corporal. Si se requiere mayor estudio, puede medirse la circunferencia del brazo y el grosor del pliegue del bíceps. Esta medición debe compararse con tablas de valores normales. Es muy importante precisar la existencia de obesidad o enflaquecimiento.

Estado de conciencia. Es preciso considerar el estado de somnolencia que precede a la cetoacidosis; las alteraciones conductuales, excitación e irritabilidad, que son propias de la hipoglicemia.

Estudio psicológico-psiquiátrico. En los niños y jóvenes puede ser necesario realizar un estudio psicológico, con el fin de apreciar la inteligencia, la aceptación de su enfermedad, el cumplimiento de las indicaciones, el tratamiento, el control y los problemas que puedan influir en su vida de relación.

Presión arterial. Es indispensable controlar periódicamente la presión arterial, dada la alta frecuencia de hipertensión. Es recomendable que se mida en posición sentada y de pie para detectar una posible hipotensión ortostática.

Respiración. En descompensaciones metabólicas severas, debe pesquisarse la existencia de respiración acidótica.

Temperatura. Debe recordarse que en el diabético no siempre las infecciones evolucionan con fiebre. Por otra parte, en la cetoacidosis se produce hipotermia, la que suele dificultar el diagnóstico de infecciones subyacentes.

Pares craneanos. En pacientes con neuropatía diabética puede encontrarse compromiso del III - IV y VI pares. No es rara la parálisis del VII par.

Boca. En períodos de descompensación puede haber signos de deshidratación y aliento cetónico. Además, en el diabético es habitual la patología dentaria, con periodontitis y pérdida de piezas dentarias. Es conveniente investigar la existencia de hipertrofia parotídea y tiroídea (7).

Corazón. La neuropatía vagal produce taquicardia persistente. Debe considerarse la existencia de

infarto, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía isquémica y otras manifestaciones de neuropatía autonómica.

Pulmones. En los jóvenes se ha descrito un compromiso pulmonar funcional (8). A cualquier edad se observa con mayor frecuencia tuberculosis y bronconeumopatías agudas.

Abdomen. En la cetoacidosis puede producirse un dolor semejante al abdomen agudo, que no debe confundirse con apendicitis, pancreatitis o pielonefritis. En contraste, algunos procesos sépticos abdominales (colecistitis aguda, apendicitis) y las dilataciones gástricas agudas pueden evolucionar con sintomatología muy poco llamativa. Debe recordarse la palpación de un posible globo vesical por vejiga neurogénica y signos de patologías ginecológicas.

Genitales. Son frecuentes las vaginitis, balanitis y fimosis; puede haber atrofia e insensibilidad testicular.

Hepatomegalia. En el diabético, el hígado puede estar aumentado de tamaño por infiltración glicogénica, hígado graso, hemocromatosis, hígado congestivo o cirrosis hepática.

Extremidades inferiores. Observar la existencia de alteraciones tróficas, pigmentaciones, várices, callosidades, micosis, edema, inflamaciones, forúnculos, ántrax, abscesos, flegmones, gangrena, amputaciones; trastornos de la sudoración, xantelasmas, xantomas, necrobiosis lipoídea; signos de lipohipertrofia o hipotrofia en zonas de inyección de insulina. El examen del pulso femoral, poplíteo, tibial posterior y pedio determinan el estado circulatorio de las extremidades inferiores. El examen articular permite detectar alteraciones ortopédicas, compromisos articulares y, en ciertos casos, diagnosticar el cuadro llamado quiroartropatía diabética, caracterizado por engrosamiento de la piel y rigidez de los dedos de las manos, con limitación de la extensión máxima (9). El examen neurológico determina el estado de la motilidad, tono, sensibilidad y reflejos del segmento estudiado.

CARACTERISTICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE DIABETES

A continuación se analiza la forma de presentación de la enfermedad en los diferentes tipos de diabetes, según la clasificación actual (10).

1. *Diabetes mellitus insulinodependiente*

Este tipo de diabetes puede aparecer a cualquier edad. Con mayor frecuencia comienza alrededor de los 11 a 12 años y adquiere características particulares. Suele iniciarse en períodos invernales y, a veces, luego de un estado infeccioso viral o una vacunación. En general, el estado nutricional es normal, ya que los pacientes no alcanzan a bajar de peso debido a la rapidez con que comienza la enfermedad. El síndrome diabético agudo aparece con toda su intensidad y evoluciona en pocos días; si no hay tratamiento oportuno, se produce el estado de cetoacidosis diabética (11). Se trata de sujetos que se caracterizan por una severa inestabilidad metabólica, responden sólo a la terapia insulínica y presentan tendencia a las descompensaciones agudas; las hipoglicemias son frecuentes debido al ejercicio, la falta de ingesta alimentaria y las dosis elevadas de insulina.

Ocasionalmente este tipo de diabetes se presenta en adultos delgados, menores de 40 años, con un cuadro clínico semejante al descrito (12).

2. *Diabetes mellitus no insulinodependiente*

Este tipo de diabetes aparece en sujetos adultos mayores de 40 años, que habitualmente tienen antecedentes de familiares diabéticos. La sintomatología clásica es poco manifiesta, su comienzo es paulatino y larvado, lo que no permite un diagnóstico oportuno. Estos sujetos responden bien al tratamiento con régimen exclusivo o con el agregado de hipoglicemiantes orales. No requieren terapia insulínica, salvo en circunstancias especiales, tales como infecciones, *stress* y en el fracaso secundario a drogas orales, situación que se presenta después de algunos años de tratamiento. El 60 a 90% de los casos son obesos y mejoran su estado metabólico al reducir el peso (13).

Estos diabéticos presentan hiperglicemias moderadas, con glucosuria y rara vez cetonemia y cetonuria. Sus insulinemias son normales o elevadas. Pueden desarrollar complicaciones de la diabetes y las patologías propias de la edad.

En forma infrecuente puede aparecer una diabetes con estas características en sujetos jóvenes, menores de 30 años, lo que constituye el grupo denominado MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young) (14). Estos pacientes tienen una herencia autosómica dominante y responden adecuadamente a los hipoglicemiantes orales.

3. *Diabetes relacionada con la malnutrición*

Esta variedad de diabetes se ha descrito en países en desarrollo de zonas tropicales. A menudo los diabéticos jóvenes de dichas regiones tienen antecedentes de carencia nutricional y presentan un conjunto de síntomas, signos y características metabólicas diferentes a los cuadros mencionados anteriormente (3). Se han descrito dos formas de este tipo de diabetes:

a. *Diabetes pancreática fibrocalculosa.* Esta variedad es más frecuente en hombres menores de 30 años, que presentan crisis recurrentes de dolor abdominal, pierden peso y requieren insulina, pero sin tendencia a la cetoacidosis.

b. *Diabetes pancreática por carencia proteica.* Esta forma de la enfermedad se observa en individuos menores de 35 años, los que alcanzan grados extremos de enflaquecimiento y emaciación. Se caracteriza por resistencia a la insulina y a la cetosis. En ambos grupos hay estigmas de malnutrición pasada y reciente. En la Tabla 1 aparecen las características generales de los dos subtipos de diabetes por malnutrición.

4. *Otros tipos de diabetes relacionados con ciertos estados o síndromes*

Se trata de pacientes en que coexiste una determinada condición o síndrome específico y una diabetes o disminución de la tolerancia a la glucosa (Tabla 2).

Disminución de la tolerancia a la glucosa

Puede aparecer en personas obesas, no obesas y en las condiciones y síndromes mencionados en la

TABLA 1

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA DIABETES POR MALNUTRICION

Características	*Diabetes por deficiencia proteica*	*Diabetes fibrocalculosa*
Malnutrición	Presente	Presente
Ingesta de mandioca	Variable	Variable
Edad de comienzo	15 a 25 años	antes de los 30 años
Sexo	Hombres 2/1	Hombres 3/1
Dolor abdominal	Ausente	Presente
Calcificaciones pancreáticas	Ausente	Presente
Trastorno exocrino	Ausente	Presente
Hiperglicemia sin cetosis	Presente	Presente

TABLA 2

CONDICIONES Y SINDROMES ASOCIADOS CON DIABETES MELLITUS Y TOLERANCIA A LA GLUCOSA ALTERADA

1. *Enfermedad pancreática:*
a. Neonatal: ausencia de islotes pancreáticos, diabetes transitoria del recién nacido, inmadurez funcional de secreción insulínica.
b. Infantil. *Adquirida:* traumática, infección, tóxica, neoplásica. *Heredadas:* pancreatitis recurrente hereditaria, fibrosis quística, hemocromatosis.
2. *Hormonales:*
a. Hipoinsulinémica. *Sobreactividad endocrina:* somatostatinoma, feocromocitoma, mineralocorticoides (aldosterona). *Baja actividad:* hipoparatiroidismo, déficit aislado de hormona del crecimiento, déficit hipofisiario multitrófico, enanismo Laron, lesiones hipotalámicas, Diabetes de Claude Bernard.
b. Hiperinsulinémicas: Resistencia insulínica. Déficit aislado de hormona crecimiento tipo II.
3. *Drogas y químicos:*
a. Diuréticos, hipotensores: tiazidas, furosemida, clonidina, clortalidona, diazoxido, metolazona, clopamida, bumetamida, ácido etacrínico.
b. Agentes hormonalmente activos: adrenocórticotropina, glucocorticoides (naturales y sintéticos), glucagón, anticonceptivos orales, medroxiprogesterona, prolactina, tiroxina, calcitonina, somatotropina.
c. Drogas psicoactivas: clorprotixene, haloperidol, fenotiazina (perfenazina, clorpromazina, cloperitixol), carbonato de litio, antidepresivos tricíclicos (aminotriptilina, doxepin, desipramina, imipramina, nortriptilina) marihuana.
d. Catecolaminas y otras drogas neurológicamente activas: epinefrina, difenilhidantoína, isoproterenol, norepinefrina, levodopa, bufenine, fenoterol, propanol.
e. Analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios: aspirina, indometacina, acetaminofeno, morfina.
f. Antineoplásicos: aloxan, streptozotocin, ciclofosfamida, megestrol, L-asparraginasa.
g. Misceláneos: isoniazida, ácido nicotínico, ácido edético, disulfuro de carbono, manoheptulosa, ácido nalidíxico, pentamidina, niridazol, fenolftaleína, rodenticidas.
4. *Receptor insulínico:*
a. Defecto receptor: acantosis nigricans con virilización, lipodistrofia congénita
b. Anticuerpos antirreceptores asociados a trastornos inmunes.
5. *Síndromes genéticos:*
a. Errores metabólicos congénitos: enfermedad de depósito de glicógeno, porfiria aguda intermitente, hiperglicolemia, hiperlipemia.
b. Síndromes de resistencia insulínica: síndrome Medenhall y lipoatrófico, distrofia miotónica.
c. Trastorno hereditario neuromuscular: atrofia óptica, corea de Huntington, diabetes insípida, distrofia muscular, miopatía funcional tarda, sordera neural, enfermedad de Machado, síndrome de Herman y de Alstrom, ataxia de Friedreich-Laurence-Moon-Biedl.
d. Síndrome progeroide de Werner y Cockaine.
e. Síndromes con intolerancia a la glucosa secundario a obesidad: Prader-Willi, acondroplasia.
f. Misceláneos.

Tabla 2. En estos sujetos las glicemias post prandiales son más elevadas que lo normal. Clínicamente, no presentan síndrome diabético agudo ni complicaciones microvasculares, pero tienen mayor riesgo de enfermedad ateroesclerótica. El estudio de su evolución ha demostrado que un 51% sigue en este estado después de 10 años de evolución; un 32,5% se hace diabético y un 12,5% normaliza sus valores de glicemia (15).

Se ha denominado "síndrome X" al conjunto de resistencia insulínica, menor sensibilidad a la glucosa, hiperinsulinemia, valores elevados de triglicéridos de VLDL, disminución de niveles de colesterol HDL e hipertensión arterial (16). Otros autores han descrito un cuadro semejante con tolerancia a la glucosa normal (17). En ambos cuadros habría un aumento de los factores de riesgo de enfermedad coronaria, en comparación con la población normal.

Diabetes gestacional

Es la diabetes o disminución de la tolerancia a la glucosa que se manifiesta durante el embarazo; clínicamente puede ser asintomática o expresarse por un síndrome diabético agudo. Se asocia con complicaciones perinatales y con un alto riesgo de presentar una diabetes clínica 5-10 años después del embarazo.

DIAGNOSTICO DE LA DIABETES

El diagnóstico oportuno y precoz de la diabetes permite realizar un tratamiento apropiado para controlar la sintomatología y evitar el progreso de la enfermedad.

El médico nunca debe hacer un diagnóstico sin fundamentos, porque es de tanto riesgo y traumatizante psicológicamente para el paciente diagnosticar la enfermedad cuando no la hay, como ignorarla cuando ella existe. Igualmente, en la primera consulta no debe asignarse un riesgo excesivo a la enfermedad, ni modificar innecesariamente los hábitos de vida del individuo, ya que esto puede limitarle las posibilidades de desarrollar las actividades más diversas (deportes, trabajo) (18).

¿Quiénes hacen el diagnóstico de diabetes?

El diagnóstico no siempre lo hace necesariamente el médico general, ni mucho menos el especialista. Es bastante frecuente que quien plantee el diagnóstico sea el propio paciente, por conocimiento popular, o por sugerencia de algún familiar diabético o por otra persona conocida. En muchas oportunidades, es un hallazgo de laboratorio durante un control de salud.

El diagnóstico de la diabetes debe considerar tanto el aspecto clínico, que es incierto e inespecífico y sólo sugiere la posibilidad de la enfermedad, como el papel preponderante del laboratorio, que aporta la certeza diagnóstica. Sin duda, el examen más importante es la glicemia, pero en determinados casos, como veremos, se hace necesario recurrir a pruebas de sobrecarga a la glucosa. También se debe hacer referencia al papel que tiene la determinación de glucosuria y proteínas glicosiladas.

Actualmente, después del informe del DATA GROUP (10) y de la publicación de la OMS de 1985 (3) se han estandarizado los valores de la glicemia realizada en forma aislada y las obtenidas en las pruebas de tolerancia a la glucosa, que permiten formular el diagnóstico de diabetes mellitus. Sin embargo, pese a ello, aún persisten dudas y las publicaciones no muestran un consenso, razón por la cual se comentarán los diversos exámenes y el valor de cada uno para el diagnóstico de la enfermedad.

Nos referiremos al diagnóstico de diabetes en sujetos adultos. En los Capítulos correspondientes, se trata el diagnóstico de diabetes en el niño y en la mujer embarazada.

Glicemia

1. Cifras de glicemia en ayunas repetidas en más de una oportunidad, superiores a 140 mg/dl en plasma venoso, con o sin síntomas de la enfermedad, son diagnósticas de diabetes y no requieren de mayor estudio. En los casos en que los niveles glicémicos son inferiores a la cifra señalada, pero superiores a los valores normales en ayunas (< 100 mg/dl), es necesario recurrir a una prueba de sobrecarga a la glucosa.

2. Valores de glicemias tomadas a cualquier hora del día, iguales o superiores a las cifras diagnósticas de diabetes (Tabla 3), confirman la enfermedad, aún sin la existencia de síntomas. Los individuos que presentan glicemias en el rango considerado dudoso, requieren de una prueba de sobrecarga a la glucosa. Sin embargo, en el 80-90% de los casos, el diagnóstico de diabetes se realiza sólo con una glicemia tomada al azar, que demuestra valores superiores a 200 mg/dl, cifra que habitualmente se acompaña de glucosuria (19).

TABLA 3

CIFRAS DE GLICEMIA EN EL DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS

	Diabetes	*Dudoso*	*Normal*
Glicemia (mg/dl) (plasma venoso)	> 200	100-200	< 100

3. Prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). En aquellas oportunidades que la glicemia aislada no permite la certeza diagnóstica, debe practicarse una prueba de tolerancia con 75 g de glucosa por vía oral.

La OMS señala que las muestras de la PTGO que tienen mayor valor diagnóstico son las de ayunas y las tomadas a las dos horas post carga de glucosa. Si bien esta metodología permite calificar en forma inequívoca a más del 90% de los casos, como también lo demuestran nuestros estudios (20), es más recomendable obtener una glicemia intermedia a los 60 minutos, con el objeto de mejorar la certeza clínica. Esta forma de efectuar la prueba permite clasificar a los individuos como normales, con disminución de la tolerancia a la glucosa y diabéticos.

En la Tabla 4 se muestran los valores glicémicos en plasma venoso, para las tres situaciones señaladas. Las cifras de glicemia en plasma capilar y sangre venosa aparecen en el Manual de la OMS 1985 (3).

La prueba de tolerancia a la glucosa con más de dos muestras, si bien es de mayor sensibilidad, tiene el inconveniente que deja algunos casos dudosos, que no permiten su calificación. Cuando se presenta esta situación, debe repetirse la prueba un tiempo después, considerando otros antecedentes clínicos, tales como la existencia de diabetes en parientes de primer grado, la obesidad, la edad del sujeto y, en las mujeres, sus antecedentes obstétricos.

Glucosuria. Se trata de un examen simple, fácil de realizar y de bajo costo, pero de escasa sensibilidad, por lo cual no es apropiado para el diagnóstico de diabetes. No obstante, es útil como complemento de la glicemia en los casos dudosos.

TABLA 4

VALORES DIAGNOSTICOS DE LA PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL

Glicemia (mg/dl) (plasma venoso)	*Diabetes*	*Disminución de tolerancia a la glucosa*	*Normal*
Ayunas	≥ 140	< 140	< 100
30-60-90 min.	≥ 200	< 200	< 200
2 h post carga	≥ 200	140-200	< 140

Proteínas glicosiladas. Los exámenes de hemoglobina glicosilada y de fructosamina (albúmina glicosilada), aunque tienen una alta especificidad, son de baja sensibilidad, no son útiles ni recomendables para el diagnóstico de diabetes y sólo deben emplearse como parámetros de control metabólico (21).

BIBLIOGRAFIA

1. Fajans SS: Classification and diagnosis of diabetes mellitus. En: Rifkin H, Porte D. eds: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. Theory and Practice. 4th ed. New York-Amsterdam-London: Elsevier 1990; pp 346-56
2. Mohan V, Mohan R, Susheela R. y cols: Tropical pancreatic diabetes: heterogeneity in clinical and biochemical profile. Diabetologia 1985; 28: 229-35
3. Diabetes Mellitus. OMS. Serie de Informes Técnicos N° 727, 1985; 10-26
4. Bradley RF, Ries SB: Alteraciones del agua, los electrólitos y los iones hidrógeno en la diabetes mellitus. En: Bland JH. ed: Metabolismo del Agua y los Electrólitos en Clínica. Madrid: Editorial Interamericana SA 1965; pp 388-441
5. García H, Tapia JC: Nuevos conceptos en la patogenia de las complicaciones diabéticas. Bol Hosp SJ de Dios 1988; 35: 163-7
6. Keen H: The diagnosis and classification of diabetes mellitus. En: Krall LP, Alberti KGMM. ed: World Book of Diabetes in Practice 1982; pp 23-8
7. Sperling MA: Outpatient management of diabetes mellitus. Pediatr Clin North Am 1987; 34: 919-34
8. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI: Pulmonary function in young diabetic subjects. Chest 1986; 90: 670-5
9. Carvallo A, Ordóñez ME, García H, Tapia JC, Bekavac J: Diabético adulto no insulinodependiente: limitación de la movilidad articular y compromiso de partes blandas. Rev Méd Chile 1991; 119: 1016-21
10. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-57
11. Tapia JC, Schwartstein E, García H, Tapia MA, García de los Ríos M: Cetoacidosis diabética grave. Experiencia de 30 años. Rev Méd Chile 1987; 115: 942-51
12. Korjalainen J, Salmela P, Ilonen J. y cols: A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. N Engl J Med 1989; 320: 881-6
13. The Physician's Guide to Type II Diabetes (NIDDM): Diagnosis and Treatment. Rifkin H. ed. American Diabetes Association. 1984; pp 3-12
14. Muñoz S, Durruty P, García de los Ríos M: Estudio de las características fenotípicas y secreción insu-

línica en 25 casos de DMNID, subclase MODY. Rev Méd Chile 1987; 115: 397-403
15. García H, Tapia JC, Vicuña J, García de los Ríos M: Intolerancia a la glucosa y diabetes. Rev Méd Chile 1980; 108: 1125-9
16. Reaven GM: Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607
17. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M. y cols: Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. N Engl J Med 1989; 320: 702-6
18. Whatehouse F: Diagnóstico de diabetes. Clin Med North Am 1978; 62: 643-54
19. Ekoé JM: The diabetes mellitus syndrome: diagnostic criteria and diagnosis. En: Ekoé JM. ed: Diabetes Mellitus. Aspects of the World-wide Epidemiology of Diabetes Mellitus and its Long-term Complications. Amsterdam-New York-Oxford: Elsevier 1988; pp 11-8
20. Durruty P, García de los Ríos M, Ruiz F, López G: Diagnóstico de diabetes mellitus: Recomendaciones OMS versus criterio Data Group. Rev Méd Chile 1986; 114: 534-40
21. Durruty P, Díaz J, García de los Ríos M: Frutosamina sérica en pacientes diabéticos: Un nuevo parámetro de control metabólico. Bol Hosp SJ de Dios 1991; 38: 12-8

7 EL LABORATORIO EN LA DIABETES MELLITUS

Dra. PILAR DURRUTY A. (B.Q.)

Resulta indiscutible la importancia de algunos exámenes de laboratorio en el diagnóstico y control de la diabetes.

Se sabe que el 50% de los diabéticos no insulinodependientes desconoce su enfermedad debido a que la diabetes inicialmente es asintomática y, por lo tanto, el único medio para hacer el diagnóstico es el análisis de laboratorio.

El control del tratamiento también se realiza con exámenes bioquímicos, los que pueden ser efectuados tanto por el paciente en su domicilio, como por el técnico en el laboratorio. El conocimiento permanente del estado metabólico logra evitar o permite el tratamiento precoz de las complicaciones agudas de la enfermedad, como son las hipoglicemias y/o hiperglicemias, antes que el paciente llegue a un estado de mayor gravedad. Además, si se considera que los diabéticos presentan con frecuencia trastornos metabólicos de los lípidos y de las proteínas, se debe concluir que el laboratorio constituye un elemento fundamental en el manejo de la diabetes.

CRITERIOS DE DIAGNOSTICO

Según la experiencia de nuestra Unidad, las vías que llevan al diagnóstico de la diabetes no insulinodependiente son la sintomatología aguda en el 50% de los casos, las complicaciones o patologías asociadas en el 25% y los exámenes de rutina de glicemia o glucosuria en el 25% restante. Por el contrario, en la diabetes insulinodependiente, prácticamente el 100% de los pacientes presenta un síndrome diabético agudo y el laboratorio confirma la presunción diagnóstica. Los exámenes que se requieren son de muy bajo costo y pueden realizarse en cualquier laboratorio, incluso con escaso equipamiento.

Habitualmente en clínica no hay dificultad para el diagnóstico de la diabetes mellitus. La presencia de los síntomas clásicos de la enfermedad (poliuria, polidipsia y polifagia), junto a una estimación de la glicemia en ayunas y/o post prandial que exceda los valores señalados en la Tabla 1 (Criterio OMS, 1985), confirman su existencia, así como también cuando los síntomas son triviales o no existen.

En la Tabla 1 se precisan las concentraciones de glucosa por debajo de las cuales la diabetes no existe o es muy improbable. Sólo si el valor de la glicemia corresponde al sector intermedio, anotado como dudoso, se debe considerar la posibilidad de practicar una prueba de tolerancia a la glucosa oral, con el fin de confirmar el diagnóstico (1).

En aquellos casos en que los pacientes no presentan síntomas de diabetes y hay glicemias elevadas, se debe tomar en cuenta el tipo de muestra en que se realizó la determinación de glicemia (plasma venoso, sangre venosa o capilar) y el método empleado para la cuantificación de la glucosa (método enzimático o de óxido-reducción), con el objeto de establecer la confiabilidad de la determinación de la glicemia.

En una proporción no superior al 20% de sujetos asintomáticos y con glicemias en ayunas normales, es necesario confirmar la existencia de diabetes o de disminución de la tolerancia a la glucosa mediante las cifras de glicemia en la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), que se presentan en la Tabla 2 (Criterio OMS 1985). El diagnóstico de diabetes se confirma cuando el valor de ayunas o el de las 2 horas post carga de glucosa supera las cifras señaladas; la disminución de la tolerancia a la glucosa se plantea frente a una glicemia en ayunas inferior a 140 mg/dl y un valor a las 2 horas entre 140 y 200 mg/dl.

A menudo, basta la glicemia de ayunas y a las 2 horas después de la administración de 75 g de glucosa por vía oral; los valores intermedios de la prueba (1/2 - 1 - 1 1/2 horas) no son indispensables para

TABLA 1

DIAGNOSTICO DE DIABETES. VALOR DE GLICEMIA AL AZAR (Criterio OMS 1985)

	Glicemia plasma venoso
Diabetes mellitus	> 200 mg/dl
Dudoso	100 - 200 mg/dl
No diabético	< 100 mg/dl

TABLA 2
VALORES DIAGNOSTICOS DE GLICEMIA EN LA PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL
(Criterio OMS 1985)

	Glicemias plasma venoso	
Diabetes mellitus	ayunas	≥ 140 mg/dl
	2 horas post carga	≥ 200 mg/dl
Disminución de la tolerancia a la glucosa	ayunas	< 140 mg/dl
	2 horas post carga	140-200 mg/dl

documentar el diagnóstico, pero sirven para confirmarlo. Considerando la variabilidad intraindividual de la tolerancia a la glucosa, las pruebas anormales con valores límites, deben repetirse después de un tiempo breve, dos semanas a un mes.

La importancia diagnóstica de la glicemia a las dos horas post carga de glucosa es un hecho ampliamente demostrado; es así como en 466 pruebas de tolerancia a la glucosa oral realizadas en nuestra Unidad, se encontró que en el 92% de los casos era suficiente sólo esa cifra de glicemia (2).

La indicación de la PTGO en clínica es restringida y tiene como único objetivo aclarar las situaciones dudosas, nunca se debe hacer en una diabetes confirmada. En cambio, la PTGO es muy utilizada en estudios epidemiológicos, en los cuales se ha demostrado que en el 50% de los casos el diagnóstico se hace mediante esta prueba.

En los niños casi nunca se requiere practicar una PTGO, dado que ellos presentan habitualmente cifras elevadas de glicemia a cualquier hora del día, con glucosuria importante. En los casos excepcionales en que se realiza, el criterio diagnóstico es semejante al empleado para los adultos.

La PTGO en el embarazo se puede realizar en cualquier momento del curso de la gestación, pero generalmente se efectúa en el 2° ó 3° trimestre. En 1985, la OMS recomendó que se realice con 75 g de glucosa y se interprete igual que en adultos no gestantes.

Sin embargo, en muchos Centros aún se usa en las embarazadas una sobrecarga de 100 g de glucosa con muestras en ayunas y a la 1, 2 y 3 horas después de la ingesta de glucosa, aplicando el criterio del National Diabetes Data Group, que aparece en la Tabla 3. Se califica de diabetes gestacional cuando dos o más valores son superiores a los indicados. Esta norma es una adaptación del criterio de O'Sullivan y Mahan para el diagnóstico de diabetes gestacional (3).

METODO DE LA PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL

Esta prueba se realiza en la mañana, después que el sujeto ha permanecido a lo menos tres días con dieta libre (más de 300 g de hidratos de carbono diarios) y actividad física habitual. La prueba va precedida por un ayuno de 10 a 16 horas, durante el cual se puede beber agua. No está permitido fumar durante la prueba. Se debe registrar la presencia de otros factores que influyen en la interpretación de los resultados (medicamentos, inactividad, infecciones, etc). Los diuréticos tiazídicos, corticoides, anovulatorios, salicilatos y ácido nicotínico deben suspenderse 5 días antes del examen.

La prueba no debe efectuarse en sujetos con síndrome febril, ni en individuos en reposo absoluto. Algunas patologías (neoplasias, caquexia, disfunción hepática y falla renal), pueden mostrar una disminución ficticia de la tolerancia a la glucosa.

Es requisito que el paciente permanezca sentado o acostado durante el examen. Después de tomada la muestra de sangre en ayunas (2 cc), al adulto se le da a ingerir una solución fría de 75 g de glucosa, disuelta en 250-300 ml de agua en 5 minutos. En los niños, la cantidad de glucosa es de 1,75 g por kg de peso, hasta un máximo de 75 g. Posteriormente se toma una muestra para glicemia dos horas después de la carga de glucosa; en algunos casos, como se señaló, son convenientes las determinaciones a la 1/2 - 1 -1 1/2 horas post carga.

TABLA 3
VALORES DIAGNOSTICOS DE GLICEMIA EN LA PTGO PARA EMBARAZADAS
(Criterio National Diabetes Data Group)

	Glicemias plasma venoso
en ayunas	105 mg/dl
1 hora	190 mg/dl
2 horas	165 mg/dl
3 horas	145 mg/dl

La conservación de la sangre representa una fuente potencial de error en la cuantificación de la glucosa. Si la glicemia no se realiza de inmediato, la muestra debe transferirse rápidamente a un tubo con anticoagulante (EDTA en concentración de 1 mg/ml de sangre y NAF 1 mg/dl de sangre) para evitar la coagulación y la glicólisis. Colocar en un tubo de centrífuga 100 ul de la solución de EDTA y NAF, desecar la solución y agregar por la pared del tubo 2 cc de sangre, agitando lentamente para evitar la hemolisis. Luego, se centrifuga, con el fin de separar el plasma y procesarla de inmediato o congelarla a -20°C hasta su determinación. Debido a su mayor confiabilidad se recomienda efectuar las glicemias por el método de la glucosa-oxidasa. Es indispensable usar estándar y sueros controles para asegurar la exactitud y precisión del examen (4).

CONTROL METABOLICO

Los análisis básicos para el control de la diabetes mellitus son la glicemia, glucosuria, cetonemia y cetonuria. Además, es necesario estudiar periódicamente las proteínas en la orina; en los casos en que la proteinuria es negativa, resulta conveniente realizar mediciones de microalbuminuria. También se debe comprobar el estado de la función renal con los clearance de creatinina y si es posible, clearance de cromo-EDTA. Para evaluar el grado de control metabólico en el largo y mediano plazo, se cuantifica la hemoglobina glicosilada y la fructosamina, respectivamente.

Por la significativa asociación que existe entre dislipidemia y diabetes, es necesario determinar a lo menos una vez al año los niveles de lípidos sanguíneos: colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Es muy útil, si es posible, disponer del perfil lipoproteico de los pacientes; además, en los últimos años se ha incorporado por su importancia, el análisis de las apoproteínas, especialmente la Apo A-I, Apo A-II y Apo-B.

CONTROL GLUCIDICO

Glicemia

Las antiguas técnicas basadas en el poder reductor de la glucosa han sido reemplazadas por reacciones enzimáticas, tales como la hexoquinasa, la glucosa deshidrogenasa y particularmente la glucosa-oxidasa,

La glucosa-oxidasa se utiliza de rutina en los laboratorios y constituye el principio básico de las tiras reactivas para glicemia en sangre capilar. También puede realizarse este método en los sistemas automatizados; para el análisis de un número pequeño de muestras, es suficiente el espectrofotómetro convencional. Los sistemas de óxido reducción con neocuproína o ferricianuro de potasio también se utilizan en los autoanalizadores.

Los sistemas óxido reductores siguen siendo muy usados en nuestro medio, debido a que miden otras sustancias reductoras, además de glucosa, los valores obtenidos resultan superiores aproximadamente en 20 mg a los cuantificados por los métodos enzimáticos, que son específicos para la glucosa. Estas pequeñas diferencias que se producen con las distintas técnicas son muy importantes si la glicemia se efectúa con el objeto de hacer diagnóstico de diabetes.

La glucosa-oxidasa es el método que más se emplea en la actualidad para determinar la glicemia, sea para fines diagnósticos o de control. Bajo la acción de esta enzima, la glucosa se oxida a gluconolactona y el peróxido de hidrógeno formado oxida al indicador en presencia de peroxidasa; la intensidad de color es leída a 642 nm y es proporcional a la concentración de glucosa.

Para los controles de glicemia en el tratamiento de la enfermedad establecida, se puede recurrir a otros métodos menos exactos, pero suficientes para estos propósitos. En la actualidad se usan ampliamente las cintas reactivas.

El método para glicemia basado en el sistema enzimático con hexoquinasa, no se usa generalmente como técnica de rutina y existe la tendencia a emplearlo como método de referencia. No obstante, puede dar resultados levemente más elevados por contaminación con glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

La medición de glucosa en sangre con glucosa deshidrogenasa es más específico y constituye el método de referencia internacional; sin embargo, se encuentra limitado por su alto costo y escasa disponibilidad de la enzima.

En consideración a la importancia diagnóstica de las glicemias, la técnica debe ser confiable, con coeficiente de variación intraensayo inferior a 3% y con controles de calidad internos y externos que aseguren una óptima precisión.

El laboratorio debe informar la glicemia, indicando el método, el tipo de muestra analizada y el rango de normalidad. Otro factor importante es la

condición del sujeto al tomarse la muestra, en ayunas o post prandial, así como el tiempo transcurrido desde la última comida, reglas que son generales para todos los exámenes.

Sistemas rápidos para determinar glicemias de control. Las cintas reactivas para medir la glicemia en sangre capilar se usan ampliamente en el control y en el automonitoreo del paciente diabético. En un extremo de la tirilla hay una base sólida que contiene la enzima que reacciona con la glucosa (glucosa-oxidasa) y un cromógeno, cuyos cambios de color (en la gama de los azules) determinan la concentración de glucosa. La glicemia se puede estimar por lectura visual, comparando la coloración de la cinta con una escala cromática que posee el envase, obteniéndose de esta manera una apreciación semicuantitativa. Con el objeto de hacer mediciones cuantitativas, existen instrumentos llamados reflectómetros, que disponen de un sistema que traduce la intensidad del color a una expresión digital, de modo que la glicemia se lee en valores expresados en mg/dl ó en mmol/l. Para convertir mmol/dl a mg/dl, se multiplica la cifra en mmol por 18.

Con el objeto que estos exámenes sean confiables, es necesario que la persona a cargo de las mediciones reciba entrenamiento, que siga estrictamente las instrucciones de operación y que se asegure de la correcta calibración del instrumento. También es importante la asistencia técnica, por lo que se recomienda a los usuarios adquirir instrumentos a las firmas comerciales existentes en el país (5).

Glucosa en orina

Para la determinación cuantitativa de glucosa en orina se usan métodos enzimáticos con glucosa-oxidasa y de óxido reducción. Estos últimos detectan la presencia de otras sustancias reductoras en la orina, que no son glucosa, por lo que pueden dar resultados falsos positivos. Así, la lactosa, que se encuentra habitualmente en la orina de mujeres embarazadas en el tercer trimestre de gestación, puede detectarse como glucosuria. Una situación similar suele presentarse al ingerir algunos medicamentos en grandes dosis (vitamina C, penicilina, tetraciclina, salicilatos y ácido nalidíxico).

En la estimación semicuantitativa de glucosuria, actualmente se usan tiras reactivas fundamentadas en el método enzimático de la glucosa-oxidasa, lo que permite medir sólo la concentración de glucosa. También aquí hay falsos positivos por contaminación con blanqueadores, desinfectantes o detergentes de uso doméstico habitual, que reaccionan con las tiras reactivas, cambiando el color. Por otra parte, la Vitamina C y los cuerpos cetónicos interfieren, disminuyendo la intensidad del color o provocando falsos negativos.

Para todo examen de glucosuria debe precisarse el tiempo de recolección de la orina, 24 horas o fraccionada, y el volumen excretado, de tal manera que se pueda calcular la cantidad total de glucosa eliminada por la orina.

Cuerpos cetónicos en orina o plasma

Se utiliza el método del nitroprusiato alcalino; existen tabletas y tiras reactivas basadas en esta técnica. Los cuerpos cetónicos se determinan en forma semicuantitativa y la intensidad de la reacción se expresa con cruces a los 15 ó 30 segundos de iniciada ésta. La sangre se extrae con oxalato de K y se centrifuga. Si el examen no se efectúa de inmediato, la muestra debe mantenerse refrigerada en un tubo tapado. Cuando el resultado semicuantitativo indica 4 cruces, se hacen diluciones del plasma u orina con agua o solución salina al 1:2,1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, usando como punto final de la reacción la dilución que da color lila claro (lavanda). La concentración se expresa en ácido ß-hidroxibutírico, utilizando la siguiente ecuación:

0,1 mM x la dilución - 4.

En los diabéticos con buena función renal existe una correlación aceptable entre cetonemia y cetonuria. Por el contrario, en la insuficiencia renal, los cuerpos cetónicos se encuentran presentes en la sangre en mayor proporción que en la orina.

Es recomendable determinar los cuerpos cetónicos, especialmente cuando la glicemia y/o glucosuria están muy elevadas.

Proteínas glicosiladas

La glicosilación de las proteínas involucra primero la transformación reversible de las proteínas en una base de Schiff, al reaccionar en forma no enzimática con la glucosa. Posteriormente, se forma una cetoamina por reordenamiento irreversible de Amadori.

Este tipo de reacción ocurre normalmente con las proteínas sanguíneas. En consideración a que la concentración proteica de la sangre generalmente

sufre pocas variaciones, la cantidad de proteínas glicosiladas depende fundamentalmente de los niveles de glucosa sanguínea. Por ello, la glicación o glicosilación no enzimática irreversible de las proteínas es función directa de la intensidad y duración de la hiperglicemia.

El control glicémico del diabético a mediano y largo plazo se puede evaluar mediante las pruebas que miden el grado de glicosilación. Existen métodos para cuantificar las proteínas séricas glicadas y la hemoglobina glicosilada.

Se dispone de varios métodos para determinar estas proteínas: cromatografía de afinidad con agarosa-fenilboronato y análisis colorimétrico con ácido tiobarbitúrico o con nitroazul de tetrazolio. La cromatografía de afinidad es el método más confiable y no está influenciado por el pH y la temperatura.

Las proteínas séricas corresponden en un 60 a 70% a la albúmina, la que es capaz de glicosilarse en múltiples sitios de su molécula, principalmente a nivel de los grupos épsilon-amino de los residuos de lisina e hidroxilisina. Su vida media aproximada es de tres semanas; por esta razón, la albúmina glicosilada se usa como medida del control glicémico en ese período de tiempo. Recientemente se ha desarrollado el método genéricamente denominado "fructosamina", que cuantifica los niveles de proteínas séricas glicosiladas.

Fructosamina

Corresponde al nombre común del compuesto químico isoglucosamina que se produce al reaccionar la glucosa con el grupo amino terminal de las proteínas séricas. El método se basa en la capacidad de las cetoaminas (fructosaminas) para actuar como agentes reductores en un medio alcalino y transformarse en un enaminol, el que a continuación reduce el nitroazul de tetrazolio (NBT) y da lugar a la formación de un formazano. La cinética del desarrollo cromático es proporcional a la concentración sérica de fructosamina y la absorbancia se lee contra un estándar a 520 nm. Se puede realizar en un autoanalizador.

Cuando se recurre a esta técnica se debe tener presente que se trata de una reacción cinética, en la que es preciso respetar en forma estricta los tiempos de incubación. También hay que contar con un estándar, el que debe emplearse cada vez que se hacen las determinaciones. El estándar sintético disponible en el mercado es la deoxymorfolinofructosa (DMF), que es muy inestable. Los resultados se expresan en µmol/l. En el control de los pacientes diabéticos se consideran normales cifras inferiores a 296 µmol/l, las que corresponden al valor promedio más dos desviaciones estándar de la población no diabética estudiada por nosotros (6) (Tabla 4).

TABLA 4

GLICEMIA POST PRANDIAL Y FRUCTOSAMINA EN CONTROLES SANOS Y DIABETICOS

	n	*Glicemia post prandial*	*Fructosamina*
Controles sanos	18	103 ± 7 mg/dl	194 ± 51 µmol/l
		p ≤ 0,01	p ≤ 0,01
Diabéticos	50	201 ± 86 mg/dl	472 ± 173 µmol/l

Se ha investigado ampliamente la influencia de otros parámetros bioquímicos en la determinación de fructosamina; es así como la proteinemia y la albuminemia son factores que influirían en su medición. Por esta razón, se recomienda expresar la fructosamina según las siguientes fórmulas:

$$\frac{\text{Fructosamina}}{\text{Proteinemia}} \times 70 \text{ g/l} \qquad \frac{\text{Fructosamina}}{\text{Albuminemia}} \times 41 \text{ g/l}$$

Cuando las cifras de proteinemia y de albuminemia son normales, es decir, alrededor de 70 g/l y 41 g/l, respectivamente, el factor de corrección es muy cercano a 1. De ello se desprende que sólo es necesario corregir en casos de hipoproteinemias e hipoalbuminemias importantes.

Los niveles de triglicéridos, colesterol, colesterol-HDL y creatinina no modifican los valores de fructosamina.

Los estudios prospectivos realizados por nosotros, permiten establecer que la fructosamina desciende en forma significativa hacia la cuarta semana de un control metabólico estricto, comenzando su descenso a partir de la tercera semana (Figura 1).

Hemoglobina glicosilada (HbA1)

Esta proteína glicada se forma lenta y continuamente durante la vida media de los glóbulos rojos y la velocidad de glicosilación está determinada por la concentración de glucosa plasmática. Por lo tanto, los niveles de HbA1 constituyen un reflejo del metabolismo de la glucosa durante la vida media del glóbulo rojo, aproximadamente 120 días.

Las técnicas más utilizadas para medir la HbA1 son las cromatográficas con columnas de intercam-

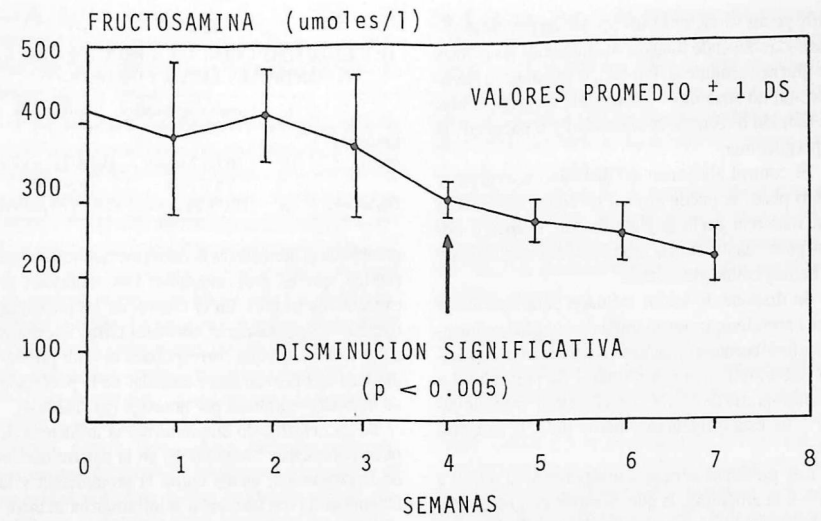


Figura 1. Fructosamina en pacientes DMID en control con reflectómetro. Valores promedio en 6 pacientes.

bio catiónico. Las determinaciones de HbA1 para el control de los diabéticos se pueden realizar con "kits" comerciales, los que son de una adecuada confiabilidad. Con el objeto que los resultados de la separación cromatográfica sean exactos, el examen debe realizarse a una temperatura constante; la ideal es 23°C, pero también se puede procesar a 22°C ó 24°C, corrigiendo el resultado. Se debe disponer de un baño termorregulado y gradillas especiales para las columnas. Para verificar la precisión y exactitud del método se recomienda usar controles de hemolizados liofilizados con concentraciones conocidas de HbA1, los que son de alto costo y muy inestables. Estos sistemas de referencia existen en los tres intervalos: normal, intermedio y elevado.

Los niveles de HbA1 obtenidos en nuestra Unidad (7) por cromatografía de intercambio iónico, en sujetos normales y diabéticos, permiten considerar buen control metabólico cifras de HbA1 inferiores a 8,5%, aceptable entre 8,5% y 10%, y malo, sobre 10%.

En las condiciones señaladas, se cuantifica la totalidad de la hemoglobina glicosilada. También existen métodos que miden sólo la fracción de HbA1 que tiene glucosa, la que se denomina HbA1c; los valores que estiman el grado de control metabólico son inferiores a los señalados para HbA1. Debemos destacar que para el control habitual de los enfermos es suficiente la medición de HbA1, ya que aproximadamente el 80% de esta hemoglobina está formada por HbA1c.

La mejor técnica para HbA1 es la separación cromatográfica líquida de alta presión (HPLC). Ella requiere de un instrumento de alto costo: un cromatógrafo con columnas especiales para el análisis de esta hemoglobina. Sin embargo, es importante destacar que con este instrumento se puede realizar una serie de otros exámenes (ej. drogas en sangre), de tal modo que sólo se deben adquirir las columnas específicas para la determinación que se desea realizar.

Entre otras técnicas empleadas, destaca la electroforesis con geles de poliacrilamida y agarosa. También se usan métodos colorimétricos, cuyos resultados son menos confiables que los cromatográficos, pero tienen menor costo y son más fáciles de realizar. Uno de ellos emplea ácido tiobarbitúrico.

La HbA1 como medida del control metabólico presenta grandes ventajas: se trata de una prueba objetiva, no depende de la cooperación del sujeto, es independiente de la hora en que se toma la muestra, de la alimentación y del ejercicio y permite conocer el control metabólico con un solo valor.

Los estudios de correlación entre HbA1, fructosamina y glicemias post prandiales realizados por nosotros, han mostrado una leve mejor correlación entre glicemias y fructosamina. Además, el descenso de la HbA1 se inicia recién a la quinta semana y se hace significativo sólo a la sexta semana de estricto tratamiento. Estos hallazgos ponen de manifiesto que la fructosamina permite evaluar el control glucídico en un plazo más corto que la hemoglobina glicosilada.

Se debe destacar que las proteínas glicosiladas son muy sensibles a la hiperglicemia, es decir, se glicosilan fácilmente; en cambio, su normalización es más lenta frente a la euglicemia.

CONTROL DE LA FUNCION RENAL

Proteínas en la orina

La proteinuria clínica se detecta usando ácido sulfosalicílico o tiras reactivas semicuantitativas. Estas mediciones permiten cuantificar concentraciones superiores a 500 mg/24 horas (macroalbuminuria).

Actualmente se reconoce la importancia de pesquisar pequeños aumentos en la concentración de albúmina urinaria (microalbuminuria), pues constituye el diagnóstico precoz de nefropatía diabética.

Microalbuminuria

Es recomendable realizar este examen cada 6 a 12 meses. Son necesarios dos valores alterados para hacer el diagnóstico de nefropatía diabética incipiente. Se considera microalbuminuria positiva a la excreción urinaria de albúmina que se encuentra en el rango de 30-300 mg/24 horas.

En la actualidad existen tres métodos semicuantitativos para determinar la microalbuminuria: las tabletas indicadoras, las cintas reactivas y el látex. Estos métodos rápidos son sólo de pesquisa y se realizan en orina fresca; para la exacta cuantificación se utiliza el radioimunoanálisis de doble anticuerpo.

Las tabletas indicadoras denominadas Microbumintest® (Laboratorio Ames), estiman en forma semicuantitativa la microalbuminuria, por los cambios de color. Si la orina está positiva, la tableta adquiere un leve tono verdoso; si es negativa, permanece de color amarillo.

Las cintas reactivas disponibles en el mercado son las llamadas Micraltest® (Laboratorio Boehringer-Mannheim). Este método permite determinar la excreción urinaria de albúmina en el rango fisiológico, en concentraciones hasta de 10 mg/l, y en el patológico, desde 20 a 200 mg/l, pudiendo además, discriminar las concentraciones de 20, 50, 100 y 200 mg/l, comparando la intensidad de color (café-ladrillo) que adquiere la cinta. Se debe hacer notar que la expresión de concentración más utilizada internacionalmente es mg/24 h; conociendo el tiempo de diuresis y el volumen de orina, se puede hacer la conversión de mg/l a mg/24 horas.

Con el sistema látex, Albumin Screen® (Laboratorio Diagnostic Sclavo), que es un método de aglutinación, la dispersión indica una reacción positiva, y la aglutinación, normalidad en la excreción de albúmina. Al realizar esta técnica se debe hacer control positivo y negativo en forma simultánea.

El análisis de concordancia entre estos sistemas semicuantitativos y el radioinmunoanálisis confirma que son muy adecuados, por lo que son útiles para realizar pesquisa de microalbuminuria: 92,5% para las tabletas indicadoras y 93% para el látex-anticuerpo (8). El estudio entre Micraltest® y radioinmunoanálisis, practicado en nuestra Unidad, aparece en la Tabla 5.

En aquellos casos en que la orina es positiva con cualquier sistema semicuantitativo, es necesario hacer una determinación cuantitativa por radioinmunoanálisis. En el comercio se encuentran los "kits" de Albumin® del Laboratorio Diagnostic Products Corporation. Actualmente existen también métodos inmunoturbidimétricos.

TABLA 5

ANALISIS COMPARATIVO ENTRE RIA Y TIRAS REACTIVAS (MICRALTEST) (MA ± DS)

Tiras reactivas (mg/l)		*RIA (mg/l)*	*Muestras n*	*r*	*Significancia ("t" Student)*
Normoalbuminúricos	< 10	7,8 ± 1,5	16	0,929	p < 0,05
	10	13,8 ± 3,1	32		
Microalbuminúricos	20	26,9 ± 4,3	23		
	50	57,8 ± 5,1	8	0,968	p < 0,05
	100	77,6 ± 5,4	2		

Estos exámenes no se deben realizar cuando el paciente tiene una infección urinaria, durante el período menstrual o en estados febriles. En el tiempo de recolección de orina es recomendable evitar el ejercicio físico exagerado y la ingestión de grandes cantidades de líquido o altas dosis de aspirina.

Los análisis para microalbuminuria se efectúan sólo en aquellos casos en que la proteinuria de 24 horas es negativa y el control metabólico es adecuado, con el fin de evitar el sobrediagnóstico.

Existen diferentes formas de recolectar la muestra de orina: total de 24 horas; recolección nocturna, vaciando la vejiga al acostarse e incluyendo la primera micción matinal; orina fraccionada de a lo menos 3 horas en cualquier momento del día. En el caso de este último sistema se debe registrar el período exacto de recolección de la orina y el volumen obtenido. Si se va a emplear RIA, la orina se recibe en un frasco de vidrio sin preservativo y la muestra se centrifuga y se ajusta a pH 7 con hidróxido de sodio 0,1 N, congelándose a -20°C hasta su determinación (período que no debe ser superior a 2 meses).

El compromiso renal constituye una patología muy frecuente del diabético. Actualmente, la microalbuminuria permite no sólo el diagnóstico precoz de la nefropatía, sino también seguir su evolución. Sin embargo, no se debe olvidar la importancia de la cuantificación de la creatinina sérica y del clearance de creatinina, que son técnicas de uso habitual. Debido a que existe consenso en que estas determinaciones muestran tardíamente el compromiso de la función renal, se recomienda utilizar el clearance cuantificado con radioisótopos (9).

Creatinina

El método más utilizado es el de Jaffé. Hoy en día se dispone de una técnica cinética y no de punto final, basada en el mismo fundamento, la que permite obtener resultados más confiables. Se debe tener presente que los cuerpos cetónicos interfieren en la determinación.

Cada día se le da más importancia al análisis de creatinina plasmática, como parámetro de función renal, ya que con ello se elimina el factor de error que implica la recolección de orina, necesaria para el clearance de creatinina.

Clearance de creatinina

Se emplea el mismo método que para la creatinina sérica y se realiza en orina de 24 horas; no obstante, también se puede hacer en períodos más cortos de tiempo, considerando, además, el volumen de orina recolectado.

Clearance Cromo-EDTA

Este clearance se realiza inyectando cromo-EDTA por vía endovenosa, posteriormente se toman 5 muestras de sangre a los 10, 30, 120, 180 y 240 minutos. La dosis administrada se calcula por la diferencia de peso de la jeringa pre y post inyección.

CONTROL LIPIDICO

La hipertrigliceridemia es la anormalidad más común de los lípidos en la diabetes. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que las concentraciones de las fracciones de lipoproteínas (VLDL, LDL, HDL) y también las de las subfracciones (B, A-I y A-II), pueden encontrarse alteradas.

Los exámenes básicos necesarios para el control lipídico de los pacientes son el colesterol total, los triglicéridos y el colesterol-HDL.

Colesterol total

Hasta hace algunos años, el colesterol se determinaba mediante una serie de reacciones cromáticas de diferente especificidad. La más conocida era la de Liebermann-Burchard, en la que el colesterol adquiere un color verdoso en presencia de ácido sulfúrico y anhídrido acético. El método actualmente utilizado es enzimático-colorimétrico, se conoce con el nombre de CHOD-PAP (colesterol esterasa, colesterol oxidasa, peroxidasa) y se encuentra disponible en "kits" comerciales. Bajo la acción catalítica de la enzima colesterol-esterasa, los ésteres de colesterol se hidrolizan en colesterol y en el ácido graso respectivo; el colesterol libre se oxida en presencia de oxígeno a colestenona, formándose al mismo tiempo peróxido de hidrógeno. Este, en presencia del indicador de color y peroxidasa, adquiere un tono rosado, cuya intensidad se cuantifica entre 500 y 560 nm y es proporcional al nivel de colesterol (10). Este método informa colesterolemias 6 a 8% más bajas que las antiguas técnicas.

El colesterol total puede determinarse en cualquier momento del día; no se requiere que el sujeto esté en ayunas, ya que los valores no se modifican significativamente aún con una comida que contenga lípidos; no obstante, es preferible que esté en ayunas para el análisis de las otras fracciones lipídicas.

El paciente debe seguir con sus mismos hábitos de alimentación los días previos al examen. Si tiene alguna enfermedad aguda, es necesario realizar una una nueva investigación a los tres meses de recuperado.

El colesterol total se puede medir en suero o en plasma; en este último caso la sangre venosa debe recogerse en un tubo con cualquier anticoagulante. No obstante, se recomienda EDTA 1 mg/ml a fin de que la misma muestra se pueda usar para cuantificar el colesterol-HDL; la estabilidad del suero o plasma es de 6 días, a 2-25°C. La muestra no debe estar hemolizada ni se debe congelar.

En cuanto a niveles de colesterol total, se aceptan valores inferiores a 200 mg/dl; las tasas límites fluctúan entre 200 y 239 mg/dl, y las de riesgo superan los 240 mg/dl. Se deben realizar a lo menos dos exámenes y, con el valor promedio, calificar al paciente. Considerando el estrecho margen de concentración entre los valores aceptables y los de riesgo, la determinación mediante el método enzimático debe tener un coeficiente de variación intraensayo inferior a 5%, considerándose ideal un 3%.

Colesterol HDL

Para la cuantificación de esta fracción del colesterol se emplea la misma técnica que para el colesterol total, con una pequeña modificación. Esta consiste en precipitar las LDL y VLDL con ácido fosfotúngstico o fosfowolfrámico, en presencia de cationes bivalentes (cloruro de magnesio), las que sedimentan por centrifugación. En el sobrenadante, con el método enzimático, se mide el colesterol que corresponde a la fracción de HDL (11).

Actualmente, se han establecido valores de riesgo coronario, cifras de colesterol HDL inferiores a 35 mg/dl.

Colesterol LDL

El colesterol LDL (12) se puede calcular con la fórmula de Friedewald; ver pie de la página.

Algunos autores utilizan esta misma fórmula dividiendo los triglicéridos por 6.

También existen métodos analíticos para cuantificar el colesterol-LDL. Este precipita con polivinyl sulfato, luego se determina el colesterol en el sobrenadante por el método CHOD-PAP y, por último, se calcula la concentración de colesterol-LDL por diferencia con el colesterol total (12).

El valor ideal es inferior a 100 mg/dl. Niveles inferiores a 130 mg/dl se consideran aceptables, límites entre 130 y 159 mg/dl, y de riesgo las cifras superiores a 160 mg/dl.

Triglicéridos

Hasta hace poco se usaba una técnica basada en el principio de partición con solventes. Actualmente se prefiere el método enzimático-colorimétrico, conocido como GPO-PAP (glicerol fosfatasa oxidasa-peroxidasa). Con esta técnica se disocia el glicerol de los triglicéridos, por acción de la lipasa y la esterasa. Mediante la glicerol deshidrogenasa, en presencia de NAD, se produce dihidroxi-acetona y NADH. Este último se transforma en formazano, intensamente coloreado, en presencia de tetrazol y bajo la acción de la diaforasa. La medición colorimétrica del producto se realiza a 560-600 nm. En los diabéticos se recomienda determinar glicerol libre, el que puede estar elevado y, por consiguiente, aumentar falsamente los niveles de triglicéridos.

Para cuantificar triglicéridos, sólo se debe usar suero o plasma con heparina o EDTA, después de un ayuno mínimo de 12 horas. Se consideran normales las cifras inferiores a 150 mg/dl, límites entre 150 y 250 mg/dl e hipertrigliceridemia los valores superiores a 250 mg/dl (Consensus Statement ADA 1991).

Todos los métodos enzimático colorimétricos se pueden realizar en equipos automatizados. Para efectuar exámenes rápidos de colesterol total, colesterol-HDL y triglicéridos, se dispone de cintas reactivas que se leen en un instrumento llamado Reflotron®. Con este aparato también se puede determinar glicemia, hemoglobina, nitrógeno ureico, bilirrubina, creatinina, potasio, ácido úrico y enzimas, tales como amilasas y transaminasas.

Lipoproteínas

La clasificación fenotípica de las dislipidemias de Frederickson, se fundamenta en la distinta composición lipídica y proteica que tienen las fracciones de lipoproteínas séricas, obtenidas por electroforesis.

FORMULA DE FRIEDEWALD

Colesterol LDL = colesterol total - Colesterol HDL - (triglicéridos/5)

El aspecto del suero permite orientar a una persona muy entrenada respecto a los distintos tipos de dislipidemias. En forma simple, se toma una muestra de sangre después de un ayuno de 12 horas y el suero se deja en reposo a 4°C, durante 24 horas. Debido a que los triglicéridos tienen menor peso específico, si el contenido de quilomicrones (triglicéridos provenientes de la dieta) es elevado, tienden a formar una capa de aspecto blanquecino en la parte superior. Además, como son insolubles en agua, el carácter lechoso que presentan algunos sueros, traduce un alto contenido de triglicéridos.

Al aplicar el concepto de precipitación por gravedad, con ultracentrifugación, se separan las fracciones lipídicas en las gradientes de concentración. La ultracentrifugación es el método de elección para analizar cuantitativamente las lipoproteínas y tiene la ventaja que se pueden procesar posteriormente las apoproteínas. En un suero de densidad normal, flotan los quilomicrones y las partículas VLDL. Al aumentar la densidad a 1,06 en la parte inferior, con bromuro de potasio, flotan las LDL, mientras que la fracción HDL sedimenta. La metodología, sin embargo, requiere de una ultracentrífuga, instrumento de alto costo y disponible sólo en algunos Centros de nuestro país.

Al no contar con esta técnica, el patrón lipoproteico se puede obtener por electroforesis. La separación de las distintas fracciones se produce por las diferencias en las cargas eléctricas positivas o negativas que poseen. Aplicando una fuente de poder, las moléculas migran al lado opuesto. Como soporte se usa acetato de celulosa o agarosa, que pueden adquirirse en el comercio o prepararse en el laboratorio. Después de la migración (50 minutos), se fijan las fracciones de lipoproteínas con ácido acético al 5% durante 40 minutos y luego, a objeto de hacerlas visibles, se tiñen las bandas con colorantes específicos para lípidos; como tinción se emplea una solución alcohólica de Sudán tipo B al 0,25% (14). Las lipoproteínas se expresan como porcentaje del total, las que pueden ser estimadas en forma visual por una persona entrenada o semicuantificadas en un densitómetro.

Apoproteínas

Las determinaciones de apoproteínas se hacen de preferencia por electroinmunodifusión (15), que es un excelente método para Apo A-I, Apo A-II y Apo-B. En placas de vidrio con solución de agar (en solución amortiguadora de dietil-barbiturato, co pH 8,2), que contiene el anticuerpo purificad específico para la apoproteína que se desea cuantifi car, se agrega el suero pre tratado con tetrametilurea, se aplica la electroforesis, se seca y se tiñe con negro de amido 10-B. Finalmente, se determina la concentración por medio del estándar de albúmina. Los anticuerpos son monoespecíficos policlonales.

Las cifras séricas aceptadas como normales para apoproteína A-I varían entre 100-150 mg/dl, para apoproteína A-II, 30 a 50 mg/dl, y para la apoproteína B deben ser menores a 1,25 g/l.

La tecnología ha desarrollado otros métodos para determinar apoproteínas, tales como el enfoque isoeléctrico, la valoración inmunoenzimática, la electroforesis de poliacrilamida, la radioinmunovaloración, la inmunodifusión en gel y la nefelometría.

En los últimos años se han utilizado mucho las pruebas inmunoturbidimétricas comerciales. Para ello, se dispone del antisuero y de las soluciones calibradoras, en los que se mide fotométricamente la reacción antígeno-anticuerpo, según el método de punto final a 340 nm.

SENSIBILIDAD INSULINICA

El estudio de la sensibilidad insulínica se basa en la capacidad de la hormona para metabolizar glucosa (16). En la interpretación clínica, cualquiera sea el sistema utilizado en la medición de la sensibilidad insulínica, resulta indispensable determinar simultáneamente glicemias e insulinemias.

Prueba de tolerancia a la glucosa oral con determinación de insulinemias

Para esta metodología, la prueba de tolerancia a la glucosa oral se efectúa en la misma forma descrita para el diagnóstico de diabetes, pero incluyendo insulinemias en cada tiempo de las tomas de muestra de sangre.

La sensibilidad insulínica se estima en cada punto de la curva, estableciendo la relación insulinemia (µU/ml)/glicemia (mg/dl). En los sujetos normales esta relación siempre es menor de 0,4; en la resistencia insulínica, dicha cifra es mayor (17).

La relación comentada proporciona un "índice de sensibilidad" a la hormona para los distintos momentos de la curva. Este índice también se puede determinar midiendo los incrementos ó las áreas bajo las curvas, tanto de las glicemias como de las insulinemias.

TABLA 6

GLICEMIAS E INSULINEMIAS DURANTE LA PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA, EN 30 SUJETOS SANOS DE ESTADO NUTRICIONAL NORMAL

	Glicemias mg/dl *MA ± DS*	*Insulinemias µU/ml* *MA ± DS*
Ayunas	88 ± 14	10 ± 6
1 hora	95 ± 23	49 ± 23
2 horas	82 ± 20	30 ± 11

Los niveles de insulina son muy variables entre los distintos sujetos y aun en la misma persona; en la Tabla 6 se observan las insulinemias (promedio ± una desviación estándar), medidas por radioinmunoanálisis en individuos de peso normal y euglicémicos durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral, realizadas por nosotros.

Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa

No se recomienda emplear esta prueba para el diagnóstico de diabetes, ya que es menos sensible que la prueba de tolerancia a la glucosa oral; además, es menos fisiológica. Por ello. su utilización en clínica es excepcional.

La realización de la prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa (18), con glicemias e insulinemias simultáneas se usa para evaluar la "sensibilidad a la insulina". Para este fin se procede de la manera siguiente: en la mañana en ayunas, con el paciente acostado o sentado, se inyecta glucosa 0,5 g/kg de peso, en una solución endovenosa al 50%, en 2 a 5 minutos. Después de la infusión, se toman muestras de sangre venosa para glicemia e insulinemia (en el brazo contralateral), cada 5 minùtos hasta completar una hora.

Para analizar los resultados se comparan las respuestas glicémicas e insulinémicas obtenidas con un "modelo mínimo" computarizado, que simula el comportamiento metabólico normal. Básicamente, a una insulinemia dada le corresponde una glicemia, calculada sobre la base de este modelo computacional.

Clamp euglicémico hiperinsulinémico

Se trata de un procedimiento para evaluar la sensibilidad tisular a la insulina *in vivo*. Con este método (19) se induce la metabolización de glucosa en condiciones de hiperinsulinemia y de euglicemia, manteniendo ambos parámetros fijos en ciertas concentraciones; de aquí el nombre de "clamp", que significa "fijar".

Descripción de la técnica: a través de una vena antecubital, se administra glucosa e insulina en forma continua, empleando bombas de infusión de macro y microgoteo, respectivamente. En una vena del brazo contralateral se instala una bránula para la toma de muestras; después de un período de estabilización de 20 minutos se obtienen las glicemias e insulinemias basales. Posteriormente se infunde insulina cristalina en concentración de 300 mU/ml y a una velocidad de 40 mU/min/m². Cuatro minutos después de iniciada la inyección de insulina, se inicia la infusión de glucosa al 20% a una velocidad de 2 mg/kg/min, la que se incrementa a 2,5 mg/kg/min, a los 10 minutos.

Las glicemias se determinan cada 5 minutos en un reflectómetro, efectuando los ajustes necesarios para mantenerla en valores cercanos al basal, de acuerdo a un algoritmo de control, durante 2 horas. Como habitualmente las glicemias se apartan de la "fijada", se infunde glucosa a una dosis calculada para llenar el espacio de distribución de la hexosa y compensar los aumentos de su metabolismo. El primer ajuste controlado por el programa de computación se realiza a los 12,5 min., según el resultado de la glicemia obtenida a los 10 min. Los niveles de insulina alcanzados durante el "clamp" se cuantifi-

TABLA 7

GLUCOSA METABOLIZADA (M), EFICIENCIA EN LA UTILIZACION DE GLUCOSA (MCR) e INDICE DE SENSIBILIDAD A LA INSULINA (M/Ins x 100)

	M *mg/kg/min*	*MCR* *ml/kg/min*	*M/Ins x 100* *mg/kg/min* / *µU/ml*
Diabéticos no insulinodependientes	3,59 ± 0,70	3,33 ± 0,61	3,7 ± 1.4
	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Controles sanos	5,98 ± 1,11	6,50 ± 1,42	9,5 ± 5.2

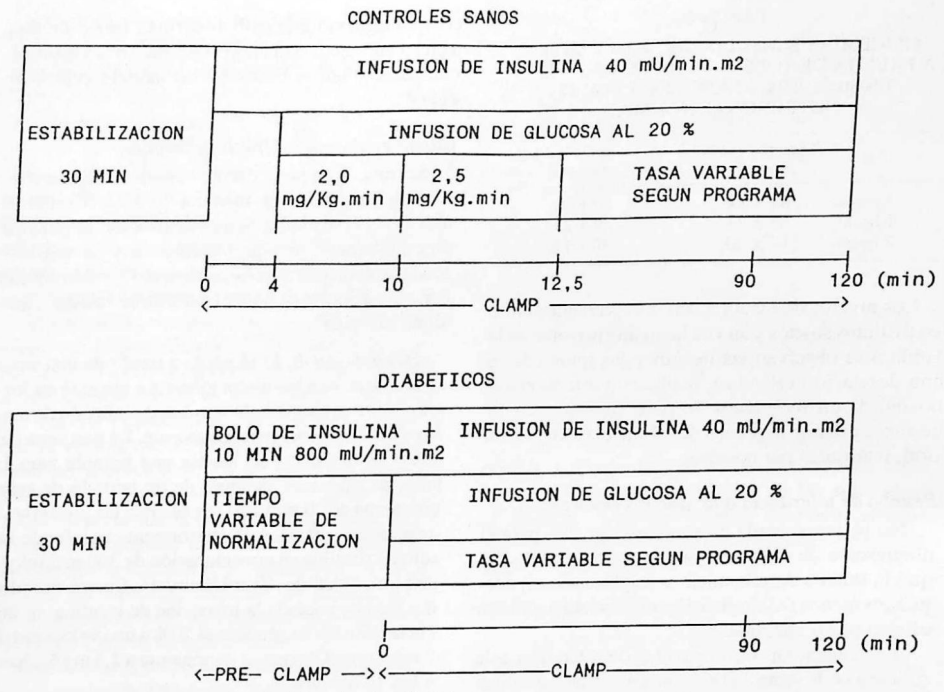


Figura 2. Esquema del Clamp euglicémico hiperinsulinémico.

can a intervalos de 10 minutos, hasta completar 2 horas (Figura 2).

La infusión de glucosa necesaria para mantener la normoglicemia en la última media hora del clamp, en condiciones de hiperinsulinemia, representa la metabolización de glucosa inducida por insulina y se denomina "M". La eficiencia en la utilización de glucosa, "MCR", corresponde al cuociente entre "M" y la glicemia mantenida durante el mismo período de clamp. El índice de sensibilidad de la insulina,"M/Ins x 100", se obtiene dividiendo "M" por la concentración de insulina sérica de los últimos 30 minutos del clamp.

La sensibilidad insulínica de sujetos sanos y diabéticos, expresada como M y M/Ins, estudiada en nuestro laboratorio, aparece en la Tabla 7.

Como se señaló anteriormente, en todas las pruebas para medir la "sensibilidad insulínica" es indispensable analizar en forma cuantitativa la insulina sérica.

Insulinemia

La insulina sérica inmunorreactiva se determina mediante radioinmunoanálisis (RIA) o enzimoinmunoanálisis (EIA). Para cualquiera de estos procedimientos, las muestras de sangre se mantienen refrigeradas hasta su coagulación y la separación del suero se hace a 4°C en centrífuga refrigerada. Los sueros se almacenan congelados a -20°C y se recomienda procesarlos en triplicado. A veces es preciso diluir la alícuota con suero fisiológico, para analizarla en el rango aceptable de la curva.

El radioinmunoanálisis de insulina emplea la técnica de doble anticuerpo. Para ello, existen "kits" comerciales del Laboratorio Diagnostic Products Corporation y del Instituto Novo de Dinamarca (20). Si el paciente se ha tratado con insulina, es necesario precipitar previamente los anticuerpos antiinsulina con polietilenglicol, para cuantificar sólo la insulina libre. El método determina insulinemia con adecuada especificidad, puesto que presenta escasa reacción cruzada con la proinsulina; el límite de sensibilidad es de 1 a 3 µU/ml. La reproducibilidad también es buena, presentando bajos coeficientes de variación inter e intraensayo, en especial cuando se utilizan equipos automatizados. No obstante, existen falsos positivos, particularmente en los casos de insulinas anómalas circulantes y de sustancias insulinosímiles, pero no hay falsos negativos. Con los sueros lipémicos se pueden obtener resultados elevados.

El enzimoinmuno-análisis es una técnica que permite determinar hormonas, marcadores tumorales, etc. y, actualmente, se prefiere al radioinmunoanálisis, por las ventajas operativas que presenta. Los estudios de correlación realizados por nosotros, entre insulinemias medidas por RIA y enzimoinmuno-análisis, indican una buena relación entre ambos métodos (21).

SECRECION INSULINICA

Prueba de tolerancia a la glucosa con insulinemia

Aunque este examen fue tratado en relación a sensibilidad insulínica, en esta sección volvemos a referirnos a él, desde el punto de vista de secreción de la hormona.

Se sabe con certeza que el principal estímulo para la liberación de insulina es la glucosa. La determinación simultánea de glicemia e insulinemia permite cuantificar la secreción. Las condiciones son las indicadas anteriormente.

En consideración a que el péptido C se secreta en forma equimolecular con la insulina, esta última también se puede cuantificar a través de la medición de péptido C. Esta forma de evaluar la reserva pancreática se emplea especialmente en pacientes tratados con insulina, en los que no es confiable la determinación de insulinemia por la presencia de anticuerpos antiinsulina. Algunos diabetólogos consideran que este examen es básico para certificar si el sujeto que requiere insulina como tratamiento, es realmente un diabético insulinodependiente.

El péptido C se determina en ayunas y post estímulo de una carga de proteínas o de glucagón y se puede cuantificar en el suero o en la orina. El péptido C urinario se correlaciona con los niveles plasmáticos en individuos normales y diabéticos.

Péptido C urinario

La técnica se realiza en orina de 24 horas o en una muestra de 4 horas. Como estímulo se puede usar un desayuno estándar de 500 Cal, constituido por 50% de hidratos de carbono, 35% de lípidos y 15% de proteínas. La orina se recolecta en un recipiente plástico recubierto con albúmina de bovino al 10% y se mantiene refrigerada; posteriormente se centrifuga a 2500 rpm durante 30 minutos y una alícuota del sobrenadante se ajusta a pH 7,0 con NaOH 1 N, congelándola a -20°C, hasta su determinación. El péptido C se mide por RIA, en diluciones desde 1:5 a 1:300, con una curva estándar de 0,05 a 1,0 pmol/ml.

En la actualidad se dispone de "kits" comerciales, pero debido a la vida media breve del yodo-^{125}, es necesario que el tiempo que medie entre la marcación y el análisis de las muestras sea el menor posible.

En nuestra experiencia, los diabéticos insulinodependientes tienen valores de péptido C urinario inferiores a 0,5 nmol/4 horas y los no insulinodependientes poseen niveles iguales o superiores a los sujetos sanos (22).

Las ventajas del péptido C urinario con respecto al plasmático, es su carácter no invasivo, la posibilidad de repetirlo las veces que sea necesario y de medir la secreción insulínica en intervalos mayores de tiempo.

Péptido C plasmático post estímulo de glucagón

Para la medición de péptido C se toman muestras de sangre con anticoagulante (heparina, EDTA), basales y post estímulo de 1 mg de glucagón endovenoso a los 5, 15, 30 y 120 minutos. La sangre debe ser refrigerada, centrifugada a 4°C y el plasma congelado a -20°C hasta su determinación. Si ésta se hace después de tres meses, las muestras deben tomarse en tubos con aprotinina.

El péptido C se determina por RIA y los valores normales en ayunas son de 0,8 a 4 ng/ml o de 0,26 a 1,30 pmol/ml; también son normales los incrementos superiores al 16%, a los 5 minutos, con respecto a la cifra de ayunas. Esta prueba debe realizarse con glicemias simultáneas, ya que las hipoglicemias disminuyen la secreción de péptido C. Los sueros lipémicos, bilirrubinémicos y con altos niveles de ácidos grasos dan valores elevados.

El método empleado para la cuantificación de péptido C es el radioinmunoanálisis de doble anticuerpo. Existen disponibles "kits" comerciales Human C Peptide® del Instituto Novo de Dinamarca. Se recomienda efectuar primero un *"screening"* y

luego realizar determinaciones en las diluciones, en triplicado.

La sensibilidad del método es buena, presenta un límite de detección efectiva de 0,06 ng/ml; su confiabilidad es adecuada, con bajos coeficientes de variación, tanto inter como intraensayo.

Todos los laboratorios que trabajan con radioinmunoanálisis deben someterse a controles de calidad interno y externo, y tener sus propios valores de referencia. Además, es necesario que estén afiliados a laboratorios internacionales, donde se controlen los anticuerpos y hormonas marcadas en el caso que sean producidos por ellos mismos.

OTRAS DETERMINACIONES

Se puede realizar una infinidad de otros exámenes en diabetología, especialmente en el campo de la investigación; no obstante, haremos mención a uno solo de ellos por ser de uso habitual en los Centros desarrollados.

Anticuerpos antiislotes pancreáticos

Los anticuerpos antiislotes de Langerhans (ICA) se determinan en el suero de los diabéticos insulinodependientes y pueden anteceder a la aparición de la enfermedad clínica aun por años; se consideran característicos del fenómeno etiológico autoinmune.

La investigación de los ICA se realiza con una técnica inmunológica de inmunofluorescencia indirecta (23), en la que se utiliza como sustrato cortes frescos de cola de páncreas humano grupo sanguíneo 0; la reacción con el suero en estudio se revela con un antisuero antigamaglobulina humana marcado con fluorcromo. Es necesario disponer de un microscopio adaptado con un sistema que permita observar la inmunofluorescencia.

Hemos hecho un análisis de los exámenes que habitualmente se utilizan en el laboratorio clínico especializado en diabetes, poniendo énfasis en aquellos con los que tenemos mayor experiencia en nuestra Unidad. Lógicamente el diabético puede tener diversas patologías, que hacen necesario realizar otros exámenes que sean pertinentes, pero obviamente, su análisis escapa a las intenciones de este Capítulo.

Dado que el laboratorio es un campo muy amplio en continuo progreso y desarrollo, se requiere de una constante revisión del tema, con el objeto de incorporar las nuevas tecnologías.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (WHO): Expert Commitee on Diabetes Mellitus 1985. WHO Technical Report Series N° 727, Geneva: WHO 1985
2. Durruty P, García de los Ríos M, Ruiz F, López G: Diagnóstico de diabetes mellitus. Recomendación OMS y Criterio Data Group. Rev Méd Chile 1986; 114: 534-40
3. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-57
4. Trinder P: Determination of glucose in blood using glucose-oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem 1969; 6: 24-31
5. Ruiz F, Durruty P, García de los Ríos M: Estudio comparativo de métodos con cintas reactivas para la determinación de glucosa en sangre. Rev Méd Chile 1982; 110: 236-41
6. Durruty P, Díaz J, García de los Ríos M: Fructosamina en pacientes diabéticos. Bol Hosp S J de Dios 1991; 38: 12-8
7. Durruty P, Ruiz F, García de los Ríos M: Determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1) como indicador del control metabólico a largo plazo en los pacientes diabéticos. Bol Hosp S J de Dios 1984; 31: 161-5
8. Pérez F, Durruty P, Krause P. y cols: Métodos cualitativos y cuantitativos en la medición de microalbuminuria. Bol Hosp S J de Dios 1991; 38: 4-7
9. Mogensen CE: Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM. Diabetes 1990; 39: 761-7
10. Siedel J, Hagele E, Ziegenhorn J, Wahlefeld O: Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. Clin Chem 1983; 29: 1075-80
11. Maddison A, Motwani R, Speaght A: Serum high density lipoprotein cholesterol determination: a simple modification. Clin Chim Acta 1979; 92: 307-16
12. Friedewald W, Levy R, Fredrickson D: Estimation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentration without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502
13. Wahlefeld AW: Triglycerides. Determination after enzymatic hydrolysis. En: Bergmeyer HV. ed: Methods in Enzymatic Analysis. New York: Academic Press Inc 1974; pp 1831-5
14. Nogle RP: Electrophoretic separation of plasma lipoproteins in agarose gel. J Lipid Res 1969; 9: 639-42
15. Mordasini R, Riesen W: Electroimmunoassay and radioimmunoassay for the quantitation of high density apolipoproteins A-I and A-II. J Clin Chem Biochem 1980; 18: 917-24
16. Bergman RN, Finegood DT, Ader M: Assessment of insulin *in vivo*. Endocrin Rev 1985; 6: 44-82
17. Seltzer HS, Allen E, Herron A, Brennan M: Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes. J Clin Invest 1967; 46: 323-35
18. Bergman R, Phillips L, Cobelli C: Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and B-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. J Clin Invest 1981; 68: 1456-67
19. Calvillán M, Durruty P, López G: Clamp glicémico: método para evaluar sensibilidad a insulina *in vivo*. Bol Hosp S J de Dios 1990; 37: 234-8
20. Ruíz F, Durruty P, López G, García de los Ríos M: Respuesta insulínica plasmática a una sobrecarga de glucosa en individuos obesos y de peso aceptable. Rev Méd Chile 1978; 106: 358-63
21. Durruty P, Ruiz F: Determinación de insulinemia por enzimoinmuno-análisis. Rev Col Qco Farmaceúticos 1983; 39: 37-41
22. Durruty P, García de los Ríos M, López G: Fracaso secundario a drogas hipoglicemiantes orales: función beta insular determinada con péptido C urinario. Rev Méd Chile 1988; 116: 301-7
23. Botazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D: Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet 1974, 2: 1279-83.

TOLERANCIA DISMINUIDA A LA GLUCOSA, DIABETES MELLITUS Y OBESIDAD

8

Drs. Pilar Durruty A. (B.Q.) y Gloria López S.

La disminución de la tolerancia a la glucosa constituye un estado metabólico intermedio entre la normalidad y la diabetes no insulinodependiente (DMNID). En la actualidad se considera el factor de riesgo más importante en la aparición de este tipo de diabetes. Es así como García y cols. (1) en un estudio de seguimiento a diez años en pacientes con tolerancia disminuida a la glucosa, encontraron que el 34% había evolucionado hacia la diabetes, el 12% normalizó su trastorno y la mayoría, 54%, persistía en esa categoría. Otros autores han informado resultados semejantes (2). La importancia clínica de esta entidad reside, además, en su asociación frecuente con la patología macrovascular.

En un estudio a 10 años plazo, realizado por Grabauskas en Kannas-Rotterdam y coordinado por la OMS (3), se demuestra que la disminución de la tolerancia a la glucosa se relaciona en forma significativa con las muertes de origen cardiovascular, cáncer y otras. Se concluye que esta patología debe incluirse como un factor de riesgo en el desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles y que los programas de prevención y control de estas afecciones, necesariamente deben comprender la detección y el tratamiento de la disminución de la tolerancia a la glucosa.

Diversos trabajos experimentales, epidemiológicos y clínicos establecen que existe una estrecha relación entre la obesidad, la disminución de la tolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus (4).

Los conocimientos actuales parecen indicar que los mecanismos patogénicos que generan la disminución de la tolerancia a la glucosa, serían responsables tanto de la aparición ulterior de la diabetes mellitus, como de las otras patologías que se asocian con la obesidad: hipertensión arterial, cardiopatía coronaria y dislipidemias.

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

Una de las investigaciones epidemiológicas más relevantes que demuestra la asociación entre obesidad y diabetes, es la de Kelly West, realizada en poblaciones de distintos países de América (5); en este estudio se encontró una relación directa entre la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus.

En Chile (6), diferentes trabajos han abordado este problema, llegando a conclusiones similares. Todos coinciden en señalar una proporción de diabéticos significativamente mayor entre los individuos obesos en comparación con los sujetos de peso normal. Por otra parte, hay datos que indican que el grado de obesidad parece ser un factor más determinante que la obesidad misma, para el desarrollo de diabetes. En comparación con sujetos no obesos, el riesgo es dos veces mayor en la obesidad grado I (Indice de Masa Corporal 25-29,9 kg/m^2), cinco veces en la obesidad grado II (IMC 30-40 kg/m^2) y diez veces mayor en la obesidad grado III (IMC > 40 kg/m^2) (7).

El tipo o característica de la obesidad que presenta el sujeto también determina un riesgo diferente; es así como el acúmulo adiposo de predominio abdominal, de mayor frecuencia en el sexo masculino, se asocia más a menudo con la diabetes y la patología vascular, que la obesidad de predominio en caderas y muslos (8). Además, la edad en que aparece la obesidad sería un factor importante; algunas investigaciones encuentran una estrecha correlación entre obesidad y diabetes en los individuos menores de 35 años, la que se pierde en sujetos mayores de esa edad. Por otra parte, otros autores han comunicado que la duración de la obesidad, más que su intensidad, tendría mayor importancia como factor de riesgo de diabetes.

Se debe enfatizar que si bien existe una íntima relación entre la obesidad, la disminución de la tolerancia a la glucosa y la diabetes, no todos los obesos presentan estas últimas patologías. Diversas publicaciones demuestran que aproximadamente en el 50-60% de ellos no existe alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. Este hecho sin duda señala que necesariamente están involucrados

TABLA 1

PREVALENCIA DE DIABETES SEGUN ESTADO NUTRICIONAL. CHILE

Población	*Estado nutricional*	*n*	*%*	*Diabéticos n*	*%*
Chilena caucasoide	Normal	779	71	43	5,5*
	Enflaquecido	128	12	7	5,5
	Obesos	193	17	21	10,9*
	Total	1100	100	71	6,5
Chilena mapuche	Normal	231	45	1	0,43**
	Enflaquecido	65	13	0	0,00
	Obesos	214	42	4	1,87**
	Total	510	100	5	0,98

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$

otros factores. Una variable importante que se debe considerar es la raza. El estudio de Mella y cols. revela que en los caucásicos existe un 17% de obesidad y un 6,5% de diabetes (6); en cambio, los mapuches presentan un 42% de obesidad y sólo un 0,98% de diabetes (9). No obstante, aún en esa población indígena de baja prevalencia de diabetes y alta obesidad, este factor es importante, puesto que los mapuches obesos presentan mayor porcentaje de diabetes. En la Tabla 1 aparece la frecuencia relativa de diabetes, según el estado nutricional en nuestro país.

Una situación similar a la de los mapuches se observa en los esquimales, población con una alta frecuencia de obesidad y baja tasa de diabetes. Estos antecedentes indican que existen factores genéticos determinantes en la susceptibilidad de los obesos a desarrollar una alteración del metabolismo hidrocarbonado.

También se ha investigado la influencia de otros agentes no genéticos, como la actividad física. Desde hace décadas se conoce la relación entre sedentarismo, obesidad, diabetes y cardiopatía coronaria. En los últimos años se ha acumulado evidencia acerca de la importancia del ejercicio o adiestramiento físico como medida preventiva de la cardiopatía coronaria y de la obesidad. Además, existen datos que demuestran mejoría de la tolerancia a los hidratos de carbono en una población de aborígenes australianos, al volver a su estilo de vida tradicional que incluía actividad física y alimentos naturales sin refinar (10).

En base a la información analizada se puede concluir que, a pesar de la importancia de la obesidad como factor diabetogénico, la relación entre estas dos entidades no es simple ni directa y que existen otros factores que pueden desempeñar un papel importante. Actualmente se acepta que la asociación entre la obesidad y la diabetes mellitus estaría determinada genéticamente.

ASPECTOS CLINICOS

Si analizamos la situación desde la perspectiva de la diabetes, hay numerosos elementos clínicos que la relacionan con la obesidad; uno de los más sugerentes es que el 60 a 80% de los diabéticos no insulinodependientes son obesos en el momento del diagnóstico. Se ha descrito ampliamente en la literatura que el aumento de peso precede a la aparición de los síntomas en el DMNID y que, por el contrario, la pérdida de peso mejora la tolerancia a los hidratos de carbono y aun más, la alteración metabólica de un paciente con intolerancia tiende a normalizarse antes de que el sujeto alcance una pérdida de peso efectiva. También se ha observado que durante el tratamiento de la diabetes la ganancia de peso intensifica el trastorno metabólico, provocando un aumento del requerimiento insulínico o de drogas hipoglicemiantes.

En un estudio realizado en nuestra Unidad de Diabetes (11), se analizó la respuesta a los hipoglicemiantes orales durante 20 años en diabéticos obesos y se encontró que la acción farmacológica era mayor en los pacientes que bajaban de peso.

Si enfocamos el problema desde el punto de vista de la obesidad, se observa que el grado del trastorno metabólico de los carbohidratos en los obesos es muy heterógeneo. Como ya se ha señalado, la mayoría (50 a 60%) tiene una tolerancia normal y el resto oscila entre una disminución leve de la tole-

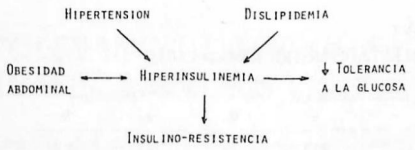


Figura 1. Síndrome "X" de Reaven.

rancia a la glucosa hasta la diabetes, con signos y síntomas clínicos muy manifiestos.

FISIOPATOLOGIA

Existe consenso entre los investigadores, en considerar que la relación fisiopatológica entre obesidad, tolerancia disminuida a la glucosa y diabetes es mediada por el mecanismo denominado resistencia insulínica. La obesidad es probablemente el estado más frecuente de resistencia insulínica no inmunológica encontrado en el hombre y es en todo diferente de la provocada por los mecanismos inmunológicos desencadenados por la insulina exógena o por anticuerpos antirreceptores insulínicos. La resistencia insulínica del obeso se manifiesta objetivamente por la coexistencia de hiperglicemia e hiperinsulinemia, situación que ha sido ampliamente descrita.

Hace varios años, encontramos que los obesos con tolerancia normal o alterada a la glucosa, tenían mayores niveles de insulina que los sujetos con peso aceptable y valores normales de glicemia en todos los tiempos de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (12). En otro estudio realizado en la Unidad (13) se pudo observar que los niveles de insulinemia y glicemia en ayunas y a las 1 y 2 horas post estímulo de 75 g de glucosa, se elevaban progresivamente a medida que se incrementaba el peso, aún cuando los valores de glicemia se mantenían en rangos normales, de acuerdo a los criterios propuestos por la OMS.

Sin embargo, debemos tener presente que no todos los obesos son hiperinsulinémicos e insulinorresistentes; se han descrito obesos normo o hipoinsulinémicos. La investigación llevada a cabo en mapuches demostró que estos sujetos, aunque obesos, tenían niveles de insulinemia mayores que los de peso normal, pero francamente inferiores a los obesos caucásicos, lo que probablemente explicaría la escasa prevalencia de diabetes en esta población.

Los trabajos prospectivos realizados en indios Pima (14) y mexicanos (15) han demostrado que la hiperinsulinemia parece ser el principal factor de riesgo para el desarrollo de diabetes. La importancia de este indicador reside en que persiste aún después de ajustar las cifras de insulinemia basales y áreas bajo la curva de la prueba de tolerancia, por edad e índice de masa corporal. Por otra parte, numerosos autores atribuyen a la hiperinsulinemia un carácter patogénico en la ateroesclerosis (16) y en la hipertensión arterial (17), tanto en individuos no diabéticos, como en diabéticos obesos o de peso aceptable. Reaven, integrando esta asociación de patologías, plantea la existencia de un cuadro, que él denomina "síndrome X" y que incluye hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad abdominal y disminución de la tolerancia a la glucosa, con un eje patogénico constituido por la hiperinsulinemia y la resistencia insulínica (Figura 1).

Se ha demostrado que la producción de insulina es mayor en los obesos que en los sujetos de peso normal, independientemente de la distribución de la masa adiposa. Sin embargo, la degradación de insulina por el hígado es significativamente menor en los individuos con predominio de tejido adiposo en la región superior del cuerpo, lo que determina un nivel de insulinemia más elevado y, en consecuencia, mayor insulinorresistencia. Es así como en los casos de obesidad de tipo androide, la utilización de glucosa, medida por clamp, está disminuida frente a niveles similares de insulina (18). Estos hallazgos explicarían por qué la obesidad de la cintura y abdomen constituye un mayor riesgo de diabetes y de otras patologías metabólicas.

Para estudiar la posible relación de causalidad entre hiperinsulinemia y el desarrollo de diabetes se han realizado numerosos experimentos *in vivo* e *in vitro*, tanto en el hombre como en animales; los resultados permitirían aceptar esta asociación como un hecho en los sujetos obesos y se postula que sería el nexo entre estas patologías. No obstante y a pesar de la gran información disponible sobre el tema, la naturaleza específica de la resistencia insulínica, aún debe ser aclarada o determinada con certeza.

MECANISMO DE LA RESISTENCIA INSULINICA

En consideración a que la glucosa es el principal estímulo para la secreción insulínica y, al mismo tiempo, produce un aumento de la biosíntesis de la hormona en el retículo endoplásmico, la hiperinsulinemia que presenta el obeso insulinorresistente (hiperglicémico) sería consecuencia de una mayor síntesis y secreción hormonal.

Los niveles aumentados de insulina no explican por sí solos la disminución de la tolerancia a la glucosa o la DMNID en el obeso. La relación entre obesidad y trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono, se puede explicar por la existencia de defectos en los receptores insulínicos de estos sujetos. Las alteraciones pueden presentarse a diferentes niveles, incluyendo una menor afinidad de la insulina a su receptor, reducción del número de receptores y de su actividad tirosina quinasa, así como también anormalidades post receptor, tales como menor actividad de la glicógeno sintetasa muscular y mayor actividad de la lipasa lipolítica; como consecuencia, se produce un descenso del transporte de glucosa hacia el interior de las células efectoras y un metabolismo alterado de la glucosa y los lípidos dentro de las mismas.

En los últimos años se ha determinado la estructura del receptor de insulina (19). Químicamente se trata de una glicoproteína de estructura compleja, formada por dos cadenas pesadas α (130 K), que son el punto de unión con la insulina, y dos cadenas ß (90 K), responsables de transmitir la acción, es decir, actúan como mensajeros, debido a su actividad de tirosina quinasa (20), la que sería responsable del mayor transporte de hexosas y del estímulo de algunas enzimas, tales como la glicógeno sintetasa, la piruvato deshidrogenasa y la lipoproteinlipasa.

Actualmente también se conoce el gen del cromosoma 19 humano que codifica el receptor de insulina. En el obeso podría existir una alteración de este gen y, por lo tanto, las anormalidades encontradas a nivel de la unión insulina-receptor estarían determinadas en el código genético del ácido desoxirribonucleico de los cromosomas (21).

Respecto al mecanismo de acción de la insulina, se sabe que la hormona se une específicamente a la unidad α de los receptores; estos últimos se ubican en la doble capa lipídica de la membrana celular plasmática. Después de la unión, la acción metabólica de la insulina se produce a través de distintos mensajeros, cuya naturaleza o existencia aún no está definida, pero se sabe que son los responsables de los conocidos efectos de la hormona.

Para ejercer las acciones de estímulo de la síntesis proteica y de crecimiento celular, es necesario que la insulina actúe a nivel del DNA, a través del receptor insulínico y del factor de crecimiento I. Los mecanismos mediante los cuales se produce el efecto sobre estos receptores aún no han sido identificados, aunque probablemente uno de ellos sea la internalización del complejo hormona-receptor.

Es indudable que en el obeso puede estar alterada la unión de la insulina al receptor. Se han descrito dos poblaciones de receptores, de baja y de alta afinidad, siendo los primeros más numerosos. En consecuencia, una pérdida sustancial de receptores de baja afinidad tiene un efecto mínimo sobre la respuesta de los tejidos, siempre y cuando se mantengan los de alta afinidad.

Cuando aumenta el número de receptores ocupados por la insulina, disminuye progresivamente la afinidad en los puntos de fijación para la hormona, lo que se conoce como cooperación negativa. Este fenómeno, cuyo mecanismo se encuentra en discusión, se debe probablemente a la interacción entre las subunidades del receptor. Aún queda por aclarar la función de la cooperación negativa, pero se cree que protege a la célula ante una excesiva elevación de los niveles de insulina. Es probable que frente a la hiperinsulinemia del obeso se produzca cooperación negativa y disminuya continuamente la proporción de insulina fijada.

Después de la interacción de la insulina con su receptor en la superficie de la célula, ambos, hormona y receptor, son rápidamente internalizados (22). Este proceso se produce mediante endocitosis, con localización de los receptores intracitoplasmáticos en endosomas no lisosomales. Luego hay un rápido reciclaje de la subpoblación de receptores internalizados desde los endosomas, que vuelven a la membrana plasmática, con posterior inserción en los sitios específicos.

Otra población de receptores puede sufrir degradación lisosomal, disociación del complejo hormona-receptor y transporte de los receptores al aparato de Golgi, donde sufren transformaciones y posterior reciclaje, con reinserción en la membrana plasmática. Junto con este proceso, se disocia la insulina del complejo hormona-receptor, con liberación intracelular de la hormona.

En ausencia de tratamiento insulínico, el 10% de los receptores se encuentra en el espacio intracelular; este *"pool"* aumenta seis veces en los sujetos que han sido previamente expuestos a la insulina.

Si el aumento de la concentración de insulina en el medio se mantiene por tiempo prolongado, el número de receptores celulares disminuye. Este fenómeno se denomina descenso de regulación o "down regulation" y desempeña un importante pa-

pel en la resistencia insulínica de la obesidad. Al parecer, este descenso de regulación se produce como consecuencia de una aceleración del mecanismo normal, mediante el cual los receptores son continuamente reciclados en la membrana celular.

Experimentalmente se ha encontrado reducido el número de receptores en monocitos de obesos hiperinsulinémicos. Sin embargo, después de doce horas de ayuno, disminuyen los niveles elevados de insulina y retorna a valores normales la unión de la insulina a los receptores, debido a un aumento de afinidad. En los mismos pacientes, después de un período de 6 a 12 semanas con dieta hipocalórica, también la unión de insulina vuelve a niveles normales, pero esta vez debido a un aumento del número de receptores, obteniéndose una completa recuperación de la capacidad normal de fijación de la insulina (23).

La disminución de la unión insulina-receptor que se presenta en todos los tejidos del obeso, no sólo en monocitos y adipocitos, es el resultado de un menor número de receptores insulínicos en la membrana plasmática celular. La pérdida de peso se acompaña de un aumento del número de receptores y de la afinidad de la insulina. Lo mismo se observa en el obeso que realiza ejercicio físico (24).

El defecto de la unión de la insulina al receptor que ocurre en la obesidad es de grado variable y oscila entre una capacidad normal de fijación de la hormona y un severo deterioro de este mecanismo fisiológico. Es evidente que el obeso con metabolismo alterado de los hidratos de carbono, tiene una disminución del número de receptores y una menor afinidad de unión de la hormona. No obstante, estos trastornos no explican totalmente la resistencia insulínica del obeso, pero son la principal causa. Se ha encontrado alteración en el transporte de glucosa, independiente de los factores ya señalados, que son consecuencia de anormalidades post-receptor.

En el obeso con tolerancia normal a la glucosa, la resistencia insulínica se encuentra principalmente en el tejido muscular, por disminución de la actividad de la glicógeno sintetasa, y en el tejido adiposo, por aumento de la actividad de la lipasa. La resistencia a nivel hepático con déficit de frenación de la producción de glucosa se presenta sólo en los diabéticos, no así en los obesos no diabéticos (25).

Existen dos teorías que explican la resistencia insulínica en el obeso. Una de ellas postula que la hiperfagia provoca hiperinsulinemia, lo que induce resistencia insulínica, a través del mecanismo de "down regulation", ya analizado. La ingesta del obeso contiene un exceso de calorías que produce hiperplasia de las células beta; la hiperinsulinemia se debería a un aumento de la respuesta al estímulo de la glucosa y de los aminoácidos. Además del régimen hipercalórico, que sería el factor principal, se ha observado que también influye el tipo y composición de la dieta; cuando existe una alta proporción de triglicéridos se favorece la resistencia insulínica, probablemente mediante un mayor flujo de ácidos grasos libres, el que provoca alteraciones metabólicas intracelulares.

En los últimos años se ha demostrado que los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres y la ß–oxidación se encuentran aumentados en los sujetos obesos normales y diabéticos. Estudios *in vitro* (26) han encontrado que la oxidación elevada de estos ácidos en el hígado estimula la neoglucogénesis, aumentando la producción hepática de glucosa en sujetos insulinorresistentes (ciclo de Randle).

Experimentalmente se ha confirmado en individuos normales que la lipólisis aumentada, a través de los ácidos grasos libres, produce un incremento de la glucosa plasmática y que la hiperinsulinemia puede compensar este efecto metabólico (27).

La elevación de ácidos grasos, por acción de masas, aumenta su captación celular, lo que conduce a una mayor oxidación de los lípidos y constituye el estímulo para activar las enzimas claves involucradas en la regulación de la neoglucogénesis. Por otra parte, la ß-oxidación es una fuente continua de ATP y sustratos para la neoglucogénesis. Se ha demostrado que la captación de estos precursores por el hígado está aumentada en obesos y diabéticos no insulinodependientes. En el obeso la masa de tejido adiposo significa un mayor aporte de triglicéridos y, por lo tanto, de ácidos grasos; además, la gran ingesta calórica de la dieta del obeso también representa niveles séricos más altos de estos lípidos, los que favorecerían la insulinorresistencia mediante el mecanismo señalado. En este caso, la resistencia insulínica se desarrolla como un fenómeno adaptativo contra las eventuales hipoglicemias que se podrían producir por la hiperinsulinemia, es decir, es una consecuencia de los niveles crónicamente aumentados de insulina. El rol de los lípidos en la resistencia insulínica se presenta en la Figura 2.

Otro factor que en el obeso también puede desempeñar un papel en la patogénesis de la insulinorresistencia, es la alteración de la función adrenal, en que se asocia un "hipercorticalismo latente" con niveles aumentados de andrógenos. Las mujeres pre-menopáusicas con obesidad central tienen hiperactividad androgénica, hecho que se correlaciona con una disminución de la extracción hepática de insulina, lo que contribuye al desarrollo de hiperinsulinismo (28). En algunas situaciones clínicas (ovario poliquístico), se produce un círculo vicioso entre los niveles aumentados de insulina y la mayor producción de andrógenos; ha sido demostrado que la insulina induce la síntesis de andrógenos en el ovario (Figura 3).

La tolerancia disminuida a la glucosa y/o diabetes, se desarrolla sólo si el grado de resistencia insulínica periférica es tan severo que la hiperinsulinemia se hace insuficiente para mantener la homeostasis de la glucosa. El efecto favorable de la dieta hipocalórica en el obeso insulinorresistente se produce principalmente a través de una disminución de los niveles de insulina, más que por la pérdida de peso, mejorando así la tolerancia a la glucosa.

La segunda teoría plantea que la obesidad por sí misma induce resistencia insulínica periférica debido al exceso de tejido adiposo. Existiría un daño en el glucorreceptor de la célula beta y, frente a las señales de la glucosa, de los aminoácidos y del sistema nervioso central, se produciría hiperinsulinemia como una adaptación compensatoria a la resistencia insulínica inducida por la obesidad. El grado de insulinorresistencia de los tejidos y la magnitud de la respuesta compensatoria pancreática determinan si la homeostasis de la glucosa es mantenida o, en caso contrario, se desarrolla diabetes o tolerancia disminuida a la glucosa. La hiperinsulinemia debe ser suficiente para vencer la resistencia insulínica de los tejidos. Cuando es inadecuada, ya sea por un grado de insensibilidad muy severo o porque la capacidad secretora de la célula beta es insuficiente, se produce hiperglicemia, especialmente significativa en ayunas. En este tipo de obesos insulinorresistentes hiposecretores, que es infrecuente, puede desarrollarse coma hiperosmolar y aun cetoacidosis.

La reducción de peso disminuye la resistencia insulínica producida por la obesidad. Además, la restricción calórica y la pérdida de peso mejoran el

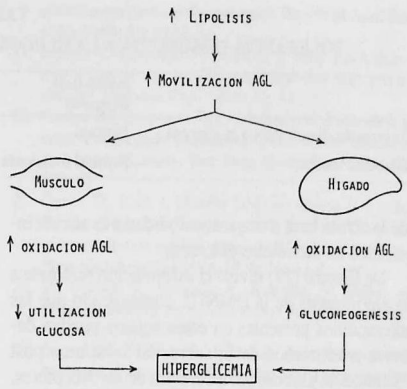


Figura 2. Insulinorresistencia en DMNID obesos. Rol de la oxidación de los lípidos.

metabolismo de la glucosa y la capacidad secretora insulínica en los obesos diabéticos hipoinsulinémicos.

La asociación entre obesidad, disminución de la tolerancia a la glucosa y diabetes puede ser mediada por cualquiera de los factores ya señalados. El grado de participación de cada uno de ellos varía tanto entre un paciente y otro, como en las distintas poblaciones; depende de la transmisión genética y otras influencias ambientales. Las hipótesis enunciadas podrían explicar la heterogeneidad de la patogénesis de estas afecciones.

OBESIDAD, RESISTENCIA INSULINICA Y DIABETES NO INSULINODEPENDIENTE

El factor más importante a considerar es que la DMNID es una enfermedad heterogénea, que tal vez se inicia por una de las siguientes alteraciones metabólicas: un defecto en la secreción insulínica

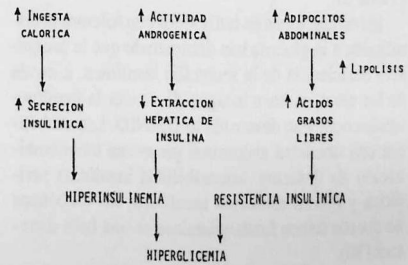


Figura 3. Obesidad abdominal y anormalidad de la homeostasis de la insulina y glucosa.

TABLA 2

TOLERANCIA DISMINUIDA A LA GLUCOSA Y DIABETES NO INSULINODEPENDIENTE

	Insulinemia en ayunas	*Insulinemia post estímulo de glucosa*	*Defectos en los receptores*		
			Afinidad	*Número*	*Post receptor*
Tolerancia disminuida a la glucosa	Normal	Normal o elevada	Disminuida	Menor	No existe
Diabetes franca	Normal o elevada	Disminuida	Disminuida	Menor	Existe

de la célula beta o una insensibilidad a la acción insulínica en las células efectoras.

De Fronzo (29) revisó la información referente a la patogénesis de la DMNID, concluyendo que las alteraciones presentes en estos sujetos pueden deberse a trastornos de la secreción insulínica post estímulo de glucosa y/o a defectos de los receptores. Entre estos últimos se considera la disminución de la afinidad o del número de receptores y fallas en el mecanismo post receptor. Al separar los casos con tolerancia disminuida a la glucosa de aquéllos con diabetes franca (glicemias en ayunas elevadas), se ha encontrado que los primeros presentan respuesta insulínica normal o exagerada a la carga de glucosa. En cambio, los DMNID de peso normal tienen la respuesta de secreción insulínica a la glucosa generalmente disminuida; no obstante, la insulinemia en ayunas es normal o elevada.

A nivel de receptores, numerosos estudios en células blanco, como adipocitos, monocitos y otras, han permitido concluir que los sujetos con tolerancia disminuida a la glucosa tienen una menor afinidad de la insulina por el receptor, el número de receptores está reducido y no hay alteraciones post receptor. En los diabéticos francos, además de estos trastornos, existen defectos post receptor, que serían probablemente más importantes, lo que determina que ellos presenten grados severos de insulinorresistencia y de ahí, mayor hiperglicemia (Tabla 2).

Investigaciones en individuos con tolerancia disminuida a la glucosa han demostrado que la progresiva deficiencia de la secreción insulínica, a través de los años, se hace incapaz de vencer la insulinorresistencia y se desarrolla la DMNID. Los diabéticos con obesidad abdominal presentan una combinación de defectos: insensibilidad insulínica periférica y menor secreción insulínica; los diabéticos no obesos tienen fundamentalmente una falla secretora (30).

Otros autores (31) han descrito el concepto de "glucotoxicidad"; postulan que la hiperglicemia mantenida del DMNID mal controlado, es un constante estímulo secretagogo para el aparato insular, que responde con hipersecreción, con el objeto de alcanzar la normoglicemia, acentuando la insulinorresistencia. La hiperglicemia crónica disminuye tanto la capacidad de respuesta insular a nuevos estímulos de glucosa, como el transporte de la hexosa mediada por insulina en los tejidos periféricos. Se ha sugerido que en la DMNID se reduce la sensibilidad a la glucosa en los glucorreceptores de la la célula beta, debido a una concentración muy alta de glucosa sanguínea.

En resumen, la relación entre la obesidad y la diabetes se debería a un factor genético que determina hiperinsulinemia asociada a resistencia insulínica y anormalidad funcional de la célula beta pancreática. Otro factor, como la distribución de tejido adiposo de predominio abdominal, con niveles aumentados de ácidos grasos libres, triglicéridos y andrógenos, es también importante en la menor actividad insulínica que caracteriza al obeso.

BIBLIOGRAFIA

1. García H, Tapia JC, Vicuña J, García de los Ríos M: Intolerancia a la glucosa y diabetes. Rev Méd Chile 1980; 108: 1125-30
2. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ. y cols: A two model for development of non-insulin-dependent diabetes. Am J Med 1991; 90: 229-35
3. Grabauskas VJ: Glucose intolerance as contributor to non communicable disease morbidity and mortality. Diabetes Care 1988; 11: 253-7
4. Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN: Health risks of obesity. Med Clin North Am 1989; 73: 111-38
5. West KM, Kalbfleisch J: Glucose tolerance, nutrition and diabetes in Uruguay, Venezuela, Malaya and East Pakistan. Diabetes Care 1966; 15: 9-18
6. Mella I, García de los Ríos M, Parker M, Covarrubias A: Prevalencia de la diabetes mellitus. Una experiencia en grandes ciudades. Bol Of Sanit Panam 1983; 94: 157-66
7. Knowler WC, Pettitt DJ, Savege PJ, Bennett PH: Diabetes incidence in Pima indians: contributions of obesity and parental diabetes. Am J Epidemiol 1981; 133: 144-56

8. Bjorntorp P: The association between obesity, adipose tissue distribution and disease. Acta Med Scand 1988; 723[Suppl]: 121-34
9. Larenas G, Arias G, Espinoza O. y cols: Prevalencia de diabetes mellitus en una comunidad mapuche de la IX Región. Rev Méd Chile 1985; 113: 1121-5
10. O'Dea K: Market improvement in carbohydrate and lipid metabolism in diabetic Australian aborigines after temporary reversion to traditional life style. Diabetes 1984; 33: 596-602
11. Aylwin CG, López G, García de los Ríos M: Fracaso a hipoglicemiantes orales: Experiencia clínica en un seguimiento a 20 años. Rev Méd Chile 1988; 116: 729-32
12. Ruiz F, Durruty P, López G, García de los Ríos M: Respuesta insulínica plasmática a una sobrecarga de glucosa oral en individuos obesos y de peso aceptable. Rev Méd Chile 1978; 106: 358-63
13. Durruty P, García de los Ríos M, López G, Carrasco E: Hemoglobina glicosilada y secreción insulínica en obesos con intolerancia a la glucosa. Rev Méd Chile 1988; 116: 618-23
14. Nagulesparan M, Savage PJ, Knowler WC. y cols: Increased in *vivo* insulin resistance in non diabetic Pima indians compared with caucasians. Diabetes 1982; 31: 952-6
15. Haffner S, Stern M, Hazuda H. y cols: Hyperinsulinemia in a population at high risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1986; 315: 220-4
16. Jarrett R: Is insulin atherogenic? Diabetologia 1988; 31: 71-5
17. Reaven GM: Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertrigliceridemia in the etiology and clinical course of hypertension. Am J Med 1991; 90[Suppl 2A]: 2A-7S
18. Peiris AN, Struve MF, Mueller RA. y cols: Glucose metabolism in obesity: influence of body-fat distribution. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 760-5
19. Kasuga M, Hedo JA, Yamada KC, Kahn CR: The structure of insulin receptor and its subunits. J Biol Chem 1982; 257: 10392-400
20. Kasuga M, Fujita-Yamaguchi J, Blithe DL. y cols: Tyrosine specific protein kinase activity is associated with the purified insulin-receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 2137-41
21. Isernia C, Contaldo F, Scalfi L. y cols: DNA polymorphism of the insulin gene, diabetes and severe obesity. Diabetes Care 1988; 11: 511-2
22. Posner BJ, Bergeson JJM, Josefberg Z, Kahn MN. y cols: Polypeptide hormones: intracelular receptors and internalization. Rec Prog Horm Res 1981; 37: 539-46
23. Gavin JR, Roth J, Neville DM, De Meyts P. y cols: Insulin dependent regulation of insulin receptors concentrations: a direct demonstration in cell culture. Proc Natl Acad Sci USA 1974; 71: 84-8
24. De Fronzo R, Sherwin R, Kraemer N: Effect of physical training on insulin action in obesity. Diabetes 1987; 36: 1379-85
25. Evans DJ, Murray R, Kissebah AH: Relationship between skeletal muscle insulin resistance, insulin mediated glucose disposal and insulin binding effects of obesity and body fat topography. J Clin Invest 1984; 478: 1969-72
26. Bevilacqua S, Bonodonna R, Buzzigoli G. y cols: Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. Metabolism 1987; 36: 502-6
27. Boden G, Jadali F: Effects of lipid on basal carbohydrate metabolism in normal men. Diabetes 1991; 40: 686-92
28. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F. y cols: Clinical and hormonal characteristics of obese and amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 173-9
29. De Fronzo RA, Ferrannini E, Koivisto U: New concepts in the pathogenesis and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Med 1983; 74: 52-9
30. Arner P, Pollare T, Lithell H: Different aetiologies of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in obese and non-obese subjects. Diabetologia 1991; 34: 483-7
31. Yki-Jarvinen H: Acute and chronic effects of hyperglycemia on glucose metabolism. Diabetologia 1990; 33: 579-85

TRATAMIENTO. GENERALIDADES 9

Dr. JUAN CARLOS TAPIA G.

Debido a los diferentes tipos y manifestaciones de la enfermedad, el tratamiento de la diabetes mellitus es individual para cada paciente. Sin embargo, resulta esencial que el médico maneje un plan general y domine todas las formas terapéuticas.

El tratamiento de toda enfermedad aguda o crónica debe considerar los conceptos de "curación" y "prevención", lo que no ha sido posible lograr en la diabetes hasta el momento actual. No obstante, con los grandes avances de los años recientes, cada vez existen mayores probabilidades de que esos ideales se hagan realidad en un futuro no lejano.

Objetivos terapéuticos

Los objetivos del tratamiento comprenden aspectos generales y de laboratorio. Entre los primeros, se pretende alcanzar los siguientes:

1. Mantener al paciente asintomático.
2. Lograr una calidad de vida aceptable.
3. Obtener el peso ideal.
4. Prevenir complicaciones agudas.
5. Prevenir o retardar la aparición de complicaciones crónicas.

Con respecto a las metas fijadas para los controles de laboratorio, prácticamente cada Centro o investigador destacado ha establecido los niveles glicémicos que considera óptimos para el diabético, los que muchas veces resultan inalcanzables. Nosotros pensamos que durante el día, el paciente debe lograr glicemias inferiores a las cifras diagnósticas de diabetes y tolerancia disminuida a la glucosa (Tabla 1). Situación diferente presentan ciertos estados fisiológicos especiales, como es el caso del embarazo, en el cual hay datos experimentales que demuestran la imperiosa necesidad de mantener las glicemias en rangos normales bajos.

TABLA 1

CRITERIOS DE CONTROL METABOLICO

Grado de control metabólico	Glicemia (mg/dl) (plasma venoso)		
	Ayunas	Postprandial 1 hora	Postprandial 2 horas
Bueno	< 100	< 180	< 140
Aceptable	< 160	< 220	< 180
Deficiente	> 160	> 220	> 180

En relación a la hemoglobina glicosilada, existe consenso en la literatura en considerar como niveles óptimos los valores inferiores a 8%, aceptables 8 a 10%, y malos, sobre esta última cifra (1).

Se ha demostrado que la mantención de glicemias y hemoglobina glicosilada dentro de límites normales, en forma permanente, puede prevenir las complicaciones crónicas (2); incluso, si alguna de ellas está presente, sería posible su reversión parcial o su estabilización con un control metabólico óptimo. De allí que sea fundamental intentar la normoglicemia en el tratamiento a largo plazo (3).

Comienzo del tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico de diabetes, el tratamiento se inicia de inmediato, considerando al individuo como persona y no simplemente como un enfermo. No es raro que problemas físicos o emocionales, sin relación con la diabetes, sean mucho más importantes para el paciente.

Antes de instaurar el tratamiento, debe evaluarse los antecedentes clínicos, el examen físico, las pruebas de laboratorio y los aspectos emocionales del diabético.

Con respecto a la historia clínica, es conveniente emplear un cuestionario preestablecido, con el fin de no olvidar alguna información importante. Debe incluir datos del comienzo de los síntomas, diagnóstico, inicio y tipo de tratamientos previos (en caso de diabetes antigua), historia familiar, enfermedades y hospitalizaciones anteriores.

Es preciso que el examen físico sea acucioso en cuanto al estado nutricional, presión arterial, pulsos arteriales y, en el infantojuvenil, crecimiento y desarrollo. Además, se debe realizar examen oftalmoscópico y neurológico.

Entre las pruebas de laboratorio, junto a la glicemia, glucosuria y cetonuria, es necesario controlar periódicamente la hemoglobina glicosilada, sedimento urinario, microalbuminuria, nitrógeno ureico, creatinina, colesterol total y HDL, triglicéridos y hemograma. En algunos casos se incluye el electrocardiograma y la radiografía de tórax.

En relación al estado emocional, es conveniente destacar que en muchos pacientes el impacto psicológico que produce la diabetes es muy importante, especialmente si tienen parientes o amigos diabéticos portadores de ceguera, amputaciones u otras manifestaciones de daño crónico. En general, junto con el diagnóstico, suele desencadenarse el temor de que al conocerse su condición de diabético, pierdan su fuente de trabajo. En consecuencia, es indispensable que desde un comienzo se instruya adecuadamente al paciente y sus familiares y, en algunos casos, es recomendable la intervención del psicólogo, especialmente en los jóvenes y niños.

TRATAMIENTO

En pocas enfermedades el tratamiento es más definido, simple y normado que en la diabetes mellitus. No obstante, paradojalmente, pocas patologías se tratan en forma más deficiente, debido a factores relacionados con el médico, como es el desconocimiento que se tiene de dietética en general y el temor al empleo de la insulina. Por parte del paciente, el mayor problema es la falta de conciencia de enfermedad, por su escasa sintomatología, situación que lo lleva a continuos abandonos del tratamiento.

Los elementos terapéuticos que el médico dispone para manejar esta enfermedad comprenden el régimen dietético, la actividad física, la educación, el autocontrol y los medicamentos, insulina o drogas hipoglicemiantes orales.

Los aspectos terapéuticos señalados se tratan en otros Capítulos, con excepción de la actividad física, a la que nos referiremos a continuación.

ACTIVIDAD FISICA

Desde hace largo tiempo se ha destacado que el ejercicio físico resulta beneficioso en el tratamiento de la diabetes, pero sólo en las últimas décadas se ha reconocido su verdadera importancia.

En la actualidad se considera que la actividad física es un pilar fundamental en el tratamiento de la diabetes, por diferentes razones: contribuye a mejorar el control metabólico, mantiene el peso, disminuye los factores de riesgo cardiovascular y eleva el estado de ánimo de los pacientes (4).

La fisiología del ejercicio es bien conocida en los sujetos no diabéticos, así como sus efectos metabólicos, según la duración e intensidad del entrenamiento. En cambio, no es tan claro lo que ocurre en los diabéticos, ya que las modificaciones que se producen dependen de los niveles de insulina y de la homeostasis glicémica previos al ejercicio; por ello, los diabéticos insulinodependientes y no insulinodependientes responden en forma diferente.

Beneficios del ejercicio

En los sujetos no diabéticos, un programa regular de acondicionamiento físico puede reducir los factores de riesgo asociados con enfermedad macrovascular (5). Se ha comprobado que el ejercicio sostenido provoca diversos cambios:

a. Disminuye el nivel de lípidos sanguíneos.

b. Reduce la presión arterial.

c. Aumenta la circulación colateral, especialmente en los casos de enfermedad vascular periférica.

d. Disminuye la frecuencia cardíaca de reposo y ejercicio.

e. Mejora el transporte de oxígeno por el aumento del 2-3-difosfoglicerato y reduce la viscosidad sanguínea.

f. Mejora la tolerancia a la glucosa.

Asimismo, es probable que estos beneficios se presenten en los diabéticos, particularmente en lo que se refiere a la normalización de los lípidos sanguíneos; es así como se ha observado reducción de los triglicéridos y aumento de colesterol-HDL. Además, se ha comprobado un aumento de la sensibilidad a la insulina, con disminución de sus requerimientos e incremento del depósito de glicógeno muscular y de la captación de aminoácidos. Por otra parte, la actividad física regular y mantenida favorece la reducción de peso en el diabético no insulinodependiente, lo que constituye uno de los objetivos más importantes del tratamiento (6, 7).

Fisiología del ejercicio en sujetos normales

El ejercicio requiere de ajustes metabólicos y cardiovasculares que aseguren el flujo de energía y oxígeno al músculo, al cerebro y a otros órganos vitales. Todo ello se logra utilizando los depósitos de glicógeno y triglicéridos de la masa muscular, los ácidos grasos libres derivados de la degradación de triglicéridos del tejido adiposo y la glucosa producida por el hígado. Estas interacciones metaból-

cas se encuentran finamente controladas en el individuo normal.

El músculo es capaz de oxidar glucosa y ácidos grasos libres para generar los nucleótidos cíclicos necesarios para la contracción muscular. La disponibilidad de ambos sustratos depende de las concentraciones circulantes de hormonas reguladoras secretadas durante el ejercicio (8), principalmente de insulina y, en menor grado, de glucagón y catecolaminas, como veremos más adelante.

Durante el ayuno nocturno, la mayor fuente de energía del músculo en reposo es la oxidación de los ácidos grasos libres provenientes del adipocito. En cambio, con el ejercicio se incrementa la utilización de glucosa como fuente energética, lo que guarda relación directa con la intensidad de la actividad física. El trabajo muscular aumenta la oxidación de glucosa, a expensas tanto de la glucosa plasmática, que aumenta su transporte al interior del músculo, como de la glucosa proveniente de la glicogenólisis y neoglucogénesis. Este último proceso se activa con el ejercicio intenso y prolongado, cuando comienza a agotarse el glucógeno. La mayor captación de glucosa por el músculo activo podría deberse a una mayor permeabilidad de la membrana de la célula muscular por la propia contracción, o a un aumento de la sensibilidad o del número de receptores insulínicos del músculo. Esta hipótesis se basa en los hallazgos obtenidos con el clamp euglicémico hiperinsulinémico. Otra explicación sería la liberación de un "factor de actividad muscular", péptido con propiedades insulinosímiles generado por el músculo en contracción y que podría corresponder a la bradiquinina (8).

Si el ejercicio es muy prolongado, los ácidos grasos se transforman en el principal sustrato energético para suplir los requerimientos musculares y gradualmente reemplazan a la utilización de glucosa (4). Este fenómeno no es insulinodependiente, sino proporcional a la concentración de ácidos grasos circulantes. Este hecho explica su mayor captación en diabéticos descompensados, en desmedro de la utilización de glucosa, lo que ha sido demostrado experimentalmente (4, 8). El consumo de proteínas durante el ejercicio es mínimo.

La acción de las hormonas de contrarregulación, cuyos niveles dependen del grado de entrenamiento físico del individuo, facilita la producción de glucosa y ácidos grasos libres. En la fase de recuperación, luego del ejercicio, se restablecen los depósitos de glicógeno muscular y hepático, siempre que exista insulina disponible. Este proceso dura 12 a 24 horas en el caso de ejercicios prolongados, lo que explica las hipoglicemias de los diabéticos insulinodependientes en este período.

Fisiología del ejercicio en el diabético

En el diabético, la adaptación del músculo al ejercicio depende del estado metabólico, el que a su vez está determinado por la disponibilidad de insulina y por los niveles previos de glicemia, cetoácidos e hidratación. El DMNID y el DMID compensado responden normalmente al ejercicio. En el diabético la conversión del metabolismo de reposo al de trabajo ocurre más rápidamente, puesto que tiene niveles basales más elevados de ácidos grasos libres y de sustratos neoglucogénicos circulantes (9, 10).

En el paciente descompensado, el ejercicio intensifica la hiperglicemia y la cetosis por aumento del glucagón y cortisol plasmáticos. En estos casos, el hígado responde elevando la glicemia por exacerbación de la neoglucogénesis; también participa la disminución de la captación periférica de glucosa y la inhibición de la glicólisis debido al déficit de insulina. Igualmente, los niveles elevados de ácidos grasos libres, propios del DMID descompensado, aumentan más con el ejercicio y pueden llevarlo a la cetoacidosis (9).

Cambios hormonales con el ejercicio en sujetos normales y diabéticos

Insulina. Es el principal factor regulador de la disponibilidad de sustratos metabólicos. Como se ha señalado, el músculo en actividad es más sensible a la acción insulínica que en estado de reposo; esto se observa aun con ejercicios muy moderados y se prolonga mientras dure el entrenamiento. A fin de contrarrestar esta mayor sensibilidad, durante el ejercicio disminuye la secreción insulínica, tanto en sujetos normales como en diabéticos no insulinodependientes, debido a una inhibición alfa-adrenérgica de la secreción beta-celular (8). La hipoinsulinemia resultante es favorable, ya que promueve la glicogenólisis, la neoglucogénesis y la lipólisis. Obviamente, en el DMID los niveles insulinémicos no disminuyen con el trabajo muscular (11, 12).

Catecolaminas. Estas hormonas se liberan como respuesta normal a ejercicios intensos y prolongados, probablemente para prevenir las hipoglicemias. La norepinefrina inhibe la secreción de insulina y estimula al glucagón y a la hormona de crecimiento, lo que aumenta la lipólisis y glicogenólisis. La secreción de catecolaminas en los diabéticos también depende del grado de control metabólico. En los DMID bien compensados, la secreción de catecolaminas es normal durante el ejercicio, especialmente en sujetos bien entrenados; en cambio, en los DMID con cetosis la norepinefrina aumenta súbitamente, como una respuesta hiperfisiológica, la que puede llegar hasta 800 veces sobre el nivel basal (10).

Otras hormonas. En los individuos normales y también en los diabéticos, el glucagón aumenta levemente con el estrenamiento físico moderado, elevándose en forma significativa si es intenso. Asimismo, el cortisol y la hormona de crecimiento se incrementan discretamente, pero su relevancia fisiológica es incierta.

Efecto del ejercicio sobre la tolerancia a la glucosa

El trabajo muscular incide notablemente en la capacidad de los tejidos para consumir glucosa. Sujetos normales en reposo prolongado pueden disminuir su tolerancia a la glucosa, contrariamente a lo que ocurre en los individuos bien entrenados, quienes presentan valores inferiores a los promedios en todos los tiempos de la prueba (4). La alteración de la tolerancia a la glucosa asociada a la obesidad también desaparece con el adiestramiento físico, independientemente de una posible reducción de peso (13, 14).

En el DMNID el ejercicio disminuye la insulinorresistencia de los tejidos periféricos y consecuentemente se reduce la insulinemia, incluso a la mitad de sus valores previos. Este hecho sugiere que el acondicionamiento físico aumenta la sensibilidad a la insulina; en obesos normales podría corregir la intolerancia a la glucosa y eventualmente prevenir o retardar la aparición de una diabetes no insulinodependiente. En el DMID bien controlado también se ha demostrado que la práctica mantenida de un deporte mejora el metabolismo de los hidratos de carbono, fenómeno mediado por la activación de ciertas enzimas del músculo, como la succinato deshidrogenasa y la citrato sintetasa (15).

Programa de ejercicio en diabéticos

El ejercicio debería prescribirse a los diabéticos en la misma forma en que se les indica la dieta y los medicamentos. En el plan de actividad física debe considerarse el tipo, duración, frecuencia e intensidad de cada sesión.

En los diabéticos no son recomendables las prácticas anaeróbicas (carreras rápidas, subir cerros o escaleras). Por el contrario, son convenientes las aeróbicas, en que se utiliza una proporción importante de la musculatura esquelética; en esta forma se estimula el sistema cardio-respiratorio, lo que es favorable para estos pacientes, dada la alta frecuencia con que presentan complicaciones cardiovasculares. En consecuencia, según cada caso particular, se recomienda: caminar, trotar, correr, nadar, o practicar golf, tenis, squash, fútbol, básquetbol, voleybol, hockey, etc. Se destaca que el caminar es una actividad eficiente que no requiere de costos de equipamiento y, por ello, es altamente aconsejable, salvo que el paciente presente algún problema en las extremidades inferiores (16).

Cualquiera sea la edad del sujeto, antes de iniciar un plan de acondicionamiento físico, debe someterse a un completo examen médico y de laboratorio, incluyendo electrocardiograma, evaluación oftalmológica y neurológica. Los enfermos que presentan complicaciones cardiovasculares requieren de un programa de rehabilitación cardíaca y de controles durante el ejercicio físico, determinando pulso, presión arterial y electrocardiograma. Este último es obligatorio en todo paciente mayor de 45 años.

Las sesiones de gimnasia se inician siempre con un "precalentamiento" y finalizan con un "enfriamiento" de 5 a 10 minutos (flexiones suaves o simplemente caminar). La actividad física al comienzo debe ser progresiva, en cuanto a su duración y frecuencia, las que dependen de la edad del sujeto y de la intensidad del ejercicio. Así, un individuo joven soporta sin dificultad un entrenamiento riguroso de 2 horas, 6 a 7 veces a la semana, mientras que el adulto mayor debe restringir el tiempo e intensidad de las sesiones, 15 a 30 minutos, 3 veces por semana, tratando de mantener el pulso en una frecuencia inferior a 90 por minuto. En todo caso, debe evitarse el agotamiento excesivo, en que el deporte se transforma en una actividad desagradable y puede resultar contraproducente.

Precauciones especiales

Es conveniente recordar que la existencia de neuropatía podría enmascarar el dolor o la molestia

producidos por ejercicios prolongados, favoreciendo la aparición de lesiones, especialmente de los pies, que pueden pasar desapercibidas para el paciente.

La actividad física está contraindicada en diabéticos descompensados o complicados con retinopatía o nefropatía moderada a severa. Los sujetos hipertensos o con retinopatía basal deben evitar los ejercicios isométricos (maniobra de Valsalva). Los diabéticos tratados con betabloqueadores o salicílicos y los que han bebido alcohol, tienen mayor tendencia a presentar hipoglicemias.

Los primeros síntomas de una hipoglicemia pueden ser mal interpretados por el resto de los deportistas y atribuirlos a cansancio. Conviene que estos últimos estén informados de la condición del paciente. Finalmente, el DMID debe asegurarse de llevar consigo carbohidratos de absorción rápida y sus documentos de identificación personal.

Ajustes insulínicos y de la dieta en el ejercicio

En el diabético no insulinodependiente obeso, el entrenamiento físico reporta grandes beneficios, debido a que favorece la disminución de la insulinorresistencia y de la intolerancia a la glucosa. En estos casos, es infrecuente que el ejercicio obligue a efectuar ajustes en la dieta o a reducir la dosis de hipoglicemiantes orales (17).

La actividad física también ayuda al diabético insulinodependiente, ya que mejora el control metabólico. Debe evitarse en el período de acción máxima de la insulina y preferir el horario matinal, después del desayuno, en que los niveles glicémicos son los mayores del día.

La hipoglicemia es el problema clínico más común en el DMID que practica deporte, puesto que el paciente no puede modular su insulinemia, producto del aporte exógeno. Más aún, los niveles de la hormona suelen aumentar debido a la mayor absorción que produce el trabajo muscular en el sitio de inyección, bloqueando la producción hepática de glucosa.

Las hipoglicemias en el DMID pueden presentarse durante el ejercicio e incluso 12 a 24 horas después de finalizado éste. Algunos autores estiman que las hipoglicemias tardías se observan con mayor frecuencia que los episodios desencadenados durante el adiestramiento físico. Se postula que la captación muscular de glucosa se mantiene elevada a fin de restaurar los depósitos de glucógeno, haciendo más sensible al sujeto a las dosis siguientes de insulina.

Con el objeto de prevenir hipoglicemias, los DMID deben ajustar la dieta y la dosis de insulina, según su respuesta individual al acondicionamiento físico. La mayor utilización de glucosa como respuesta al ejercicio se equilibra aumentando la producción de glucosa endógena inducida por las hormonas reguladoras. Si falla este mecanismo compensador, puede producirse una hipoglicemia. En caso de ejercicios moderados, esporádicos y de corta duración (menos de 30 minutos), no se requiere disminuir la dosis de insulina, pero es necesaria una colación previa de 25-30 g de hidratos de carbono (pan o fruta). Si la actividad dura una a dos horas (bicicleta, fútbol), es conveniente usar colaciones que incluyan proteínas antes, durante y después del entrenamiento, con intervalos de 60 minutos. Estos aportes extra de carbohidratos se ingieren sin esperar la aparición de síntomas hipoglicémicos; no olvidar beber agua, el elemento más importante que se requiere durante el deporte (Tabla 2). Por otra parte, el DMID no debe comer en exceso por temor a las hipoglicemias, o aprovechar estas oportunidades para ingerir alimentos ricos en azúcar (chocolates, caramelos, bebidas dulces), como suele ocurrir en los niños.

En deportes prolongados (tenis, esquí) y en las prácticas de competencia, además de las colaciones mencionadas, es conveniente reducir la dosis previa de insulina en un 10 a 50% (18, 19) y muchas veces es necesario disminuir también la dosis nocturna. En estos casos, el autocontrol frecuente antes, durante y cada 2 a 4 horas después del ejercicio, es de fundamental importancia para prevenir o tratar oportunamente una hipoglicemia.

Asimismo, al iniciar un programa mantenido de adiestramiento físico, es necesario disminuir gradualmente la dosis de insulina en las primeras dos semanas, hasta encontrar el requerimiento ideal (20).

Frente a esta situación, es indispensable el autocontrol glicémico, que permite al paciente conocer su respuesta a ejercicios de intensidad y duración semejantes.

El sitio de inyección de la insulina también puede influir en la aparición de hipoglicemia. Si la insulina se administra en una extremidad muy activa (el muslo en los sujetos que trotan o andan en bicicleta), aumenta su velocidad de absorción. En estos casos, se recomienda la inyección en el abdomen (21).

En síntesis, actualmente existe consenso en que los beneficios de la actividad física superan ampliamente sus potenciales riesgos y es considerada una medida básica en el tratamiento general de la diabetes.

TABLA 2

AJUSTES DE LA DIETA DURANTE EL EJERCICIO

Tipo de ejercicio	*Glicemia*	*Ingesta dietaria*	*Alimento sugerido*
Ejercicio de duración breve y de intensidad leve a moderada.	< 100 mg	10-15 g de H. de C. por hora	1 fruta o 1 pan.
	> 100 mg	No es necesaria	
Ejemplo: Caminar 6-8 cuadras o bicicleta menos de 30 minutos.			
Ejercicio de moderada intensidad.	< 100 mg	25-50 g de H. de C. antes del ejercicio y luego 10-15 g/h	1/2 sandwich de carne y 1 vaso de leche o 1 fruta.
Ejemplo: Tenis, natación, jardinería, bicicleta moderada, trote o golf, alrededor de 1 hora.	100-180 mg	10-15 g de H. de C. por hora de ejercicio	1 fruta o 1 pan
	180-300 mg	No es necesaria	
	> 300 mg	No hacer ejercicio hasta lograr mejor control metabólico	
Ejercicio agotador	< 100 mg	50 g de H. de C. Autocontrol estricto	1 sandwich de carne, 1 vaso de leche y 1 fruta.
Ejemplo: basketbol, fútbol, voleybol y hockey; natación o bicicleta intensa, cualquier deporte competitivo	100-180 mg	25-50 g de H. de C. según intensidad y duración	1/2 sandwich de carne y 1 vaso de leche o 1 fruta.
	180-300 mg	10-15 g de H. de C. por hora de ejercicio	1 fruta o 1 pan.

Adaptado de: (21) Franz MJ: Exercise: Clues for safe participation. En: Franz MJ. cols. eds: Learning to Live Well with Diabetes. Minneapolis: DCI Publishing 1991; pp 147-60

BIBLIOGRAFIA

1. Nielsen NV, Ditzel J: Prevalence of macro and microvascular disease as related to glycosilated hemoglobin in type I and II diabetic subjects: an epidemiologic study in Denmark. Horm Metab Res 1985; 15 [Suppl]: 19-23
2. D'Antonio JA, Ellis D, Dogt BH: Diabetic complications and glycemic control. The Pittsburg prospective insulin-dependent diabetes cohort study. Status report after 5 years of IDDM. Diabetes Care 1989; 12: 694-700
3. Chase HP, Jacobson WE, Hoops SL. y cols: Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. JAMA 1989; 261: 1155-60
4. Vignati L, Cunningham LN: Exercise and diabetes. En: Marble A, Krall LP, Bradley RF, Christlieb AR, Soeldner JS. eds: Joslin's Diabetes Mellitus. 12th ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1985; pp 453-64
5. Blair SN, Kohl HN, Paffenberger R: Physical fitness and all causes of mortality: a prospective study of healthy men and women. JAMA 1989; 261: 2395-401
6. Horton ES: Role and management of exercise in diabetes mellitus. Diabetes Care 1988; 11: 201-11
7. Position Statement: Diabetes mellitus and exercise. Clinical Practice Recommendations American Diabetes Association. Diabetes Care 1991; 14: 36-7
8. Girard J: Exercice physique et diabete. Dossier de diabétographie N° 30. Centre de Recherches sur la Nutrition. Meudon. France: Artem 1987
9. Vranic M, Wasserman D, Bukowiecki A: Metabolic implications of exercise and physical fitness in physiology and diabetes. En: Rifkin H, Porte D. eds: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. Theory and Practice. 4th ed. New York: Elsevier Science Publishing Co Inc 1990; pp 198-219
10. Richter EA, Schneider S: Diabetes and exercise. Am J Med 1981; 70: 201-9
11. Landt KW, Campaigne BN, James F, Sperling MA: Effects of exercise training on insulin sensitivity in

adolescents with type I diabetes. Diabetes Care 1985; 5: 461-5
12. Devlin JT, Hirschman M, Horton ED, Horton ES: Enhanced peripheral and splanchnic insulin sensitivity in NIDDM men after single bout of exercise. Diabetes 1987; 36: 434-9
13. Krotkiewski M, Lonroth P, Mandroukas K. y cols: The effect of physical training on insulin secretion and effectiveness and glucose metabolism in obesity and type II (non insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1985; 28: 881-90
14. Schneider SH, Ruderman NB: Exercise and NIDDM. Diabetes Care 1990; 13: 785-9
15. Skarfors ET, Wegener TA, Lithell H, Selinus I: Physical training as treatment for type II (non insulin-dependent) diabetes in elderly men: a feasibility study over 2 years. Diabetologia 1987; 30: 930-3
16. Schiffrin A, Parikh S: Accommodating planned exercise in type I diabetic patients on intensive treatment. Diabetes Care 1985; 8: 337-42
17. Kemmer FN, Tacken M, Berger M: Mechanisms of exercise induced hypoglycemia during sulfonylurea treatment. Diabetes 1987; 36: 1178-82
18. Sane T, Helve E, Pelkonen R, Koivisto VA: The adjustment of diet and insulin dose during long-term endurance exercise in type I insulin-dependent diabetic men. Diabetologia 1988; 31: 35-40
19. Nathan M, Madnek SF, Delahanty L: Programming pre-exercise snacks to prevent post-exercise hypoglycemia in intensively trated insulin-dependent diabetics. Ann Intern Med 1985; 102: 482-6
20. Huttunen NP, Lankela SL, Knip M. y cols: Effect of once a week training program on physical fitness and metabolic control in children with IDDM. Diabetes Care 1989; 12: 737-40
21. Franz MJ: Exercise: Clues for safe participation. En: Franz MJ, Etzwiler DD, Joynes JO, Hollander PM. eds: Learning to Live Well with Diabetes. Minneapolis: DCI Publishing 1991; pp 147-60

10 EDUCACION DEL PACIENTE DIABETICO

Nutricionista ELENA CARRASCO P. (M.Sc.)

Existe consenso en considerar a la educación como el pilar fundamental del tratamiento de toda enfermedad crónica. En la diabetes este postulado adquiere máxima importancia; es así como la educación logra que el paciente diabético acepte su enfermedad y por lo tanto, pueda llevar una vida normal. Aún la comprensión de la dieta más simple o la técnica de la colocación de insulina requiere de una enseñanza. La educación, según la Asociación Americana de Diabetes, es un derecho que tiene todo paciente diabético y debiera ser considerada parte de la atención médica de los Sistemas de Salud estatales y privados (1).

La palabra educación proviene del latín "educare" que significa alimentar, criar (2). Sin embargo, a menudo se confunde con el término "informar". La educación aplicada a las enfermedades crónicas no consiste simplemente en entregar información, sino que debe contener elementos integrados de conocimientos, participación de vivencias, discusión de casos y otros conceptos para cubrir su objetivo. En el caso del paciente diabético, este propósito intenta permitirle una mejor calidad de vida, que acepte su enfermedad y modifique los hábitos y actitudes, aunque sea difícil de lograr, con el objeto de obtener un buen control metabólico y prevenir las complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad (3). Rubin (4) demostró que la educación tuvo mayores efectos en los pacientes que aprendieron a modificar sus dosis de insulina, comparados con aquellos diabéticos que debían realizar cambios en sus hábitos alimentarios y de actividad física.

Numerosas investigaciones avalan la importancia de la acción pedagógica aplicada al paciente diabético, entendida en términos integrales y con el apoyo de nuevas técnicas dotadas de un enfoque psicoeducacional. Miller, Davidson y Moffitt han comprobado la eficacia de estos programas y demuestran que los pacientes que han participado en ellos, presentan menor número de hospitalizaciones, disminución de episodios de cetoacidosis y normalización de la glicemia (5, 6, 7). El grupo de Assal, que realizó una evaluación del programa educativo impartido entre 1978 y 1985, observó además, mejores resultados en los niveles de hemoglobina glicosilada (8).

A pesar de que la educación ya se consideraba como parte del tratamiento en los textos clásicos de diabetes, no se le asignaba la debida importancia. Sin embargo, hace aproximadamente 15 años se produjo un movimiento de renovación de la educación, al introducir técnicas metodológicas modernas (9). En la Figura 1 se resumen los resultados obtenidos, junto al análisis de otras medidas terapéuticas de la diabetes (10).

Dado que estas experiencias son muy confiables y reconocidamente beneficiosas para los pacientes diabéticos, comenzamos a aplicar estas metodologías, adecuándolas a la idiosincrasia y a las características sociológicas de nuestro medio. Así, iniciamos una nueva modalidad de enseñanza que denominamos "activa" e "integrada".

LA EDUCACION ACTIVA E INTEGRADA. SUS FUNDAMENTOS

Al plantearnos este desafío, que nos enfrenta a situaciones valóricas del hombre, nos formulamos tres preguntas básicas, con el objeto de establecer un ordenamiento.

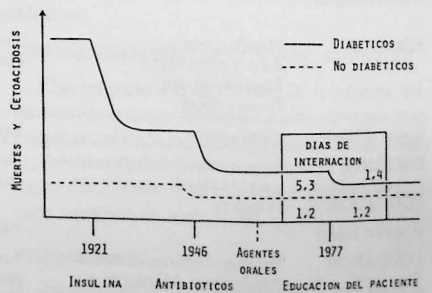


Figura 1. Hechos terapéuticos relevantes en el tratamiento de la diabetes (Gagliardino JJ. 1986).

¿Cómo educar? ¿Cuándo educar? ¿Quién educa?

¿COMO EDUCAR?

La educación debe ser individual y en grupo. Ambas son complementarias y no excluyentes.

La educación en grupo permite aprovechar mejor los recursos humanos al enseñar simultáneamente a varios pacientes. Por otra parte, se produce una interacción enriquecedora entre los enfermos; el paciente libera tensiones psicológicas al comprobar que existen otros individuos que tienen la misma enfermedad y desarrollan una vida normal.

Al trabajar con grupos, es importante recordar que éstos deben ser homogéneos en cuanto a edad, escolaridad, nivel sociocultural y tipo de diabetes.

La educación individual es un complemento de la anterior y personaliza el tratamiento, es decir, se planifica de acuerdo a cada paciente.

Según los expertos en pedagogía (11), existen tres modelos de comunicación que se utilizan en programas educativos:

– *Comunicación como difusión.* Fundamentalmente entrega de conocimientos. Permite informar y difundir. Es un modelo lineal centrado en el emisor.

– *Comunicación como interacción.* Existe diálogo e intercambio de ideas. Está centrada en el emisor, con participación controlada del receptor.

– *Comunicación como transacción.* Es un modelo integrado de influencia mutua (Rogers, Gestalt), en que se busca el equilibrio, la interacción y la reciprocidad. Tanto el emisor como el receptor están en un mismo plano.

Al analizar estas modalidades desde un punto de vista pedagógico, podemos homologar los modelos de comunicación con las modalidades de enseñanza: tradicional (visión estática de la educación) y moderna, actual e integradora (visión dinámica de la educación).

En la primera, el hombre, objeto de la educación, es un receptor pasivo, a diferencia de la segunda, en que el hombre pasa a ser sujeto activo, al mismo nivel del educador. En la Tabla 1 se compara la visión estática y la visión dinámica de la educación, y se analizan desde el punto de vista de las etapas del proceso educativo: planificación, experiencia de aprendizaje y evaluación. Basándonos en lo anteriormente señalado, hemos optado por la comunicación como transacción.

La metodología educativa que denominamos "activa" e "integrada" utiliza el enfoque de la visión dinámica, debido a que el paciente diabético es el factor fundamental de su propio tratamiento. Los profesionales del equipo de salud que están cerca del individuo, tienen una misión facilitadora y guían el proceso de autocuidado que inicia el paciente.

La base teórica de esta metodología fue propuesta por la Escuela Humanista de Maslow y Rogers (12), la que plantea que el sujeto tiene dentro de sí

TABLA 1

COMPARACION DE LA VISION ESTATICA Y DINAMICA DE LA EDUCACION

Visión estática	*Planificación*	*Experiencia de aprendizaje*	*Evaluación*
PACIENTE	No participa	Receptor de aprendizaje	Presencia pasiva
Hombre: objeto		Conjunto de conductas esperadas	Alumno es evaluado No evalúa al profesor
EDUCADOR	Planifica solo Asigna objetivos Elige contenidos Prepara clases	Transmite Charla magistral	Evalúa el grado de memorización de las materias tratadas
Visión dinámica	*Planificación*	*Experiencia de aprendizaje*	*Evaluación*
PACIENTE	Propone objetivos, contenidos y actividades de acuerdo con su cultura	Realiza el acto cognoscitivo en diálogo con el educador	Se evalúa Evalúa al otro Evalúa la experiencia conjunta
EDUCADOR			
Hombre: sujeto		Asimilación creadora	
EDUCADOR	Propone objetivos, contenidos y actividades de acuerdo con el educando	Asimilación creadora como producto del encuentro con el educando	Se evalúa Evalúa al otro Evalúa la experiencia conjunta
PACIENTE	Implementacion técnica		



Figura 2. La jerarquía de las necesidades humanas de Maslow.

mismo elementos que le permiten modificar actitudes, si ellas son accionadas en un clima facilitador y no amenazador. En su teoría de la personalidad, Rogers postula que "todo individuo tiene una tendencia innata de actualizarse" (13) y, en la teoría del aprendizaje, este mismo autor afirma que "la capacidad de investigar y experimentar por sí mismo le permite al individuo un real aprendizaje" y "el aprendizaje significativo tiene lugar cuando el estudiante percibe el tema de estudio como importante para sus propios intereses".

Maslow (14) fundamenta su teoría de la motivación, según las diferentes necesidades humanas, mediante la pirámide que lleva su nombre (Figura 2).

Necesidades fisiológicas: aire, agua, alimento, sexo y abrigo.

Necesidades de seguridad: protección contra el peligro y sentirse libre de temores y amenazas. Estas necesidades, junto a las fisiológicas, corresponden a las primarias.

Necesidades sociales: amistad, afecto y pertenencia a un grupo.

Necesidad de estimación: alta estima, reconocimiento y amor.

Necesidad de autorrealización: desarrollo del propio potencial, superación y utilización plena del talento individual. A medida que el individuo controla sus necesidades fisiológicas y de seguridad, surgen lenta y gradualmente las necesidades sociales, de estimación y de autorrealización, que corresponden a las necesidades secundarias.

Las necesidades que se ubican más abajo en la pirámide requieren de un ciclo de motivación relativamente rápido (comer, dormir), mientras que las necesidades más elevadas exigen de un ciclo de motivación extremadamente largo. Ante la privación de una necesidad primaria, el individuo dedica su energía a luchar por satisfacerla. Con el desarrollo personal, aumenta el número y variedad de necesidades. Los motivos son expresiones de las necesidades de las personas. En consecuencia, al diseñar un programa educativo psicopedagógico, siempre se debe tener presente la teoría de las necesidades de Maslow.

OPERACIONALIDAD DE LOS FUNDAMENTOS

Con respecto a la modalidad de enseñanza, trataremos de entregar un esquema educativo práctico, en que se aplica la metodología anteriormente enunciada, a través de las actividades que se deben realizar en cada sesión. Este esquema se puede adaptar a cada situación de aprendizaje.

Primera Sesión

Su objetivo principal es crear un clima de confianza que elimine los temores y tensiones propias

de un grupo que se inicia. Para ello se realiza lo siguiente:

a. *Ejercicio de presentación en pareja.*

b. *Ejercicios de relajación psicofísicos* de manera de producir la relajación corporal mediante el ejercicio motriz y la psicológica a través de la imaginería (música ambiental, ojos cerrados y posición de relajación) y/o juegos recreativos. Estos aspectos deben utilizarse en todas las sesiones del proceso.

c. *Discusión sobre la causa por la cual están reunidos.* El educador identifica las necesidades y expectativas del grupo para formular los objetivos. Recordemos la teoría del aprendizaje de Rogers: el sujeto aprende lo que para él es importante.

d. *Delimitación de responsabilidades,* es decir, estipular con claridad el compromiso consigo mismo y con los demás que cada paciente debe asumir en el proceso que inicia.

e. *Preparación global del programa del curso,* donde se definirán los métodos de trabajo y los contenidos generales. El facilitador deberá promover la discusión y participación de los integrantes.

f. *Al término de la sesión,* se evalúa el estado psicológico del paciente y su grado de aceptación para participar en el programa educativo.

Segunda Sesión

a. *Análisis de la sesión anterior por parte de los enfermos.* La idea es reforzar el aprendizaje de la primera sesión.

b. *Ejercicio de relajación o juego recreativo.*

c. *Planificación de los objetivos y contenidos de la sesión, conjuntamente con los pacientes.* O bien, plantearlos en forma tentativa y completarlos con los objetivos propuestos por los pacientes. Deben establecerse en forma clara con el fin de que se puedan evaluar posteriormente.

d. *Trabajo personal.* Consiste en la lectura silenciosa de una guía de autoinstrucción del contenido que se está desarrollando. Desde el punto de vista pedagógico, es muy importante que el paciente realice esta actividad individualmente. Se ha comprobado que esta metodología aumenta el grado de asimilación. El trabajo personal también se puede realizar con la proyección de una película, en que el paciente responde algunas preguntas que el educador formula acerca de ella. Para que esta actividad tenga mayor rendimiento, se prepara un ambiente tranquilo, relajado y agradable.

La actitud del educador durante el trabajo personal debe ser de apoyo, sin interferir en el proceso. Debe estar disponible para el que necesite ayuda y animar a los que se detienen o pierden interés, sin alterar el clima de silencio que favorece la concentración del educando.

e. *Trabajo en grupos pequeños.* Los pacientes intercambian ideas sobre el tema que leyeron, para determinar la comprensión individual. En esta etapa no participa el educador.

f. *Puesta en común.* El paciente comenta lo que aprendió ante todo el grupo y saca conclusiones, las que son rectificadas o avaladas por el educador. Todos deben participar en esta rueda final. Se obtiene así una evaluación formativa.

g. *Evaluación de la sesión y de los contenidos.* Se refuerza el compromiso y se anuncia la sesión siguiente.

Las sesiones siguientes se desarrollan en igual forma, hasta completar el programa.

Al formular los objetivos, es importante que éstos tengan una secuencia lógica. Por ejemplo, si el objetivo de la primera sesión fue: "¿cómo afecta la diabetes a mi cuerpo?", en la reunión sucesiva surge la necesidad de entregar herramientas teórico prácticas para controlar dicha situación, o sea, el tratamiento.

La duración de cada actividad se determina en conjunto con los pacientes y depende de las características del grupo (edad, nivel de escolaridad, motivaciones, etc.).

CONTENIDOS

Los contenidos se relacionan estrechamente con los objetivos. Debemos seleccionar su profundidad y entregarlos por etapas, desde los más simples a los más complejos, con refuerzos posteriores para que el paciente no olvide lo que aprendió y reciba un apoyo constante del equipo educador. Es indispensable revisar permanentemente los contenidos, a fin de modificarlos según necesidades.

EVALUACION

Toda actividad educativa debe ser evaluada, tanto al paciente para determinar los logros obtenidos, como al programa educativo en sí mismo, con el objeto de medir su rendimiento.

Debe evaluarse el proceso de enseñanza-aprendizaje en el paciente y también el beneficio de la educación en los parámetros clínicos y metabólicos.

La evaluación del aprendizaje se puede realizar al comienzo y término, para observar el progreso durante el desarrollo del curso (cuantitativa) y después de cada sesión de trabajo en las que se realizan evaluaciones formativas (cualitativas). Estas últimas sirven, además de determinar los logros obtenidos, para motivar al paciente. La evaluación es más fácil si los objetivos están correctamente planteados.

Asimismo se realizan mediciones de los conocimientos y actitudes, las que incluyen el área cognitiva y psicomotora.

El área cognitiva se evalúa por el diálogo con el paciente y/o interrogatorio escrito, el que puede hacerse por respuesta abierta o selección de respuestas. También se pueden efectuar juegos didácticos, identificación de elementos y pruebas de ordenamiento.

El área psicomotora se puede evaluar mediante: uso de jeringas, selección de alimentos y utilización de tirillas de autocontrol.

La evaluación final informará sobre la repercusión que el proceso educativo ha tenido sobre los parámetros clínicos del paciente, tales como grado de control metabólico, estado nutricional, frecuencia de complicaciones agudas (hipoglicemias, cetoacidosis, infecciones), número de hospitalizaciones, etc.

La evaluación del programa incluye el análisis de la eficiencia del educador, el uso de materiales y métodos educativos, a lo cual es conveniente incluir un estudio del costo-beneficio.

MATERIAL DE AUTOINSTRUCCION

Al elaborar las fichas o guías de autoinstrucción, se debe tener presente:

a. Considerar el nivel cultural, intelectual, ritmo de aprendizaje y los intereses del paciente.

b. Emplear en el texto expresiones sencillas, apoyadas con dibujos o láminas.

c. Incluir preguntas después de cada contenido parcial. Las guías se entregan a los pacientes como material de estudio.

Algunas consideraciones sobre los materiales didácticos

Existe una gran variedad de materiales didácticos destinados a la educación. Al seleccionarlos, se debe tener presente que aquéllos que estimulan un mayor aprendizaje son los que comprenden el uso de un mayor número de órganos de los sentidos. Por ejemplo, la lectura sólo tiene impacto en un sentido, la vista; cuando se combina la lectura con la discusión, se suma el oído y, si se agregan elementos educativos reales tales como alimentos o jeringas que el paciente toca, se incluye el tacto, todo lo cual incide en un mayor aprendizaje (15).

Las siguientes técnicas son efectivas para la enseñanza de los niños: juegos, dramatizaciones, presentaciones de títeres. También es útil que los niños incluyan las jeringas en sus juegos, para que pierdan el miedo a la inyección y no la relacionen con un castigo de los padres, que son quienes los inyectan.

Los medios audiovisuales de alto costo, como películas y videocasettes, se utilizarán sólo como complemento de la sesión o como motivación. Es preferible emplear elementos sencillos como láminas, transparencias, franelógrafo, que al poder reutilizarse, bajan los costos, son sencillos de confeccionar y están al alcance del educador.

¿CUANDO EDUCAR?

Algunos investigadores, al estudiar la reacción que experimentan los enfermos hospitalizados cuando se les hace el diagnóstico de una enfermedad crónica, describieron las etapas psicológicas por las que pasan los pacientes, como expresión de la percepción de la enfermedad. Estos períodos tienen una amplia gama evolutiva, desde el *shock* inicial, hasta la aceptación de su patología. El conocimiento de estas etapas ayuda al equipo de salud a determinar el momento más adecuado para la educación.

Esta reacción consta de cuatro fases:

1. *Fase de negación:* el enfermo niega ser diabético, por lo tanto, lo que le enseñemos no le interesará. En esta etapa sólo se debe entregar información general sobre la enfermedad, es decir, algunos elementos indispensables para la supervivencia del paciente y preferentemente educar a la familia (16). Debe evitarse incorporar aspectos negativos o de complicaciones. El sujeto necesita formar parte de un grupo a fin de que no se sienta solo con el problema. El educador asume un rol protector, de apoyo y, además, logra una relación afectiva con el enfermo.

2. *Fase de rebeldía:* el paciente acepta estar enfermo, pero se siente aislado y angustiado. Se puede iniciar la educación e incorporarlo a un grupo de trabajo, ya que es conveniente mantenerlo activo.

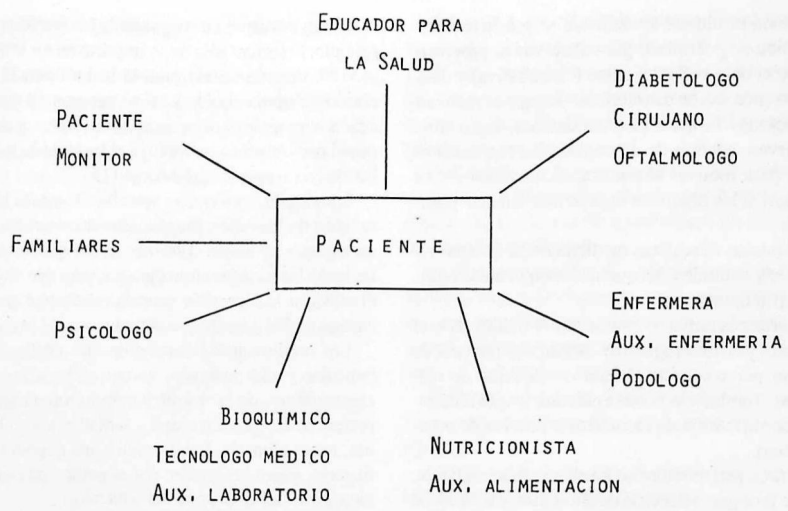


Figura 3. ¿Quiénes participan en la educación del paciente diabético?

3. *Fase de depresión:* es una reacción psicológica ante la enfermedad. El diabético lamenta depender de un medicamento y cumplir una dieta restringida. Las transgresiones al tratamiento empeoran esta situación al provocar sentimientos de culpabilidad. También es importante en esta etapa integrar al paciente a un grupo para que conozca las experiencias vividas por otros diabéticos. Asimismo conviene motivar a la familia para buscar soluciones en conjunto. Además, se puede recurrir a "personas de éxito" que padecen de diabetes, tales como líderes de opinión y hombres públicos, a fin de modificar esta conducta depresiva.

4. *Fase de aceptación:* el paciente disminuye su dependencia del equipo de salud y adquiere confianza en sí mismo. Piensa que, si bien su vida ha cambiado, la enfermedad no es un obstáculo para desarrollarse como persona. En este período la educación debe incluir expectativas de mejores y más fáciles tratamientos en el futuro.

Estas etapas son evolutivas y se pueden observar retrocesos o progresos durante el transcurso de la enfermedad.

Según nuestra experiencia, uno de los aspectos más importantes en la educación del paciente diabético es que el educador sea capaz de crear, de manera permanente, un clima afectivo positivo para el binomio paciente-familia. El logro de esta relación requiere que el profesional tenga ciertas habilidades de comunicación y de manejo, considerando la dignidad de la persona humana, es decir, respetar sus opiniones, ser tolerante con el ámbito cultural del sujeto y sentirse partícipe personal y profesionalmente, con el grupo que dirige.

¿QUIEN EDUCA?

Es fundamental contar con un equipo de profesionales que participe en la educación y que uno de ellos coordine el programa (16, 17, 18, 19) (Figura 3).

Educador sanitario: Debería participar siempre o asesorar el programa y capacitar al equipo de salud con respecto a los métodos modernos de educación.

Psicólogo: El trabajo del psicólogo permite un mayor conocimiento acerca de la percepción de la enfermedad por parte del paciente; además, asesora al equipo de educadores con respecto a las técnicas de relajación y ejercicios psicofísicos que se aplican en la educación en grupo.

Médico diabetólogo: Tiene un papel importante y debe participar en la educación, lo que favorece una buena relación médico-paciente; enseña la importancia del esquema de medicamentos, el riesgo de la automedicación, el autocontrol y la forma de prevenir las complicaciones.

Médico internista, cirujano y oftalmólogo: Cada uno educará al paciente en su especialidad, poniendo énfasis en la prevención de las complicaciones mediante el autocuidado.

Enfermera: Desempeña un papel fundamental tanto en la insulinoterapia como en los cuidados de los pies y de la piel, para la profilaxis de infecciones.

Podólogo: Debe educar al paciente en el momento de la atención individual acerca de los cuidados del pie y el modo de evitar complicaciones.

Nutricionista: Entrega los conocimientos de alimentación, considerando hábitos, costumbres, tabúes religiosos y culturales de los individuos.

Bioquímico y tecnólogo médico: Son profesionales que deben colaborar en la enseñanza de los métodos de autocontrol.

Kinesiólogo o profesor de educación física: Indican los programas de ejercicio, según necesidad y capacidad del paciente y participan en la rehabilitación de los que usan prótesis.

Asistente Social: Interviene en la adaptación del paciente a su medio.

Paciente y familiares: Participan activamente en la educación. Los monitores formados entre los propios enfermos tienen gran llegada entre sus pares.

Es ideal que todo el personal que atiende al paciente, incluso las auxiliares de enfermería y de alimentación, estén capacitadas para responder, dentro de su competencia, cualquier inquietud de los usuarios.

La educación individual y de grupo puede realizarse con el paciente hospitalizado o ambulatorio. Todo enfermo recién diagnosticado recibe un programa de enseñanza mínima que incluye plan de alimentación, insulinoterapia y autocontrol. Posteriormente, se incorpora a los grupos de educación.

Acosta (20) señala que la educación diabetológica es un proceso continuo que comprende dos etapas: una de enseñanza general básica y otra de profundización y perfeccionamiento.

Los contenidos educativos deben ser explicados y evaluados las veces que sea necesario hasta que el paciente los aprenda. En tal sentido, la educación impartida en el momento del alta o en una sola consulta, no pasan de ser instrucciones que el paciente olvidará con facilidad, debido a que no se evaluó el aprendizaje ni hubo tiempo para que el paciente los asimilara.

La educación diabetológica es un recurso terapéutico indispensable para mejorar la calidad de vida del paciente. Se logran buenos resultados con las técnicas de educación activas, participativas y basadas en aspectos psicológicos.

ESQUEMA DE EDUCACION SUGERIDO

Este esquema se puede modificar, profundizar y adaptar a cada situación.

- Primer Módulo: *¿Qué es la Diabetes?*

  Objetivos tentativos: Al término de la sesión el paciente debe ser capaz de:
  - Definir la enfermedad.
  - Conocer las causas que la producen.
  - Identificar los tipos de diabetes.
  - Reconocer el papel de la insulina.
  - Identificar los síntomas de la diabetes y su tratamiento.

  Contenidos:
  - Definición de la enfermedad.
  - Etiología: factores que influyen en su aparición. Diferencia entre la etiología de la DMID y DMNID.
  - Clasificación y características de cada una de ellas.
  - Funciones de la insulina, dónde se produce y cómo actúa.
  - Síntomas.
  - Tratamiento. Objetivos y características.

- Segundo Módulo: *Insulinoterapia.*

  Objetivos tentativos: Al término de la sesión el paciente debe ser capaz de:
  - Conocer los diversos tratamientos, en especial el propio.
  - Identificar los diferentes tipos de insulina.
  - Indicar los sitios de colocación y la rotación correspondiente.
  - Conocer las técnicas de higiene en la preparación y administración.
  - Demostrar una colocación correcta.
  - Explicar dónde se almacena la insulina.

  Contenidos:
  - Tipos de insulina.
  - Sitios de colocación. Rotación.
  - Técnicas de insulinoterapia.
  - Preparación de la jeringa con uno o más tipos de insulina (mezclas).

- Medición y administración.
- Prevención de hipoglicemia.

Tercer Módulo: *Drogas hipoglicemiantes orales.*

Objetivos tentativos: Al término de la sesión el paciente debe ser capaz de:
- Conocer las drogas hipoglicemiantes orales y su acción.
- Saber los efectos colaterales que pueda producir la automedicación.

Contenidos:
- Drogas hipoglicemiantes que están en el mercado farmacéutico y su acción.
- Interacción de medicamentos.

Cuarto Módulo: *Laboratorio en la diabetes.*

Objetivos tentativos: Al término de la sesión el paciente debe ser capaz de:
- Conocer los exámenes de laboratorio y sus valores normales.
- Determinar la glucosuria cuantitativa, de acuerdo al volumen de orina.
- Reconocer los diferentes sistemas de autocontrol en sangre y orina.
- Determinar el horario en que se debe realizar el autocontrol.
- Modificar el tratamiento según los resultados del autocontrol.

Contenidos:
- Métodos de autocontrol en sangre y orina.
- Horario de realización.
- Selección del método más adecuado para el paciente.
- Modificación de la dosis de insulina.
- Conocimiento de los exámenes de laboratorio.

Quinto Módulo: *Actividad física.*

Objetivos tentativos: Al término de la sesión el paciente debe ser capaz de:
- Reconocer la importancia del ejercicio como parte del tratamiento.
- Conocer el esquema de ejercicios recomendado.

Contenidos:
- Tipos de ejercicios: beneficios y contraindicaciones.
- Programa inicial y modificaciones en su intensidad y duración.
- Prevención de hipoglicemias.

Sexto Módulo: *Emergencias del diabético. Hipoglicemias y Cetoacidosis.*

Objetivos tentativos: Al término de la sesión el paciente debe ser capaz de:
- Reconocer los síntomas de hipoglicemia.
- Identificar los factores que la provocan y su prevención.
- Conocer el tratamiento de la hipoglicemia.
- Determinar los síntomas de cetoacidosis.
- Identificar las causas de cetoacidosis y su prevención.

Contenidos:
- Síntomas de hipoglicemia y cetoacidosis.
- Factores desencadenantes, su prevención y tratamiento.

Séptimo Módulo: *Complicaciones crónicas. Pie diabético.*

Objetivos tentativos: Al término de la sesión el paciente debe ser capaz de:
- Reconocer las complicaciones crónicas de la diabetes.
- Identificar los factores que influyen en su aparición.
- Conocer la prevención de las complicaciones crónicas.

Contenidos:
- Importancia del buen control metabólico.
- Higiene y cuidados de los pies y de la piel en general.
- Ejercicios de las extremidades inferiores y ortopedia.
- Dietoterapia en la nefropatía diabética.
- Control de la hipertensión arterial.
- Eliminación del cigarrillo.

Octavo Módulo: *Plan de alimentación.*

Este módulo se desarrollará en forma detallada e incluirá los objetivos tentativos y las actividades educativas del facilitador y del enfermo, como también la evaluación (Tabla 2).

TABLA 2

EJEMPLO DE UNIDAD EDUCATIVA

ALIMENTACION COMO UN ASPECTO IMPORTANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Objetivos tentativos	*Actividades educativas*		*Evaluación*
	Educador / Facilitador	*Del Enfermo y/o Familia*	
1. Identificar alimentos presentes en los cuatro grupos básicos y su composición.	Reafirmar compromisos anteriores. Entregar láminas para que identifiquen los grupos de alimentos.	Enuncia alimentos, identifica en láminas los grupos de alimentos.	Anotar los alimentos identificados en los grupos de alimentos y su composición.
2. Reconocer las características generales que se deben considerar en la alimentación del diabético.	Promover la discusión del grupo. Anotar en la pizarra las características generales que se deducen del grupo. Reforzar información.	Discutir acerca de las características a considerar en la alimentación del paciente diabético.	Expresar cuáles son las características generales que debe cumplir el diabético en la alimentación.
3. Seleccionar los alimentos ricos y pobres en hidratos de carbono.	Presentación de láminas de alimentos ricos y pobres en hidratos de carbono. Promover la discusión de grupo.	Discutir alimentos ricos y pobres en hidratos de carbono e inferir de láminas de alimentos que ellos puedan seleccionar.	Expresar qué alimentos son ricos en hidratos de carbono y cuáles son pobres en hidratos de carbono.
	Organizar un juego tipo, como Metrópolis, lotería, etc.	Integrarse en los juegos por pequeños grupos.	
4. Seleccionar los alimentos que puedan intercambiarse en la dieta.	Promover la discusión de grupo. Sintetizar alimentos intercambiables.	Intercambiar opiniones. Decidir sobre alimentos que puedan intercambiarse.	Expresar cuáles son los alimentos intercambiables.
5. Expresar actitudes (creencias, hábitos) en relación a la dieta del diabético.	Promover la discusión, lograr la participación de todos los enfermos y sintetizar lo expresado por el grupo.	Intercambiar experiencias respecto a la percepción de la dieta de una persona diabética.	Participación de cada uno de los pacientes.
6. Discriminar los alimentos permitidos y prohibidos en la dieta del diabético.	Promover y ayudar a organizar la presentación de los pacientes.	Organizarse y exponer ante el grupo una síntesis apoyado en pizarra u otro medio, sobre alimentos permitidos y prohibidos.	Realizar la síntesis ante el grupo.

BIBLIOGRAFIA

1. ADA Position Statement: Third-Party reimbursement for outpatient diabetes education and counseling. Diabetes Care 1991; 14: 44
2. Baez M: Educación para la salud: un desafío. Cuad Méd Soc (Santiago de Chile) 1981; 22: 27-32
3. Alberti KGMM: Role of Diabetes. Br Med J 1991; 303: 769-72
4. Rubin RR, Peyrot M, Saudek CD: Differential effect of diabetes education on self-regulation and life-style behaviors. Diabetes Care 1991; 14: 335-8
5. Miller LV, Goldstein J: More efficient care of diabetic patients in a county-hospital setting. N Engl J Med 1972; 286: 1388-91
6. Davidson JK, Alogna M, Goldsmith M, Borden J: Assessment of programme effectiveness at Grady Memorial Hospital Atlanta. En: Steiner G, Lawrence PA. eds: Educating Diabetic Patients. New York: Springer Verlag 1981; pp 329-48
7. Moffitt P, Fowler J, Eather G: Bed occupancy by diabetic patients. Med J Aust 1979; 1: 244-5
8. Assal JP, Mühlhauser I, Pernet A. y cols; Patient education as the basis for diabetes care in clinical practice and research. Diabetologia 1985; 28: 602-13
9. Stocking B: The team approach to diabetes in general practice. Practitioner 1987; 231: 1574-7
10. Grupo de Diabetólogos Rioplatenses: Educación del paciente diabético y su familia. 1986; 5-6
11. Risopatrón F: La Educación para la Salud en una

dimensión socio-cultural. Educación para Autocuidado 1985; 2: 22-8
12. Repetto A, Carrasco E, García de los Ríos M. y cols: La educación personalizada aplicada al paciente diabético. Cuad Méd Soc [Santiago de Chile] 1985; 26: 158-65
13. Rogers C: Orientación psicológica y psicoterapia. En: Rogers C. ed: Fundamentos de un Enfoque Centrado en la Persona. Madrid: Narcea SA Ediciones 1981; pp 145-74
14. Maslow A: A theory of human motivation. Psychol Rev 1943; 50: 370-96
15. Travis LB, Bronhard BH, Schreiner BJ: Education. En: Travis LB. y cols. eds: Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Philadelphia: WB Saunders & Co. Major problems in Clinical Pediatrics 1987; 29: pp 117-36
16. Coles C: Diabetes education: What, who, when, where and how? Practitioner 1987; 231: 1567-70
17. Siminerio L, Betschart J: Treatment. En: American Diabetes Association eds: Children with Diabetes 1986; pp 15-37
18. Reading Sh: Developing the role of the practice nurse in diabetic care. Practitioner 1987; 231: 1559-62
19. Holvey SM: The diabetes education team in the management of non-insulindependent diabetes mellitus. Metabolism 1987; 36: 9-11
20. Acosta D: Problemática de la diabetes y asistencia al diabético en España. Avances en Diabetología 1990; 3: 73-80

11 EL ROL DE LA DIETA EN EL MANEJO DE LA DIABETES

Nutricionista Elena Carrasco P. (M.Sc.)

La dieta constituye un aspecto fundamental del tratamiento del paciente diabético. Es imposible obtener un buen control metabólico sin un esquema de alimentación adecuado, aunque se utilicen hipoglicemiantes de alta potencia.

El primer concepto que se debe tener presente es que no existe una "dieta diabética" (1). Es preciso considerar que estos enfermos tienen iguales requerimientos nutricionales que los individuos normales. Es fundamental buscar el equilibrio entre agentes hipoglicemiantes, actividad física y alimentación.

OBJETIVOS DE LA DIETOTERAPIA

1. Obtener un estado nutricional normal.
2. En niños y adolescentes, alcanzar un crecimiento y desarrollo óptimos.
3. Mantener una normoglicemia y normolipemia.
4. Lograr una buena calidad de vida.

Existen factores fundamentales para realizar la prescripción dietética en el paciente diabético. Una dieta mal indicada puede provocar obesidad, desnutrición, episodios de hipoglicemia, descompensaciones metabólicas o hiperlipidemias (Tabla 1). No siempre se dedica el tiempo suficiente para educar al paciente en este aspecto. El hecho de que el médico no delegue esta labor en el nutricionista, puede significar una falta de cumplimiento de la dieta, pues se pueden haber enfatizado sólo las prohibiciones y no las recomendaciones (2).

Con respecto al tipo de diabetes, el aporte calórico y de nutrientes es diferente en el DMNID y DMID, y también lo es en estos últimos, según se trate de niños o adultos, ya que significa un suministro distinto de energía y de nutrientes. Se debe recordar que el DMID es insulinopénico y depende en forma vital de la insulina exógena; por lo tanto, la distribución de nutrientes se realiza exclusivamente de acuerdo con el esquema insulínico en uso y con el grado de inestabilidad metabólica, para prevenir, entre otras cosas, episodios de hiper o hipoglicemia. Por otra parte, la mayoría de los DMNID son obesos, factor de gran importancia en la prescripción dietética de estos pacientes.

La existencia de complicaciones obliga a modificar cualitativa y cuantitativamente los nutrientes. El aporte proteico debe corregirse en presencia de daño hepático crónico, nefropatía diabética y otras patologías renales. También es necesario hacer ajustes en la dieta frente a hiperlipidemias, enfermedades biliares y/o intestinales. En pacientes con infecciones, quemaduras y, en general, en estados de hipercatabolismo, se hace imprescindible realizar un balance nitrogenado, con el objeto de aumentar el aporte de proteínas y promover así la síntesis proteica, favorecer la cicatrización y prevenir la desnutrición. No es infrecuente encontrar obesos con hipoalbuminemia.

TABLA 1
FACTORES QUE SE DEBEN CONSIDERAR EN LA PRESCRIPCION DIETETICA

Dependientes de la enfermedad	*Dependientes del paciente*
Tipo de diabetes: DMID y DMNID	Edad y sexo.
Grado de inestabilidad metabólica	Estado nutricional: normal, obeso o enflaquecido.
Presencia de complicaciones	Estados fisiológicos: embarazo, lactancia y senescencia.
Patologías agregadas	Actividad física: laboral y recreacional.
Estados hipercatabólicos.	Hábitos alimentarios, ambiente social, económico y cultural.
Tipo de tratamiento	

TABLA 2
REQUERIMIENTO ENERGETICO SEGUN ESTADO NUTRICIONAL.

Tipo de diabetes	*Estado nutricional*	*Aporte energético*	*Objetivo*
DMID	normal	según actividad física	mantención del peso
	enflaquecido	mayor aporte	ganancia de peso efectivo
DMNID	enflaquecido	mayor aporte	ganancia de peso efectivo
	normal	según actividad física	mantención del peso
	obeso	restricción	reducción del peso

El tipo de tratamiento, insulina o drogas hipoglicemiantes orales, es el factor que determina la distribución de carbohidratos durante las 24 horas del día. La composición de la dieta en hidratos de carbono, proteínas y lípidos, y su distribución horaria depende del esquema terapéutico del paciente y no se debe modificar diariamente, sino mantener constante la prescripción dietética. Sólo se cambia el aporte de nutrientes cuando el sujeto alcanza su peso normal o anualmente en el niño, de acuerdo con su edad y estado nutricional.

La edad y sexo determinan el aporte energético y de nutrientes. Con el régimen se pretende mantener o modificar el estado nutricional, como se sugiere en la Tabla 2.

En ciertos estados fisiológicos, tales como el embarazo y la lactancia, se debe aumentar el aporte de calorías y proteínas, para cubrir las mayores necesidades energéticas. Por el contrario, en el senescente se reducen los requerimientos calórico-proteicos

La actividad física es otro factor específico de cada enfermo que se debe considerar en su real dimensión. Incluye la actividad laboral y recreacional, tales como deportes, labores de casa, jardinería y otros. En general, en estos casos se tiende a sobrestimar el gasto energético; al respecto, es conveniente recordar que el verdadero gasto se relaciona con el trabajo muscular.

Los hábitos alimentarios y el ambiente social, económico y cultural son factores preponderantes que influyen directamente en la adhesión a la dieta. En consecuencia, se deben hacer los ajustes según el horario de trabajo, costumbres personales, actividades sociales, ingresos económicos, creencias religiosas y tabúes populares. La educación alimentaria determina la flexibilidad de la dieta; en la medida en que el paciente tiene conocimientos acerca de la composición de los alimentos puede realizar intercambios, lo que redunda en una dieta más variada.

Con respecto a la distribución de la molécula calórica, es conveniente enfatizar que la composición de hidratos de carbono, proteínas y lípidos debe ser constante, día a día. La descompensación del individuo no es motivo para modificar esta distribución. La variación en la composición de nutrientes sólo está indicada frente al aumento de edad del niño, cambios nutricionales del adulto, aparición de estados fisiológicos (embarazo o lactancia) o patológicos (hipercatabolismo, insuficiencia renal, etc.).

EVALUACION NUTRICIONAL

Infantojuvenil. Es fundamental evaluar el crecimiento en cada control. Para ello se utilizan las curvas de crecimiento del National Center for Health Statistics (NCHS) y se analizan los parámetros de peso/edad, talla/edad y peso/talla (3). Los niños que se ubican bajo el percentil 5 ó sobre el 95, o aquéllos que cambian su canal de crecimiento haciéndose desnutridos u obesos, se consideran con riesgo nutricional y deben evaluarse con mayor frecuencia.

Adultos. La evaluación nutricional comprende, además del examen físico, las mediciones antropométricas y bioquímicas.

Las mediciones antropométricas incluyen:

a. *Indice de masa corporal* (IMC) (4), que corresponde a la relación peso/talla^2 (kg/m^2) y sus valores son en el hombre: < 20 enflaquecimiento; 20-24,9 normal; 25-29,9 sobrepeso; > 30 obesidad;

y en la mujer: < 18,6 enflaquecimiento; 18,7-23,8 normal; 23,9-28,5 sobrepeso; > 28,6 obesidad. El IMC tiene ventajas sobre el índice peso/talla porque posee una mejor correlación con la masa grasa del individuo y no varía con la edad. Para el cálculo del peso aceptable, se usa la siguiente fórmula:

$$\text{Talla}^2 \times 22{,}5$$

b. *Medición de pliegues.* La sumatoria de la medición de los pliegues cutáneos tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco, considerando edad y sexo, permite conocer la proporción de masa grasa del individuo (5). Para medir los pliegues bicipital y tricipital, el sujeto debe estar sentado con el brazo izquierdo pendiente junto al cuerpo. La medición se realiza con un compás o caliper (Lange) en el punto medio entre el acromion y el olécranon. La determinación subescapular se toma con el individuo sentado, aplicando el caliper a nivel de la punta escapular. La medición suprailíaca se efectúa sobre la cresta ilíaca, tomando el pliegue horizontal. Aisladamente, el tricipital es el parámetro más usado; los valores normales son 19 mm en la mujer y 11 mm en el hombre; cifras inferiores a 90% sugieren reducción de la masa grasa.

c. *Medición del perímetro braquial.* Determina la masa muscular y se mide en el punto medio del brazo izquierdo con una huincha metálica. La circunferencia muscular braquial (CMB) se obtiene con la fórmula:

$$\text{CMB: perímetro braquial} - (0{,}314 \times \text{pliegue tricip. cm})$$

Los valores normales son: 21 cm en el hombre y 27 cm en la mujer, con un mínimo aceptable de 90% de la normalidad (6).

El índice creatinina-talla (ICT) también se utiliza para estimar la masa muscular del sujeto. La creatinina es un metabolito muscular y su excreción no depende de la ingesta proteica, por lo que se considera un buen indicador. La excreción normal es de 18 mg/kg de peso en 24 h. Este índice se puede calcular con una recolección exacta de orina de 24 h, aplicando la Tabla de peso aceptable para la talla, según la fórmula:

$$\text{ICT:} \frac{\text{creatininuria}}{\text{creatinina teórica}} \times 100 \qquad \text{Valor normal} > 90\%$$

Los exámenes bioquímicos complementan a los anteriores y tienen como objetivo determinar si las proteínas viscerales están normales o alteradas. Incluyen la albuminemia y especialmente la transferrina, que es un parámetro más sensible porque su vida media es más reducida. Se determina en forma indirecta mediante la fórmula propuesta por Blackburn, que utiliza la proteína transportadora de hierro (TIBC), cuyo valor normal es > 270 mg/dl:

$$\text{Transferrina sérica} = (0{,}8 \times \text{TIBC}) - 43$$

El hemograma puede revelar la existencia de anemia o linfocitopenia; esta última traduce alteraciones de la inmunidad celular. Los test cutáneos de hipersensibilidad también pueden demostrar una inmunodeficiencia, principalmente en la desnutrición proteica, con niveles de albúmina inferiores a 3 g%, y en algunos casos de desnutrición calórico-proteica, con índice de masa corporal inferior a 18.

Con los parámetros analizados se puede precisar el tipo de desnutrición, calórico-proteica o proteica exclusiva, y la magnitud de la carencia. En el primer caso, se alteran fundamentalmente los parámetros antropométricos y sólo levemente los índices bioquímicos; en cambio, la situación inversa ocurre en la desnutrición proteica. La evaluación nutricional permite un cálculo más exacto de las necesidades de nutrientes y, de este modo, suplementar en forma adecuada al paciente que así lo requiera.

La historia alimentaria o anamnesis dietética permite no sólo determinar lo que el paciente está recibiendo, sino que además, sirve de base para aplicar la dietoterapia. Para evaluar el estado nutricional de la embarazada diabética se utiliza el índice peso/talla pregestacional y el índice peso/talla corregido para la edad gestacional, según la gráfica de incremento de peso para embarazadas (7). El cálculo del peso deseable para el embarazo de término es especialmente importante en embarazadas enflaquecidas y se realiza usando el normograma de la gráfica anteriormente citada. En cuanto a los parámetros bioquímicos mencionados, se usan ajustándolos a la condición de embarazada.

DIETOTERAPIA DEL DMID INFANTOJUVENIL

Además de los objetivos generales enunciados al comienzo de este Capítulo, la dietoterapia en el paciente infantojuvenil debe considerar el aporte necesario de energía y nutrientes, mantener los niveles de glicemia, evitando la hiper e hipoglicemia, prevenir o posponer las complicaciones macro y microvasculares mediante una adecuada distribución de los macronutrientes y evitar la obesidad que pro-

voca resistencia insulínica. Finalmente, educar al paciente respecto a la selección, composición y preparación de los alimentos.

Para lograr un buen control metabólico es esencial combinar tres factores: los períodos de acción máxima de la insulina exógena, la actividad física y la ingesta de alimentos. La dieta para el diabético joven debe ser normocalórica, de consistencia normal y variada. Por ningún motivo se recomienda la adquisición de alimentos especiales, el paciente debe utilizar la misma alimentación del grupo familiar.

Como se ha señalado anteriormente, el aporte calórico y de nutrientes debe promover el crecimiento y desarrollo normal. El control metabólico no se obtiene con una mayor restricción glucídica, sino con el correcto manejo de la terapia insulínica.

El aporte calórico depende de la edad y sexo. En forma práctica, se puede calcular utilizando 1000 Cal de base y 100 Cal por cada año, hasta los 18 años (8). Sin embargo, con esta forma de prescripción resultan dietas similares para niñas y niños, lo que no es adecuado por el mayor requerimiento calórico de estos últimos. Para obviar este problema, se han preparado tablas de aporte calórico y de sustancias nutritivas para diabéticos de ambos sexos, según las recomendaciones de FAO/OMS/UNU 1984 (9) para jóvenes normales (Tablas 3 y 4). La distribución de nutrientes consideró un 50-60% de hidratos de carbono, 12-15% de proteínas y 30-35% de grasas (10).

Hidratos de carbono. Corresponden al 50-60% de las calorías totales. Proporciones mayores pueden provocar hipertrigliceridemia. Se deben seleccionar aquellos alimentos de lenta absorción que contienen polisacáridos ricos en fibra dietaria. Dentro de este grupo figuran los vegetales, verduras, frutas, cereales y leguminosas. Aunque las frutas contienen monosacáridos, tienen en su composición fibra soluble, lo que hace más lenta la absorción de hidratos de carbono. Se elimina la sacarosa y glucosa en todas sus formas debido a que se absorben rápidamente y producen una elevación brusca de la glicemia. A este respecto, algunos autores (11) han comprobado que, en sujetos bien compensados, una cantidad no mayor del 5% en forma de sacarosa no provoca hiperglicemia, especialmente si la sacarosa va incorporada en alimentos que contienen proteí-

TABLA 3

RECOMENDACIONES CALORICAS Y DE SUSTANCIAS NUTRITIVAS PARA DIABETICOS INFANTOJUVENILES DE ESTADO NUTRICIONAL NORMAL, SEGUN EDAD

HOMBRES

Edad (años)	*Kcal día*	*H. de C. (g)*	*Proteínas (g)*	*Lípidos (g)*
1 - 2	1.200	150	45	45
2 - 3	1.410	180	53	55
3 - 4	1.560	200	60	60
4 - 5	1.690	210	65	70
5 - 6	1.810	230	70	70
6 - 7	1.900	235	70	75
7 - 8	1.990	250	75	80
8 - 9	2.070	260	80	80
9 - 10	2.150	270	80	85
10 - 11	2.200	280	80	85
11 - 12	2.250	280	85	90
12 - 13	2.400	290	85	90
13 - 14	2.350	295	90	90
14 - 15	2.510	310	95	100
15 - 16	2.670	330	100	105
16 - 17	2.800	360	105	110
17 - 18	2.860	360	110	110

TABLA 4

RECOMENDACIONES CALORICAS Y DE SUSTANCIAS NUTRITIVAS PARA DIABETICOS INFANTOJUVENILES DE ESTADO NUTRICIONAL NORMAL, SEGUN EDAD

MUJERES

Edad (años)	*Kcal día*	*H. de C. (g)*	*Proteínas (g)*	*Lípidos (g)*
1 - 2	1.140	140	45	45
2 - 3	1.310	165	50	50
3 - 4	1.440	180	55	60
4 - 5	1.540	195	60	60
5 - 6	1.630	205	60	65
6 - 7	1.700	210	65	70
7 - 8	1.770	220	70	70
8 - 9	1.830	230	70	75
9 - 10	1.880	240	70	75
10 - 11	1.920	240	75	75
11 - 12	1.950	250	75	75
12 - 13	1.980	250	75	80
13 - 14	2.010	250	75	80
14 - 15	2.065	260	80	80
15 - 16	2.095	260	80	80
16 - 17	2.110	265	80	85
17 - 18	2.115	265	80	85

nas y lípidos, hecho que también fue confirmado por nosotros (12). En la práctica, resulta propicio utilizar esta posibilidad en una fiesta o como colación previa a una actividad deportiva. Esta medida debe ser muy bien explicada al paciente para no confundirlo y evitar el uso indiscriminado de azúcar.

Proteínas. Representan entre el 12 y 15% de las calorías. No es recomendable el uso de mayores proporciones debido a que por neoglucogénesis, promueven la formación de glucosa. Además, según estudios recientes, se ha observado que la sobrecarga renal nitrogenada podría influir en el desarrollo de la nefropatía diabética. Por lo demás, este porcentaje de proteínas cubre los requerimientos de este grupo etario.

Se debe proporcionar proteínas de alto valor biológico, por su contenido en aminoácidos esenciales, presentes en alimentos tales como leche, yoghurt, queso, carne, pescado y huevos. En sujetos que no tienen acceso a estos alimentos resulta una buena mezcla proteica la combinación de leguminosas con cereales.

Lípidos. Corresponden al 30-35% de las calorías. Se debe recordar que los aceites vegetales aportan ácido linoleico, esencial para los organismos en crecimiento. Existe consenso que desde la niñez se deben tomar medidas dietéticas preventivas de las dislipidemias, por lo que es recomendable el consumo de alimentos magros y evitar las grasas saturadas, presentes en el queso mantecoso, mantequilla, carne de cerdo y cecinas.

Horario. En la distribución diaria de los nutrientes sólo se consideran los hidratos de carbono, que constituyen el factor que se debe controlar para prevenir tanto las hipoglicemias por ayuno, como las hiperglicemias post prandiales. La mayoría de los alimentos incluye los tres macronutrientes, por lo que al asignar las cuotas de hidratos de carbono, también se están prorrateando las proteínas y los lípidos.

La distribución de los hidratos de carbono depende del esquema insulínico indicado y se basa en las cuatro comidas principales, con cuotas isoglucídicas de 50 ó 60 g de hidratos de carbono y dos colaciones de 20 ó 30 g, a media mañana y en la noche antes de dormir. Cuotas mayores de 60 g provocan hiperglicemias post prandiales. Al pie de página se dan ejemplos de horario de alimentación e insulina.

Actividad física. Es fundamental aportar colaciones antes de realizar un deporte, con el fin de prevenir las hipoglicemias. La cuota que deben recibir depende de la intensidad y duración del ejercicio. Cuando la actividad no es competitiva, basta agregar 20-30 g de hidratos de carbono por hora. Contrariamente, en deportes de competencia, se utilizan cantidades mayores y, en muchos casos, es conveniente disminuir la dosis previa de insulina.

La mejor oportunidad para realizar el ejercicio es inmediatamente después de una comida, especialmente después del desayuno, debido a que los niveles de glucosa son más altos en ese momento. Para determinar la cantidad de hidratos de carbono en la colación, se debe considerar el nivel de glicemia pre y post ejercicio. Se recomienda, además, reforzar las comidas y colaciones del resto del día, debido a que el organismo necesita reemplazar el glicógeno

EJEMPLOS DE HORARIO DE ALIMENTACION E INSULINA

1. Una dosis de insulina matinal, horario de colegio 8 a 14 horas:

7.00	-	7.30	-	9.30 y 12.00	-	14.30	-	17.00	-	20.00	-	22.00
Insulina		Desayuno		Colaciones		Almuerzo		Once		Comida		Colación

2. Doble dosis de insulina, horario de colegio 8 a 14 horas:

7.00	-	7.30	-	9.30 y 12.00	-	14.30	-	16.30	-	19.00	-	19.30	-	22.00
Insulina		Desayuno		Colaciones		Almuerzo		Once		Insulina		Comida		Colación

3. Insulina cristalina cada 6 horas. Si bien este esquema se usa en situaciones especiales y en pacientes hospitalizados, es útil tenerlo presente. Se usan 4 cuotas iguales de 50 g de carbohidratos y colaciones en los intervalos.

6.00	-	6.30	-	12.00	-	12.30	-	18.00	-	18.30	-	24.00	-	0.30
Insulina		Desayuno		Insulina		Almuerzo		Insulina		Once		Insulina		Comida

utilizado durante el ejercicio. Se pueden producir hipoglicemias aún 24 horas después de realizada la actividad física (13).

La colación debe contener proteínas y grasas, las que por su lenta digestión y absorción contribuyen a una mayor cobertura. Igual medida se debe tomar con la colación de la noche. Los alimentos sugeridos son: leche, yoghurt o mezclas de fruta o pan con queso o huevos.

Consideraciones en niños y adolescentes. En los niños pequeños la alimentación es similar a la de los no diabéticos, excepto que se elimina la sacarosa de la mamadera y se utiliza como espesante un cereal que tampoco la contenga, como maicena o harina. La alimentación no láctea no requiere de cambios, siempre que se respete el horario. A esta edad, se debe eliminar de los hábitos alimentarios el consumo de caramelos, dulces y bebidas que no sean dietéticas.

En los escolares se deben hacer adaptaciones al horario de colegio y actividad deportiva. Es fundamental enseñar al niño a calcular su alimentación, de manera que sea capaz de desenvolverse en forma independiente (14). Inicialmente, se recomienda que lleve comida preparada de su casa y proporcionar a la madre algunas pautas que faciliten esta tarea.

En general, los adolescentes tienen malos hábitos alimentarios; consumen un exceso de calorías, hidratos de carbono y grasas, en forma de sandwiches y masas. Por otra parte, existe una proporción importante de obesidad en las mujeres, que las motiva a realizar ayunos prolongados o regímenes sofisticados, conductas que se contraponen marcadamente con el tratamiento y control de la diabetes. Es por eso que en este grupo la educación alimentaria cobra especial relevancia. Se debe incluir la selección de alimentos para fiestas y paseos.

TABLA 5

APORTE CALORICO SEGUN ACTIVIDAD FISICA Y ESTADO NUTRICIONAL

Kcal/kg peso aceptable/día

	Actividad física		
	Liviana	*Moderada*	*Intensa*
Obeso	20-25	30	35
Normal	30	35	40
Enflaquecido	35	40	45-50

DIETOTERAPIA DEL DMID ADULTO

Calorías. El cálculo calórico depende tanto del estado nutricional como de la actividad física del sujeto; no se relaciona con el grado de control metabólico. De acuerdo a los objetivos enunciados se pretende lograr un estado nutricional normal. El aporte de energía no cambia, excepto si el paciente modifica sustancialmente el peso y la actividad laboral o recreacional. En la Tabla 5 se indican las necesidades calóricas del adulto (15).

Según los organismos internacionales (16), la actividad liviana o menor incluye un 75% de la actividad en posición sentada o de pie y un 25% en movimiento, como es el caso de secretarias o estudiantes. La actividad moderada es aquélla en que se realiza un 25% en forma pasiva y un 75% de actividad ocupacional específica, como la que desarrollan jardineros, bailarines o ciclistas. La actividad intensa o mayor corresponde a la realización de faenas pesadas: mineros, canteros o entrenamiento físico intensivo.

Se debe ser muy cuidadoso al encasillar al paciente en una determinada actividad, para no sobreestimar las necesidades calóricas. Por lo general, los individuos que viven en zonas urbanas sólo tienen actividad liviana o moderada.

Hidratos de carbono. Aportan entre el 50 y 60% de las calorías totales de la dieta. La selección y distribución de los alimentos se realiza en igual forma que en el niño, tal como se mencionó anteriormente.

Proteínas. Corresponden al 12-15% de las calorías totales. El DMID adulto puede utilizar alimentos proteicos de origen vegetal, tales como leguminosas y cereales.

Lípidos. Este nutriente completa la cuota calórica, con una distribución de 1/3 en ácidos grasos saturados, 1/3 poliinsaturados y 1/3 de monoinsaturados. Howard (17), observó que en individuos diabéticos no insulinodependientes obesos, la sustitución de grasas saturadas por carbohidratos complejos, tiene efecto beneficioso en la disminución del colesterol LDL y mejora la tolerancia a la glucosa y la secreción insulínica, sin tener efectos adversos en el metabolismo de las lipoproteínas.

Otro autor, Hollenbeck (18), en una revisión sobre el tema, indica que más importante que la reducción de los lípidos totales, es el reemplazo de ácidos grasos saturados por poliinsaturados y la disminución del colesterol dietario, a objeto de obtener un efecto en la normalización del colesterol VLDL, sin que se produzca una reducción del colesterol HDL.

La Asociación Americana de Diabetes (19), recomienda incorporar los ácidos grasos monoinsaturados, como son los provenientes de la palta, aceituna, aceite de oliva, nueces y maní, los que desempeñarían un papel importante en la mantención de los niveles de colesterol HDL (20). El sólo hecho de controlar la glicemia en el diabético, se asocia a una disminución de las concentraciones de VLDL y LDL, y puede acompañarse de un aumento del colesterol HDL, en especial cuando se trata la obesidad (21).

En la selección de alimentos, se recomienda usar leche descremada, quesos y carnes magras. También se incluyen los pescados grasos: jurel, sardina, mero, salmón, que tienen un alto contenido en ácidos grasos omega-3, especialmente de eicosapentaenoico, con gran influencia en el control de los triglicéridos y agregación plaquetaria. Al eliminar las vísceras, consumir porciones regulares de mariscos y restringir las yemas de huevo a dos a la semana, se reduce la ingestión de colesterol a menos de 200 mg diarios (Anexo 1).

El empleo de margarinas vegetales y aceites de maíz, maravilla y pepa de uva, por su alto contenido en ácidos grasos omega-6, en especial el linoleico, favorecen la disminución de los niveles de colesterol sanguíneo. El aceite de soya posee además ácido linolénico que también es un ácido graso esencial. Los aceites deben utilizarse crudos y a temperatura ambiente, como agregado en el momento de servir los alimentos, y no fritos, debido a que se saturan los dobles enlaces de la molécula y pierden sus propiedades beneficiosas.

DIETOTERAPIA EN EL DMNID

En el diabético no insulinodependiente es primordial mantener o normalizar el estado nutricional. Recordemos que una alta proporción de estos pacientes son obesos, por lo que, en muchos casos, el sólo hecho de llevarlos a un peso normal contribuye a mejorar el grado de control metabólico y es posible mantenerlos con esta única medida terapéutica.

Los requerimientos calóricos dependen de la actividad física y estado nutricional del sujeto (ver Tabla 5); el porcentaje de cada sustancia nutritiva es semejante al anteriormente mencionado.

La distribución de los hidratos de carbono depende del esquema de medicamentos que tenga el paciente. Si usa drogas orales, basta con las cuatro comidas principales. Si usa insulina, se agregan colaciones según necesidad y de acuerdo con el esquema sugerido para diabéticos insulinodependientes.

Para evitar la cetosis de ayuno, la cuota diaria mínima de carbohidratos en un sujeto ambulatorio, corresponde a 150 g. Si es necesario, en el caso de enfermos hospitalizados y con fines terapéuticos, esta cantidad puede ser menor.

El aporte de vitaminas y minerales es adecuado en dietas normocalóricas. La situación es diferente en los pacientes obesos con dietas hipocalóricas por tiempo prolongado; en estos casos es necesario aportar un suplemento de hierro y vitaminas del complejo B.

DIETOTERAPIA EN EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo. Los requerimientos de energía y nutrientes son similares a los de la embarazada no diabética. Se calculan 30 a 35 calorías por kg de peso aceptable y se agregan 285 Kcal diarias desde el primer trimestre para mujeres que mantienen su actividad normal y 200 Kcal para quienes reducen su actividad durante el embarazo (9).

La distribución de las calorías se hace en igual forma que en la diabética no embarazada; el horario depende de la terapia insulínica. Debido a que en estos casos se requiere de un control metabólico óptimo, con frecuencia se usa el esquema de tres dosis de insulina cristalina antes del desayuno, almuerzo y comida, mezclada esta última con una insulina intermedia. En consecuencia, el aporte de carbohidratos en esas comidas debe ser de 50 a 60 g, con colaciones intermedias si es necesario. La cuota mínima de calorías e hidratos de carbono que se debe prescribir es de 1500 y 200 g, respectivamente, aunque la embarazada sea obesa mórbida. Esta cantidad mínima de carbohidratos evita el desarrollo de cetosis de ayuno, situación indeseable en la embarazada. Por otra parte, existe consenso en que el embarazo no es el mejor momento para reducir de peso.

A la cuota proteica que le corresponde según edad, sexo y peso aceptable, se agregan: en el primer trimestre 1,2 g/día, en el segundo 6,7 g/día y en el tercero 10,7 g/día de proteínas de alto valor biológico (9), cifra que debe ser corregida según digestibilidad y cómputo aminoacídico de la dieta.

La selección de alimentos se realiza en la forma ya explicada anteriormente.

La embarazada presenta mayores requerimientos de ácido fólico, calcio y hierro; este último siempre debe ser proporcionado en forma medicamentosa, ya que la dieta no es capaz de cubrir las necesidades de 30 - 60 mg diarios de hierro.

Lactancia. En este período también hay aumento de los requerimientos de energía y proteínas. Es así como se debe suplementar en 500 Kcal y 21 g de proteínas diarios (9), cifra corregida según digestibilidad. En este período las necesidades de hierro son semejantes a las de la mujer no embarazada, sin embargo, se aconseja seguir administrándolo por dos a tres meses después del parto, a fin de recuperar el hierro de los depósitos.

La distribución de los hidratos de carbono está relacionada con el esquema terapéutico.

DIETOTERAPIA EN CONDICIONES PATOLOGICAS ESPECIALES

El paciente diabético puede presentar, al igual que el no diabético, períodos agudos de diarrea, vómitos y anorexia. En el enfermo DMNID este cuadro no tiene un efecto tan deletéreo como en el DMID, el que puede caer en hipoglicemia o, por el contrario, en cetoacidosis. En estos casos, si el paciente puede tolerar una ingesta oral, debe recibir un mínimo de 150 g de carbohidratos para prevenir la cetosis de ayuno. En presencia de anorexia, se proporciona una dieta líquida a base de jugos de fruta, gelatinas y sopas, en un horario fraccionado. Si el sujeto está con alimentación mixta, oral y parenteral, debe considerarse los hidratos de carbono de la solución glucosada como parte de la cuota total del día.

En individuos con diarrea es necesario administrar un régimen blando sin residuos, adaptado a la prescripción de la diabetes.

En aquellos pacientes muy enflaquecidos o desnutridos, con patologías graves hipercatabólicas, se recomienda utilizar la fórmula de Harris-Benedict (22) para determinar el gasto energético basal y, posteriormente, ajustar los valores obtenidos de acuerdo a la actividad física y patología existente, como se observa al pie de la página

En lo que a actividad se refiere, los requerimientos energéticos basales deben multiplicarse por el coeficiente 1,2; 1,5 ó 2,0, si los sujetos están en reposo absoluto, relativo o en condiciones ambulatorias respectivamente.

Factor patológico modificador de gasto energético:

Desnutrido sin *stress*	0,7 - 1,0
Infección o trauma no complicado	1,0 - 1,2
Gran cirugía o infección grave	1,2 - 1,6
Gran quemado	1,6 - 2,0

En igual forma, el requerimiento de proteínas se debe ajustar a las pérdidas nitrogenadas y a las necesidades anabólicas del paciente.

La diabetes frecuentemente se asocia con otras enfermedades crónicas, tales como insuficiencia renal crónica y dislipidemias, las que se deben considerar en la prescripción dietética.

Insuficiencia renal

El objetivo de la dietoterapia en la insuficiencia renal es mantener un buen control metabólico y un estado nutricional aceptable y por otra parte, contribuir a evitar la retención nitrogenada. La disminución de la ingesta proteica debe estar de acuerdo al clearance de creatinina.

La restricción debe ser moderada (0,7 - 0,8 g/kg/día), para no desnutrir al paciente, a excepción del insuficiente renal en etapa urémica, en cuyo caso se recomienda 0,4 g/kg/día (23). Algunos autores han promovido el uso de proteínas vegetales, de soya, debido a que tiene ventajas en relación a las de origen animal. Se ha observado mejoría de la función renal comparable a la que se produce con la reducción de la cantidad total de proteínas. Estos cambios parecen ser mediados por modificaciones hormonales, de la secreción de glucagón y/o producción renal de prostaglandina (24).

FORMULA DE HARRIS-BENEDICT

Gasto Energético Basal x Actividad Física x Factor Patológico.

Gasto energético basal en el hombre:
66 + (13,7 x peso en kg) + (5 x talla en cm) - (6,8 x años de edad) = Kcal.

Gasto energético basal en la mujer:
655 + (9,6 x peso en kg) + (1,8 x talla en cm) - (4,7 x años de edad) = Kcal.

A los enfermos con síndrome nefrósico y sin insuficiencia renal, se les indica una dieta hiperproteica. Una situación semejante ocurre con los pacientes en diálisis crónica, los cuales debido a la pérdida de aminoácidos esenciales por la diálisis, requieren de un aporte proteico mayor a 1 g/kg/día; en estos casos, la mitad de esta cuota debe ser de alto valor biológico.

Asimismo, en estas circunstancias se deben considerar aportes o restricciones de agua y electrolitos, según balance.

Dislipidemias

Las hiperlipoproteinemias de mayor frecuencia en el diabético son la Tipo IV y, en las descompensaciones metabólicas severas, la Tipo V. En sujetos con hiperlipidemia, la Asociación Americana de Diabetes, recomienda reducir los lípidos a menos del 30% de las calorías totales, distribuidas de la siguiente manera: 10% de ácidos grasos saturados, 6 a 8% de poliinsaturados y el resto de monoinsaturados, con menos de 300 mg de colesterol (19). Este esquema es similar a la denominada Fase I de las recomendaciones de la American Heart Association (AHA).

En aquellos sujetos en que persisten las alteraciones del metabolismo lipídico, se requiere de una restricción aún mayor (Fase II de AHA): lípidos totales 25% de las calorías, 200 a 250 mg/día de colesterol y Fase III: 20% de las calorías en lípidos y 100 - 150 mg/día de colesterol.

Los sujetos con hipertrigliceridemia franca (niveles de 1000-2000 mg/dl), en los cuales existe riesgo de pancreatitis aguda, la ingesta de grasas debe ser inicialmente reducida a 10 - 20% del total de las calorías.

DIETOTERAPIA EN EL DIABETICO SENESCENTE

En estos pacientes se deben considerar, además, las patologías propias de su edad, tales como hiperlipidemias, hipertensión arterial y dificultad en la masticación por falta de piezas dentarias. En consecuencia, la dieta debe ser de consistencia blanda, hiposódica y con restricción de ácidos grasos saturados y colesterol (25).

FIBRA DIETARIA

Se entiende por fibra dietaria a las paredes celulares de los vegetales, lo que difiere del término fibra cruda, que corresponde a la fracción determinada por métodos químicos que destruyen una parte de la fibra dietaria. Dentro de esta última existen dos formas, soluble (pectina y goma guar) e insoluble (celulosa, hemicelulosa y lignina). Algunos autores han demostrado que la fibra dietaria soluble tendría efectos beneficiosos sobre el control metabólico de la diabetes, debido a que retarda la absorción de los carbohidratos. La fibra insoluble favorecería la disminución del colesterol sanguíneo. Una dieta con alto contenido de fibra dietaria, 20 a 30 g diarios (26), permite, por una parte, un aporte elevado de carbohidratos sin provocar hiperglicemias post prandiales y, por otra, proporciona un mayor volumen a la alimentación. La ADA recomienda 40 g de fibra dietaria al día (10).

Es conveniente incluir verduras crudas, leguminosas enteras y cereales integrales (pan, arroz y fideos). En el Anexo 2 aparece una lista de alimentos con alto contenido de fibra dietaria.

INDICE GLICEMICO DE LOS ALIMENTOS

Se denomina índice glicémico de los alimentos a la elevación de la glicemia que provocan distintos alimentos, según el contenido y tipo de carbohidratos, al ingerir porciones isoglucídicas, en relación a un valor de 100, asignado a la glucosa. Es decir, dos comidas que contienen igual cantidad de carbohidratos inducen diferentes niveles post prandiales de glicemia. El índice glicémico según Jenkins (27), es influido por diversos factores, tales como el contenido de fibra dietaria, grado de masticación, cocción y combinación de alimentos.

Por consiguiente, no sólo se debe considerar el valor absoluto de los hidratos de carbono de los alimentos, sino que también el efecto que ellos provocan sobre la glicemia. En el Anexo 3 aparece una Tabla del Indice Glicémico de los alimentos más comunes.

En relación a este aspecto no existe consenso, ya que algunos autores han observado sólo una disminución leve de la glicemia. Brand (28), informa de una disminución moderada de la hemoglobina glicosilada en pacientes que consumieron una dieta de bajo índice glicémico (que incluía leguminosas) en un período de 12 semanas; sin embargo, no encontró mejoría en otros parámetros tales como los niveles de insulina o el perfil lipídico.

Numerosos estudios confirman las marcadas diferencias de la respuesta metabólica en sujetos sanos y diabéticos. Nutall (29), destaca que la res-

puesta cuantitativa de la insulina a la absorción de varios nutrientes difiere considerablemente en pacientes diabéticos no insulinodependientes estables e inestables, comparados con individuos sanos. La explicación para estos hallazgos no está totalmente aclarada. Existen interacciones entre los diversos nutrientes ingeridos, lo que da como resultado una respuesta metabólica que no es igualmente predictiva como la de sus componentes individuales.

EDULCORANTES Y PRODUCTOS DIETETICOS

Entre los edulcorantes se encuentran dos grandes grupos: calóricos y no calóricos, los que se resumen en la Tabla 6.

Edulcorantes calóricos

Fructosa

Se trata de un monosacárido que se encuentra en forma natural en las frutas (2 - 6%) y en la miel (40%). Se absorbe lentamente en la porción alta del intestino delgado y los primeros pasos metabólicos son independientes de la insulina. Debido a estas características, algunos autores han observado una menor elevación de los niveles de glicemia después de ingerir fructosa como parte de una comida, en comparación con la sacarosa.

Se puede utilizar en la dieta del diabético en cantidades moderadas, considerando su aporte calórico de 4 Kcal/g. Por el contrario, la miel debe prohibirse porque además de fructosa contiene glucosa.

Sorbitol, Xilitol y Manitol

Son alcoholes con poder edulcorante y aportan 4 Kcal/g. Su consumo debe ser controlado. Su absorción es más lenta en comparación con la fructosa, lo que es un inconveniente, ya que si se consumen cantidades mayores de 30-40 g al día, pueden provocar diarrea osmótica (8). Son utilizados como edulcorantes en productos dietéticos, especialmente en las gomas de mascar, por su baja producción de caries dentarias. Debe considerarse que tanto la fructosa como los alcoholes recién citados, pierden su dulzor al calentarse.

Todos los edulcorantes calóricos están sometidos a investigaciones permanentes para determinar sus efectos a largo plazo.

TABLA 6

EDULCORANTES

Calóricos:	Fructosa	No calóricos:	Aspartame
	Sorbitol		Sacarina
	Xilitol		Ciclamato
	Manitol		

Edulcorantes no calóricos

Aspartame

No es una sustancia hidrocarbonada sino proteica. La molécula está formada por el ácido L-aspártico y L-fenilalanina; la presencia de este último aminoácido limita su uso en niños con fenilquetonuria. Es 200 veces más dulce que la sacarosa y aporta 4 Kcal/g; sin embargo, las cantidades que se utilizan son tan pequeñas, alrededor de 150 mg, que la cuota calórica es desestimable. No provoca efectos colaterales, y la ingesta diaria aceptada por la FDA es de 50 mg/kg/día (30). Pierde su poder edulcorante con el calor, por lo que no se utiliza en productos horneados. Otra ventaja es la posibilidad de usarlo en la embarazada, porque no atraviesa la placenta (31).

Sacarina

Es uno de los de mayor poder edulcorante (300 veces superior a la sacarosa). Durante muchos años se usó en productos dietéticos debido a su elevado dulzor, hasta que estudios experimentales sugirieron que en cierta cepa de ratas provocaba cáncer vesical al emplearse en dosis muy elevadas. Posteriormente se demostró que la sacarina no es carcinogénica en otros animales y tampoco en el ser humano; la frecuencia de cáncer vesical en diabéticos no difiere de la población general. Se recomienda utilizarla en cantidades de 500 mg/día en niños y 1000 mg/día en adultos (30), evitando su empleo exagerado en embarazadas, debido a que atraviesa la barrera placentaria (31).

Ciclamato

De alto poder edulcorante y sin el sabor metálico y amargo de la sacarina. Sin embargo, fue eliminado de la farmacopea en Estados Unidos y en otros países, debido a que favorece el desarrollo de tumores en monos.

La industria alimentaria generalmente combina edulcorantes calóricos con sacarina, con lo que se atenúa el sabor particular de esta última y se potencia su dulzor (32).

El uso de productos dietéticos, si bien no es indispensable, hace más agradable la vida al diabético, especialmente a los niños. En todo caso, deben utilizarse con moderación, en particular aquéllos que aportan calorías.

ALCOHOL

El alcohol está permitido en la dieta del diabético en cantidad moderada, considerando su aporte calórico de 7 calorías por gramo. No se debe consumir en ayunas ni en forma excesiva, porque puede provocar hipoglicemias graves por la inhibición de la neoglucogénesis hepática que produce la oxidación del etanol. Los licores dulces están proscritos y, en el caso de la cerveza, se debe considerar, además del alcohol, el aporte de un 8% de hidratos de carbono.

No es recomendable en los pacientes que usan Clorpropamida, por su efecto antabús símil y está contraindicado en los que presentan hipertrigliceridemia.

PASOS A SEGUIR PARA REALIZAR LA PRESCRIPCION DIETETICA DEL PACIENTE DIABETICO

1. Evaluación del estado nutricional y determinación de la actividad física.
2. Cálculo calórico.
3. Distribución de la molécula calórica en carbohidratos, proteínas y lípidos.
4. Distribución de los hidratos de carbono durante el día, según esquema terapéutico.
5. Selección de los alimentos.
6. Proporcionar ejemplos de menú.
7. Enseñar listas de intercambios.

Ejemplo: Paciente diabético adulto, talla 1,70 m, peso 65 kg, actividad moderada, con insulina lenta en una dosis matinal.

1. Estado nutricional: IMC 23 (normal).

2. Cálculo calórico: 35 x 65 = 2.275 Kcal (cuando el peso es normal, se puede usar el peso real).

3. H. de C.: 50% = 1.137 Kcal : 4 (Kcal/g) = 284 g.
   Proteínas: 15% = 341 Kcal : 4 (Kcal/g) = 85 g.
   Lípidos: 35% = 797 Kcal : 9 (Kcal/g) = 88 g.

Al aproximar las cifras, la prescripción es la siguiente:

285 - 85 - 80 = 2.200 Kcal

4. Los hidratos de carbono se distribuyen en el día según el esquema de medicamentos empleado. En este ejemplo, el paciente usa una dosis de insulina lenta matinal.

7.30 h	8.00 h	10.30 h	12.30 h	15.30 h	17.30 h	20.30 h	22.30 h
Insulina	Desayuno	Colación	Almuerzo	Colación	Once	Comida	Colación
H. de C.:	50 g	30 g	50 g	20 g	50 g	50 g	35 g

5. *Selección de los alimentos.* Es fundamental confeccionar una breve encuesta para determinar los hábitos alimentarios del paciente. Esta medida permite un mayor cumplimiento de la dieta. En el Anexo 4 aparece una breve descripción de los alimentos permitidos, con su aporte de hidratos de carbono y un ejemplo de minuta.

ANEXO 1

CONTENIDO DE COLESTEROL DE LOS ALIMENTOS (mg/100 g) (33)

Leche	32	Sesos	2400
Queso mantecoso	140	Criadillas	1740
Mantequilla	128	Corazón	150
Carne de ternera	100	Guatitas	300
Carnes magras	90	Pescados	70
Carnes grasas	100	Mariscos	150
Carne de cordero	130	Atún	70
Carne de cerdo	105	Pescada	30
Carne de vacuno	100	Corvina	38
Carne de pollo	90	Huevo entero	450
Hígado de vacuno	250	Manteca de cerdo	100
Riñones	410	Grasa de vacuno	90

ANEXO 2

CONTENIDO DE FIBRA DIETARIA DE ALGUNOS ALIMENTOS (g%) (34)

Harina blanca	3,15	Porotos	7,27
Harina integral	7,87	Porotos verdes	3,35
Salvado	44,00	Arvejas	7,85
Pan blanco	2,72	Manzanas c/cáscara	3,71
Pan integral	5,11	Manzanas s/cáscara	1,42
Brócoli	4,10	Plátano	1,75
Repollitos de Bruselas	4,86	Guindas	1,24
Coliflor	1,80	Uva	0,44
Lechuga	1,53	Duraznos	2,28
Cebolla	2,10	Peras c/cáscara	8,59
Zanahoria	3,70	Peras s/cáscara	2,44
Repollo	2,83	Ciruelas	1,52
Nabo	2,40	Frutillas	2,12
Papas	3,51	Maní	9,30
Tomates	1,40	Mantequilla de maní	7,55

ANEXO 3

INDICE GLICEMICO DE ALGUNOS ALIMENTOS (35)

Glucosa	100	Papas fritas	50-59
Papas	80-90	Fideos blancos	50-59
Miel	80-90	Porotos	40-49
Pan blanco	70-79	Manzanas	30-39
Arroz blanco	70-79	Lentejas	20-29
Arroz integral	60-69	Habas	20-29
Plátano	60-69	Porotos soya	10-19

ANEXO 4

SELECCION DE ALIMENTOS Y PORCIONES DE INTERCAMBIO

Productos lácteos. Cada una de las siguientes porciones aporta 6,4 g de proteínas, 10 g de hidratos de carbono y 0-5 g de lípidos:

una taza de leche (200 ml) — una taza de yoghurt dietético (200 ml)
una taza de yoghurt natural (200 ml) — dos cucharadas soperas de leche en polvo
Un trozo de queso (tamaño de una caja de fósforos) corresponde a 6,7 g de proteínas y 8,6 g de lípidos.
Una rebanada de quesillo (tres cm de grosor) contribuye con 6,5 g de proteínas.

Productos cárneos. Una porción de carne de vacuno del tamaño de la palma de la mano (100 g) aporta aproximadamente 20 g de proteínas y de 2 a 6 g de lípidos.
Una porción de 100 g de ave contiene 20 g de proteínas y 3 g de lípidos, equivale a media pechuga o a un trutro largo o corto.
Un trozo pequeño de pescado de 100 g tiene en su composición 20 g de proteínas y 1-4 g de lípidos.
Una rebanada de 30 g de jamón u otro fiambre semejante, aporta 6 g de proteínas y 7,5 g de lípidos.

Verduras con 2% de H. de C. consumir a voluntad): lechuga, achicoria, berros, apio, pencas, pepino, espinaca, espárragos, zapallitos italianos.
Verduras con 5% de H. de C. (porción abundante): zapallo, berenjenas, nabos, pimiento, coliflor, repollo, repollito de Bruselas, tomates, rabanitos, tallos, acelgas.
Verduras con 8-10% de H. de C. (media taza): betarragas, zanahoria, cebolla, porotos verdes.
Verduras con 12-15% de H. de C. (media taza): arvejas frescas, habas, alcachofas.
Verduras con 20% de H. de C. (consumo restringido): papas 2 unidades (tamaño de un huevo), choclo media taza o porotos granados media taza.

Frutas: Cada una de las siguientes porciones (parte comestible) aporta 15 g de H. de C.

una manzana pequeña o media grande	(100 g)	una naranja grande	(150 g)
una pera pequeña	(100 g)	un membrillo mediano	(150 g)
un durazno mediano o dos pequeños	(150 g)	tres ciruelas grandes	(150 g)
un pepino grande	(150 g)	dos tunas	(100 g)
quince cerezas	(100 g)	tres damascos grandes	(150 g)
una taza de frambuesas	(150 g)	una taza de frutilla	(250 g)
un trozo de melón escrito	(300 g)	un trozo de melón tuna	(150 g)
tres higos	(100 g)	tres brevas grandes	(150 g)
un trozo de sandía	(250 g)	media taza de chirimoya	(130 g)
media taza de piña natural	(130 g)	tres papayas chicas	(400 g)
doce a dieciocho granos de uva	(90 g)	tres huesillos grandes	(30 g)

Pan. Una de las siguientes porciones aporta 6,4 a 10 g de proteínas y 60 g de hidratos de carbono:
una marraqueta(100 g) dos hallullas especiales (100 g) seis rebanadas de pan de molde (120 g) doce galletas de agua (85 g)

Cereales y su composición.
una taza de arroz (cocido): 40 g de carbohidratos y 3,2 g de proteínas
una taza de fideos (cocido): 40 g de carbohidratos y 7,8 g de proteínas

Leguminosas (porotos, lentejas, garbanzos). Una taza ya preparada contribuye con 40 g de hidratos de carbono y 16 g de proteínas.

Aceites: Una cucharada de té de aceite o margarina contiene 5 g de lípidos.

Alimentos de consumo libre: té, café, yerba mate, condimentos, infusiones de yerbas, caldos, agua mineral, bebidas y jugos dietéticos sin azúcar, edulcorantes no calóricos y Aspartame.

Alcohol. Un vaso de 100 ml de las siguientes bebidas, contiene en alcohol: vino 10 g, whisky 40 g, cerveza 4 g. Esta última aporta, además, 8,8 g de carbohidratos.

Es importante que el paciente aprenda a utilizar listas de intercambio de alimentos. Al principio puede emplear una balanza, pero posteriormente se adaptará a las medidas caseras.

EJEMPLO DE MINUTA. 285 g de H. de C., 85 g de proteínas, 80 g de lípidos, 2200 calorías.

Desayuno (50 g de H. de C.): una taza de leche, té o café, sacarina. 70 g de pan (3/4 de marraqueta), margarina 1 cucharadita de té, queso 1 rebanada.

Colación 10.30 h (30 g de H. de C.): una taza de café con leche, sacarina y 4 galletas de agua.

Almuerzo (50 g de H. de C.): ensalada - cazuela de vacuno - fruta.

Ensalada: tomate 100 g, media cebolla, aceite 10 ml, sal y condimentos.

Cazuela: carne 80 g, una papa pequeña, un trozo de choclo, media zanahoria, una cucharada sopera de arroz, cebolla, sal, condimentos y aceite 10 ml.

Frutas: Un durazno grande o dos pequeños.

Colación 15.30 h (20 g de H. de C.): un plátano.

Onces (50 g de H. de C.): una taza de té o café con leche, sacarina, 3 rebanadas de pan de molde con palta.

Comida (50 g de H. de C.): sopa crema de espárragos, guiso de zapallitos italianos sin pan ni harina, con carne y media taza de arroz (en cocido), ensalada de lechuga, un trozo de melón calameño.

Colación 22.30 h (35 g de H. de C.): un yoghurt natural con fruta.

BIBLIOGRAFIA

1. Concha E, Zavala C: Alimentación en diabetes. Perspectivas y prioridades. En: Veit O, Zavala C. eds: Actualizaciones en Diabetes Mellitus. Santiago de Chile: Editorial Universitaria 1985; pp 53-69
2. Giraudo J: Diet in South America. En: Krall LP. ed: World Book of Diabetes in Practice. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1986; pp 69-71
3. Tanner J, Davies P: Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. J Pediatr 1985; 107: 317-29
4. Bray G: Obesity in America. En: Necesidades de Energía y Proteínas. Informe Técnico Nº 724. FAO/OMS/UNU 1985; pp 196
5. Durnin J, Womersley J: Body fat assessed from total body density and its estimation from skin-fold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16-72 years. Br J Nutr 1974; 32: 77-97
6. Maiza E, Carrasco E, Padilla R. y cols: Consideraciones generales sobre evaluación del estado nutricional. Bol Hosp S J de Dios 1984; 31: 24-31
7. Rosso P, Mardones E: Gráfica de incremento de peso para embarazadas. Ministerio de Salud, Chile 1986
8. Flood TM, Beverly NH, Coopen R, Marble A: Dietary management of diabetes. En: Marble A, Bradley R, Krall LP. y cols: eds: Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger 1985; pp 357-72
9. Energy and Protein Requirements: Report of a joint FAO/WHO/UNU Meeting. World Health Organization. Technical Report Series. Geneva: 1985
10. ADA Position Statement: Nutritional Recommendations and Principles for individuals with diabetes mellitus. Diabetes Care 1991; 14: 20-7
11. Peterson DB. y cols: Sucrose in the diet of diabetic patients. Just another carbohydrate? Diabetologia 1986; 29: 216-20
12. López G, Durruty P, Carrasco E, García de los Ríos M: Tolerancia a la fructosa y sacarosa en diabéticos no insulinodependientes. Rev Méd Chile 1986; 114: 411-8
13. Technical Review. Exercise and NIDDM. Diabetes Care 1991; 14: 52-6
14. Sondel S, Mac Donald M: The role of diet in managing diabetes in children. Primary Care 1983; 10: 595-616
15. Carrasco E: Dietoterapia y Educación en la diabetes mellitus. En: Olivares S, Soto D, Zacarías I. eds: Nutrición, Prevención de Riesgo y Tratamiento Dietético. Imprenta El Acuario pp 97-113
16. Valiente S, Olivares S, Harper L. y cols: Alimentación, nutrición y agricultura: un enfoque multidisciplinario para América Latina. Manual del Alumno. Santiago, Chile: Editorial Universidad 1986; pp 43-56
17. Howard BV, Abbott WGH, Swinburn B: Evaluation of metabolic effects of substitution of complex carbohydrates for satured fat in individuals with obesity and NIDDM. Diabetes Care 1991; 14: 786-95
18. Hollenbeck CB, Coulston AM: Effects of dietary carbohydrates and fat intake on glucose and lipoprotein metabolism in individuals with diabetes mellitus. Diabetes Care 1991; 14: 774-85
19. Consensus Statement: Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1991; 14: 69-75
20. Report of the National Cholesterol Education Program: Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch Intern Med 1988; 148: 36-69
21. Dunn FL: Treatment of lipid disorders in diabetes mellitus. Med Clin North Am 1988; 72: 1379-94
22. Maiza E, Carrasco E, Padilla R, Potín M, Parrochia E: Alimentación enteral. Bol Hosp S J de Dios 1984; 31: 109-20
23. Kark RM, Omaya JH: Nutrición, hipertensión y nefropatías. En: Goodhart RS, Shils ME. eds: La Nutrición en la Salud y la Enfermedad. Barcelona: Salvat Editores SA 1987; pp 923-65
24. Kontessis P, Jones Sh, Dodds R, Trevisan R. y cols; Renal, metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins. Kidney Int 1990; 38: 136-44
25. Matz R: Diabetes mellitus in the elderly. Hosp Pract 1986; 15: 195-218

26. Anderson JW, Gustafson NJ, Bryant CA, Tietyen-Clark J: Dietary fiber and diabetes: a comprehensive review and practical application. J Am Diet Assoc 1987; 87: 1189-97
27. Jenkins DJA, Jenkins AL: Dietary fiber and the glycemic response. Proc Soc Exp Biol Med 1985; 30: 85-7
28. Brand JC, Colagiuti S, Crossman S. y cols: Low-glycemic index foods improve long-term glycemic control in NIDDM. Diabetes Care 1991; 14: 95-101
29. Nutall F, Gannon M: Plasma glucose and insulin response to macronutrients in non-diabetic and NIDDM subjects. Diabetes Care 1991; 14: 824-38
30. ADA Position Statement: Use of non-caloric sweeteners. Diabetes Care 1991; 14: 28-9
31. American Diabetes Association: Use of non-caloric sweeteners. Diabetes Care 1987; 10: 526-529
32. Craddock M, Wittig E, Araya V, Carrasco E: Formulación, elaboración, evaluación de la calidad y preferencia de galletas para diabéticos. Rev Agro Quim Tecnol Aliment 1987; 27: 417-24
33. Pemberton C, Gastineau C: Mayo Clinic Diet Manual. Handbook of Dietary Practice. Barcelona: Editorial Medici SA 1984; pp 284-89
34. Anderson L, Dibble M, Turkki P, Mitchell H, Rynbergen H: Carbohydrates. En: Anderson L, Dibble M, Turkki P. y cols. eds: Nutrition in Health and Disease. 1982. Philadelphia: JB Lippincott & Co 1982; pp 19-33
35. García de los Ríos M: Dietary problems in South America: an overview. En: Krall LP. ed: World Book of Diabetes in Practice. Vol 3. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1988; pp 101-6

USO CLINICO DE LA INSULINA 12

Dra. ODETTE VEIT A.

Desde que en 1922 Banting y Best hicieran posible el uso terapéutico de la insulina, no ha existido un avance de igual trascendencia en el tratamiento de la diabetes. En los años transcurridos hasta la actualidad, diversos laboratorios han introducido modificaciones en sus técnicas de producción, purificación, concentración y otras que nos dan las alternativas de tratamiento con que hoy contamos. Las investigaciones de la última década nos permiten vislumbrar nuevas modalidades terapéuticas.

Recordemos que la insulina es un polipéptido de PM aproximado a 5.750, cuya configuración fue reconocida por Sanger en 1955 (1, 2). Está formado por 2 cadenas peptídicas: la cadena A con 21 aminoácidos y la B con 30 aminoácidos, unidas entre sí por dos puentes disulfuros; un tercer puente se extiende entre los aminoácidos 6 y 11 de la cadena A (Figura 1). La insulina se presenta como una estructura tridimensional; el monómero es la forma biológicamente activa; éste unido a otro forma un dímero, tres dímeros forman un hexámero, en cuyo centro se ubican dos átomos de zinc. El hexámero es la forma de almacenamiento de la insulina, tanto en la célula beta como en los preparados farmacológicos. En años recientes se han logrado resultados promisorios con el uso terapéutico de análogos de la insulina (monoméricos), producidos por ingeniería genética (3, 4, 5).

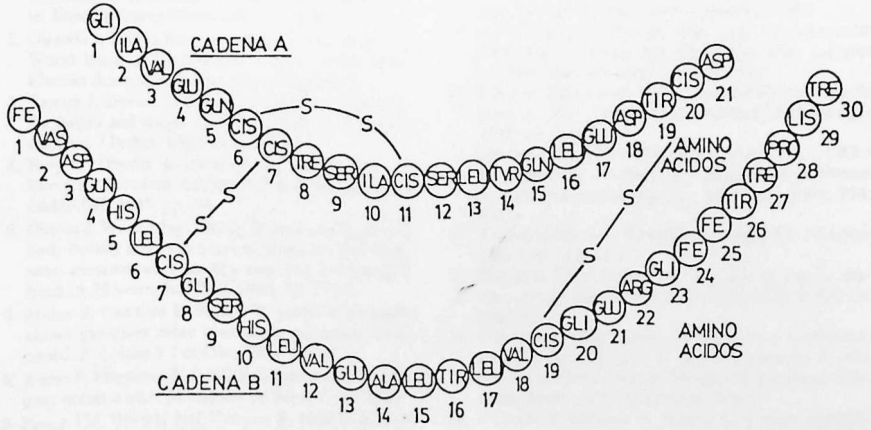


Figura 1. Fórmula estructural de la insulina humana.

GALENICA DE LOS PREPARADOS DE INSULINA

Al prescribir una terapia insulínica se deben considerar las alternativas que nos ofrecen las casas farmacéuticas productoras, basándose en los siguientes aspectos: a. Especie de origen; b. Pureza de los preparados; c. Tiempo de acción, y d. Concentración de los preparados insulínicos. Revisaremos cada uno de estos factores, por la implicación que tienen para el clínico, así como las insulinas humanas y los análogos de insulina.

A. ESPECIE DE ORIGEN

Hasta el último decenio, los preparados insulínicos eran producidos por extracción de páncreas bovino o porcino. La insulina representa aproximadamente el 2% del peso total del páncreas y de un

kilógramo de éste se obtiene 100 a 200 mg de insulina.

La insulina bovina se diferencia de la humana en dos aminoácidos de la cadena A y en el aminoácido terminal de la cadena B. La de cerdo difiere de la humana sólo en este último aminoácido (1, 2) (Tabla 1).

Si bien estas variaciones en la secuencia de aminoácidos son mínimas y no interfieren en la acción metabólica de la hormona, el organismo humano las reconoce como proteínas extrañas y produce anticuerpos antiinsulina, en general en baja concentración y con escasa significación clínica, pero cuya repercusión sobre la reserva endógena de insulina está en estudio. Los anticuerpos antiinsulina intervienen en la modificación de los tiempos de acción de los preparados, en relación a la formación de complejos insulina-anticuerpos antiinsulina, con liberación posterior de la hormona, producción de resistencia y diversos tipos de alergia. La insulina bovina, por tener tres aminoácidos diferentes, es más antigénica que la porcina para el diabético humano. Todos los pacientes tratados con insulina, aún los que reciben insulinas humanas, producen anticuerpos, preferentemente del tipo IgG, en tasas crecientes que tienden a estabilizarse al año de tratamiento. Al suspender la insulinoterapia, los anticuerpos pueden ser detectados hasta 1 a 2 años después de la última inyección. Como se explica más adelante, la producción de estos anticuerpos no sólo depende de la especie de origen, sino también de la purificación del preparado, del agregado de sustancias durante su elaboración, de los péptidos que se forman durante el almacenamiento o transporte y de factores propios del paciente (sexo, HLA, etc.) (6, 7).

La posibilidad de que la producción de insulina proveniente de especies animales fuera insuficiente para las crecientes demandas de la población diabética, así como la antigenicidad de estos preparados, llevaron a la búsqueda de métodos que permitieran contar con insulina humana para fines terapéuticos.

Es posible obtener insulina humana a partir de cuatro fuentes:

* a. *Extracción de páncreas de cadáveres humanos.* Es obvio que la cantidad así obtenida es absolutamente inadecuada para las necesidades terapéuticas.

TABLA 1
DIFERENCIAS AMINOACIDICAS EN INSULINAS DE DIVERSAS ESPECIES

	CADENA A		*CADENA B*
	Aminoácidos		
	Nº 8	*Nº 10*	*Aminoácido Nº 30*
Humana	Treonina	Isoleucina	Treonina
Porcina	Treonina	Isoleucina	Alanina
Bovina	Alanina	Valina	Alanina

* b. *Síntesis bioquímica,* que realizó Sieber por primera vez en 1974. Es de una técnica altamente compleja y de costo elevado.
* c. *Conversión semisintética* o "humanización" de la insulina porcina, mediante transpeptidación de alanina por treonina en el aminoácido terminal de la cadena B (ver Figura 1). Se trata de un procedimiento complejo en que se usa una tripsina porcina como catalizador; en la manipulación, la proinsulina y otros compuestos peptídicos presentes son igualmente transaminados. La purificación posterior los elimina junto a los remanentes de insulina porcina. La insulina así obtenida tiene actividad biológica completa y actualmente es producida y comercializada por distintos laboratorios (1, 2, 8).
* d. *Insulina biosintética de origen bacteriano,* técnica que ha constituido un hito en la historia de la medicina. En 1979 se logró la producción de insulina biosintética humana mediante la introducción del código genético humano de insulina (plasmidio) en el DNA de bacilo *Coli.* Se sintetizaron químicamente las secuencias de DNA de las cadenas A y B de insulina humana, las que se insertaron por separado en el cromosoma de la bacteria. La multiplicación de los bacilos que contienen el plasmidio lleva a la producción de las cadenas A y B en el citoplasma, las que son extraídas de la célula bacteriana con cianuro de bromo y posteriormente, una vez fuera de la bacteria, se unen por oxidación y sulfuración para formar la molécula completa de insulina activa. Métodos alternativos, siempre con la ayuda de la ingeniería genética, han sido la producción de insulina en la levadura *Saccharomyces cerviciae* y de proinsulina humana en el bacilo *Coli,* la que es separada en péptido C e insulina, con propiedades fisicoquímicas y biológicas semejantes a la insulina humana (9). Desde el punto de vista clínico, las insulinas humanas producidas por transpeptidación y por bioingeniería tienen iguales características. Todas ellas se producen altamente purificadas y su ab-

TABLA 2

CLASIFICACION DE LAS INSULINAS SEGUN SU PURIFICACION

Nombre	Técnica	Contenido de proinsulina (ppm)
Convencionales	Cristalización o recristalización	200 a 3000
Monopico (purificadas)	Cristalización + cromatografía	> 50
Altamente purificadas	Cristalización + doble cromatografía o Filtración en gel + cromatografía	> 10 M.C. Novo R.I. Nordisk S.P. Lilly

sorción es algo más rápida que las bovinas y porcinas del mismo tipo y pureza. En estudios prospectivos se ha demostrado que su uso produce anticuerpos antiinsulina en tasas semejantes a las de origen porcino de igual pureza (10).

B. PUREZA DE LOS PREPARADOS

La insulina es prácticamente la única proteína que se utiliza farmacológicamente por vía subcutánea discontinua y por períodos prolongados de tiempo. Los preparados de insulina han sido notablemente bien tolerados por la mayoría de los diabéticos (6, 11).

La capacidad antigénica de la insulina no sólo guarda relación con la especie de origen, sino muy especialmente con la presencia de otras proteínas de origen pancreático que contaminan a la insulina en el proceso de extracción: glucagón, polipéptidos pancreáticos, somatostatina y proinsulina, entre otros. La proinsulina es la que induce mayor antigenicidad debido a que la composición aminoacídica del péptido C es muy heterogénea en las diversas especies. Generalmente, la pureza de la insulina se expresa por la concentración en partes por millón (ppm) de proinsulina presente en la mezcla. Además, contribuyen a la antigenicidad los compuestos de degradación de la propia insulina, producidos durante la elaboración y posterior almacenamiento (deaminación, dimerización) y, por último, también

TABLA 3

EFECTOS CLINICOS SECUNDARIOS A LA PRODUCCION DE ANTICUERPOS ANTIINSULINA

- Alergia a la insulina
- Lipodistrofias en los sitios de inyección
- Resistencia a la insulina
- Efectos en el control metabólico
- Hipoglicemia
- Pasaje transplacentario

influyen las sustancias que son agregadas en su manufactura, ya sea para su preservación, modificación de acción, etc. (2, 7).

Hasta la década de 1970, las insulinas eran preparadas por cristalización o doble cristalización, en presencia de zinc. Los trabajos de Shilchtkrull y otros, con filtración en gel y cromatografía, demuestran que estas insulinas cristalizadas, denominadas hoy convencionales o impuras, contienen cantidades apreciables de los compuestos proteicos mencionados, los que son responsables en gran parte de la mayor antigenicidad de este tipo de insulinas (1, 2, 8).

Según la tecnología utilizada y el grado de pureza logrado, las insulinas farmacológicas se clasifican actualmente en: convencionales o impuras, purificadas o monopicos y altamente purificadas. Estas últimas vienen rotuladas con siglas según el laboratorio que las produce (Tabla 2).

Además, hay que considerar que en la tasa de anticuerpos inducida por un preparado influye la respuesta inmunológica individual, la que es variable y depende de factores tan diferentes como el sexo, la edad, el estado metabólico y el genotipo del paciente. Así, la formación de anticuerpos es más precoz e intensa en el niño y es menor en el diabético crónicamente hiperglicémico. Por otra parte, los sujetos que poseen el antígeno HLA DR7 y B15 son más formadores de anticuerpos, intermedios los sujetos HLA DR4 y significativamente menos productores los portadores de HLA B8 y DR3. En la Tabla 3 se anota la importancia clínica de los anticuerpos antiinsulina (6, 11).

Con la introducción de los preparados insulínicos altamente purificados, la frecuencia de reacciones alérgicas a la insulina, secundarias a anticuerpos IgE, ha disminuido considerablemente, aunque sin desaparecer del todo. Estas reacciones pueden ser locales agudas: eritema y prurito en los sitios de

TABLA 4

INDICACIONES CLINICAS DE LAS INSULINAS ALTAMENTE PURIFICADAS

Indicaciones absolutas

- Alergia a la insulina
- Resistencia insulínica debida a anticuerpos antiinsulina
- Lipodistrofias insulínicas graves

Indicaciones relativas y recomendables, si son factibles

- Terapia insulínica transitoria
- Iniciación de terapia insulínica
- Embarazo

inyección; generalizadas agudas: urticarias de diversa magnitud y *shock* anafiláctico; y locales tardías: lipodistrofias. La resistencia a la insulina que se relaciona con los anticuerpos IgG es también actualmente menos frecuente.

En la Tabla 4 se consignan las indicaciones de empleo de las insulinas altamente purificadas (12).

En general, al pasar a un paciente de una insulina menos purificada a una más purificada, es necesario reducir la primera dosis en un 5 a 10% y observar la respuesta.

Debe mencionarse que, si bien los anticuerpos antiinsulina han sido considerados como "el villano invitado", en ocasiones pueden ser beneficiosos, ya que forman complejos reversibles con la insulina, prolongando su tiempo de acción. En algunos casos, especialmente en los DMID de larga data, este efecto amortiguador permite estabilizar mejor la glicemia. En sujetos con altas tasas de anticuerpos que presentan hipoglicemias, éstas tardan más en recuperarse en forma espontánea y la hiperglicemia de rebote es menos significativa; la suspensión de la terapia insulínica por cualquier causa, provoca una hiperglicemia de desarrollo más lento (11, 13, 14).

C. TIEMPO DE ACCION

En 1926, Abel obtuvo la primera insulina comercial en forma de una solución ácida de cristales de insulina en presencia de zinc. La acidez fue necesaria para solubilizar las proteínas contaminantes e impedir la degradación del preparado. Esta insulina posteriormente se purificó y se llevó a pH neutro, con menor reacción en el sitio de inyección; es la que se usa hoy con diversos sinónimos en nuestro medio: insulina de acción "rápida" por su efecto intenso y breve, "cristalina" por ser una solución de cristales de aspecto transparente como el agua, y "neutra" por su pH (1, 2, 9).

TABLA 5

TIEMPOS DE ACCION DE LAS DIFERENTES INSULINAS

	Acción por vía subcutánea en horas		
	Inicial	*Máxima*	*Total*
Insulinas rápidas	1/2 - 1	2 - 4	5 - 8
Insulinas intermedias	1 - 2	6 - 12	18 - 24
Insulinas prolongadas	4 - 5	12 - 18	24 - 36

Su tiempo de acción es corto (Tabla 5); si se usa como terapia exclusiva, se requieren 3 a 4 inyecciones en las 24 horas. Se emplea también en forma continua en las bombas de infusión por vía subcutánea y excepcionalmente endovenosa. Es la única forma de insulina que puede inyectarse por vía e.v.

Con el fin de evitar las múltiples inyecciones diarias, desde un comienzo se buscó la forma de prolongar el efecto de la insulina. Con este objeto, se ensayaron sustancias tan diversas como la goma arábiga, lecitina, aceites y hormonas vasoconstrictoras, tales como la adrenalina y la vasopresina. En 1936 Hagedorn logró un preparado de acción prolongada al llevar la insulina a pH neutro y unirla a un péptido básico, como la protamina, histonas o globulinas. La protamina pareció ser la sustancia más apropiada y se usa hasta hoy en dos variedades de insulina; se trata de una proteína fuertemente básica con un PM de 4250, que se obtiene de espermios de truchas o salmones. Inicialmente fue considerada como no inmunogénica, pero en realidad tiene una inmunogenicidad baja. En forma excepcional se han descrito episodios alérgicos e incluso *shock* anafiláctico por la protamina en algunos sujetos con alergia al pescado (2). La insulina preparada por Hagedorn no era estable y se expendía en dos frascos separados; el enfermo debía hacer la mezcla en el momento de inyectarse. Poco después, Scott y Fisher obtuvieron el primer preparado estable, al agregarle zinc y lo denominaron insulina protamina zinc (PZI), con una acción prolongada de 30 a 36 horas. Fue ampliamente usada y sólo hace un año fue retirada de la farmacopea en EE.UU.

La PZI contenía un exceso de protamina, que modifica el tiempo de acción de la insulina rápida cuando se mezclan en una sola jeringa. Por ello, si era necesario administrar simultáneamente ambos tipos de insulina, debían inyectarse en jeringas separadas, lo que dificultaba su empleo. Diez años más tarde, los laboratorios Nordisk introdujeron una modificación a la PZI y denominaron al nuevo

preparado con la sigla NPH (Neutral Protamin Hagedorn), por su pH neutro, su contenido en protamina y como homenaje a Hagedorn. Este preparado también es conocido como insulina protafana, derivado de isofana, lo que indica que la proporción de insulina y protamina es semejante. Esta característica permite que se pueda mezclar en la misma jeringa con insulina de acción rápida y que cada una de ellas conserve su tiempo de acción. La insulina NPH es de acción intermedia (ver Tabla 5) y es ampliamente utilizada en la actualidad (2, 9).

En 1951, en los laboratorios Novo de Dinamarca, Hallas-Moller descubren que la acción de la insulina puede retardarse sin agregar proteínas extrañas, sino sólo incorporando zinc en presencia de un tampón de acetato (80 µg de zinc por ml de insulina 40 U). Se obtienen así complejos de suspensión de insulina zinc relativamente insolubles a pH fisiológico. Al variar y ajustar el pH cuidadosamente se producen dos formas físicas: cristalina y amorfa. La forma cristalina, denominada "ultralenta", es de acción más prolongada (24 a 36 horas) y se prepara con páncreas bovino; la modalidad amorfa, "semilenta", es de absorción más rápida, de acción más corta y de origen porcino. La mezcla de 70% de ultralenta y 30% de semilenta es la llamada insulina"lenta", de acción intermedia (ver Tabla 5). Posteriormente se ha preparado insulina lenta sólo de origen bovino, de empleo muy restringido y también exclusivamente humana (Insulina Monotard Novo).

En resumen, tomando en cuenta estas modificaciones galénicas, las insulinas pueden clasificarse, según sus períodos de acción, en insulinas de acción rápida, intermedia y prolongada (1, 2, 9) (Tabla 5).

TABLA 6

INSULINAS ACTUALMENTE DISPONIBLES EN CHILE. 1992

Tipo	*Concentración*	*Origen*
Insulinas convencionales		
Lenta	100 U x ml	Porcina-bovina
Actrapid	100 U x ml	Porcina
NPH Retardada	100 U x ml	Porcina
Insulinas humanas (HM GE)		
Actrapid	100 U x ml	Bioingeniería
Monotard	100 U x ml	Bioingeniería
Insulatard	100 U x ml	Bioingeniería
Penfill HM GE Actrapid	100 U x ml	Bioingeniería
Penfill HM GE Insulatard	100 U x ml	Bioingeniería

En los últimos años, en Europa y EE.UU., se han comercializado mezclas, ya preparadas, de insulinas neutras rápidas con insulinas intermedias NPH. Estas mezclas, conocidas también con el nombre de "insulinas bifásicas", vienen en concentraciones diversas (10 ó 30% de insulina rápida, con 90 ó 70% de NPH, respectivamente). No han contado con una amplia aceptación y no están en venta en nuestro medio.

D. CONCENTRACION DE LOS PREPARADOS INSULINICOS

La concentración de los preparados y el estándar de referencia han cambiado a través de los años. El estándar internacional de referencia actual, el cuarto en orden cronológico (1958), establece que 1 mg de insulina corresponde a 24 U.

La primera preparación de insulina contenía 1 U/ml, concentración que fue aumentando con el avance tecnológico. Las concentraciones más utilizadas en los últimos 40 años ha sido las de 40 y 80 U/ml. Para evitar errores de administración y simplificar su uso, en 1983 la American Diabetes Association introdujo la insulina de 100 U/ml, y recomendó que se usara universalmente como concentración única. Simultáneamente se cambió el tipo de jeringas; en el último tiempo han aparecido en el comercio, además de las jeringas de 1 ml, otras de menor volumen (0,5 y 0,3 ml), para una mayor exactitud en la medición de dosis bajas.

La insulina de 100 U/ml ha reemplazado por ley a las insulinas de 40 y 80 U/ml en EE.UU., Gran Bretaña, Canadá, Australia, etc. y ha sido introducida en Chile en los últimos años; es la única concentración disponible en la actualidad.

INSULINAS HUMANAS

La introducción de las insulinas humanas a la farmacopea, obtenidas por bioingeniería, ha abierto un nuevo campo en el tratamiento de los diabéticos insulinorrequirentes. Su estructura química idéntica a la humana y el hecho de que todos los preparados comerciales sean altamente purificados, la hacen en teoría, la insulina de elección en el tratamiento de la diabetes. En la Tabla 6 aparecen las insulinas comercializadas en Chile en 1992.

Al comparar en forma prospectiva las insulinas humanas con las porcinas de igual tipo y pureza, se ha comprobado que producen tasas similares de anticuerpos, los que son atribuidos a los aditivos necesarios para su elaboración y estabilización (1, 2, 9). Sus curvas de acción son ligeramente más precoces y su actividad biológica levemente más corta (15).

En los últimos años, algunas publicaciones en relación al uso de insulinas humanas, especialmente suizas e inglesas, dan cuenta de un aumento de la incidencia de episodios de hipoglicemias que pasan inadvertidos para el paciente, presentando sólo síntomas neuropléjicos (15, 16, 17). Estudios prospectivos muy recientes, en que se analiza su real significación, informan resultados controvertidos (18, 19, 20, 21).

ANALOGOS DE INSULINA

La concentración fisiológica de la insulina en el plasma es ≤ 0,1 nM, lo que favorece su circulación como monómero. A concentraciones mayores, la insulina se dimeriza (asociación de dos moléculas de insulina por un enlace no covalente); en solución neutra y en presencia de zinc, tres dímeros se unen para formar un hexámero (3, 4). Esta autoasociación de la insulina ocurre normalmente en la célula beta, facilitando su almacenamiento (15, 22, 23). La forma predominante en el plasma es el monómero, y como tal ejerce su acción en el receptor de la célula efectora.

En los preparados farmacológicos, la insulina se encuentra en concentraciones mucho más altas (0,6 mM, en la insulina de 100 unidades por ml), lo que favorece la formación de hexámeros. En las insulinas neutras de acción rápida, hay una mezcla equilibrada de monómeros, dímeros, tetrámeros y hexámeros, que es el tipo predominante. Además, la insulina se puede agregar, formando cristales de diversas características; el más importante es el rombohedro, que está compuesto por múltiples unidades de hexámeros (2, 9).

Una vez inyectada en el tejido subcutáneo, la insulina demora un tiempo en llegar a la circulación general a través de la pared capilar. Estudios experimentales muy recientes han demostrado que este lapso de demora se relaciona con el tiempo requerido para diluir *in situ* el preparado inyectado. La dilución facilita la disociación del hexámero en dímeros y monómeros que, por su menor tamaño, atraviesan más fácilmente la membrana capilar. Hay duda, hoy en día, si es posible el pasaje directo del hexámero al plasma (9, 22, 23).

El otro factor, muy importante en el pasaje de la insulina subcutánea al plasma, es la cuantía del flujo capilar.

La ingeniería genética, por sustitución de aminoácidos en las cadenas, ha permitido producir formas de insulina que interfieren con la producción de dímeros y hexámeros, pero que mantienen su actividad biológica (25, 26). Estas insulinas biosintéticas, conocidas con el nombre de "análogos de la insulina", al no tener que disociarse, inyectadas por vía subcutánea, llegan al plasma en un tiempo menor que las insulinas llamadas rápidas y tienen un período de acción más corto.

El control adecuado de la glicemia, en relación a la ingesta, es prácticamente imposible en la diabetes mellitus insulinodependiente con los preparados de insulina existentes hoy día en la farmacopea. Normalmente, la ingestión de alimentos produce un rápido incremento de la concentración plasmática de insulina, alcanzando su máximo en 30 a 60 minutos, para retornar a valores basales a las tres horas. La administración subcutánea de insulina de acción rápida 30 minutos antes de las comidas, produce un incremento mucho más lento de la insulina plasmática y se mantiene inapropiadamente alta por 3 a 5 horas.

El uso de análogos de insulina (monoméricos o diméricos), de absorción más rápida y acción más corta, imita mejor las fluctuaciones fisiológicas de la insulinemia en relación a la alimentación. En uso experimental por ahora, serán introducidos a la farmacopea en el futuro.

Igualmente, se está experimentando con análogos de hexámeros, de disociación muy lenta, que permitan mantener insulinemias basales estables en la DMID (9).

LA INYECCION DE INSULINA

La técnica de administración de insulina es factor decisivo en el éxito de la terapia. Los siguientes factores son importantes en la técnica de inyección: 1. Empleo del preparado prescrito; 2. Almacenamiento apropiado de la insulina; 3. Utilización de jeringas adecuadas; 4. Medición exacta de la dosis; 5. Sitio de la inyección y 6. Técnica para la mezcla de insulina en la jeringa.

La inyección de insulina puede ser tarea difícil, no exenta de riesgos en pacientes con escasa escolaridad, de regiones rurales y medios socioeconómi-

cos adversos, factores todos frecuentes en Latinoamérica. En ese contexto es preferible un esquema simple de insulinoterapia, que mantenga al paciente asintomático, aún al precio de un control metabólico menos satisfactorio.

Almacenamiento de la insulina

Los preparados de insulina deben mantenerse a temperaturas entre 4 y 8°C para que conserven su acción biológica por 30 meses. A temperatura ambiente la actividad disminuye en relación directa con el tiempo y temperatura a que han sido expuestos. A 25°C pierden alrededor de un 20% de actividad en 15 meses (2, 9).

Aunque parezca innecesario, es conveniente recalcar que la insulina no se debe emplear después de la fecha de vencimiento, ya que su actividad biológica sería incierta y decreciente, exponiendo al paciente a descompensaciones o hipoglicemias graves si se cambia a un preparado con fecha vigente.

Jeringas de insulina

Se deben emplear jeringas concordantes con la concentración del preparado prescrito. El uso de jeringas inadecuadas constituye un error grave.

Se expenden diversas marcas de jeringas de insulina, tanto de vidrio como desechables; si las condiciones lo permiten, son aconsejables estas últimas, especialmente la variedad con aguja fija, que permite llenarla sin burbujas y con menor espacio muerto.

Este tipo de jeringa se recomienda particularmente a los diabéticos que deben mezclar dos tipos de insulina en la misma jeringa.

Sitio de inyección y absorción

La absorción de la insulina subcutánea presenta variaciones difíciles de prever y que frecuentemente interfieren con el control metabólico de la diabetes. La biodisponibilidad de la insulina puede ser variable e impredecible por las diferencias de estructuras anatómicas y por las reacciones enzimáticas y fisicoquímicas que experimenta la insulina en el tejido subcutáneo. Recién se está comprendiendo el mecanismo que controla la absorción de la insulina desde el espacio extracelular a los capilares sanguíneos (ver Análogos de insulina). La hormona no se absorbe en forma significativa por vía linfática (5, 22).

La concentración plasmática posterior a una dosis de insulina varía de un enfermo a otro y aun en el mismo sujeto, debido a múltiples factores, no todos controlables (26, 27). Influye la profundidad y el sitio de la inyección; se logran niveles más altos y precoces a mayor profundidad y, en orden decreciente, si la inyección se efectúa en los brazos, abdomen, muslos y glúteos. Otro factor importante es el ejercicio del miembro inyectado; la concentración aumenta si se coloca en el brazo y se juega tenis. El aumento de la temperatura y el masaje local elevan la velocidad de absorción. También influye el volumen inyectado y la concentración; las insulinas menos concentradas (40 U/ml) se absorben más rápidamente que las más concentradas (100 U/ml) (Tabla 7).

Con el objeto de evitar estas variaciones y considerando que las insulinas altamente purificadas presentan escasa tendencia a producir lipodistrofia, es preferible no rotar diariamente los sitios de inyección de insulina, como se ha preconizado, sino

TABLA 7

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VELOCIDAD DE ABSORCION DE LA INSULINA

Relacionados con la insulina	*Diferencias en relación al sitio de la inyección*	*Modificación local en el sitio de la inyección*
Tipos de preparación:	Vía: subcutánea	Calor
– rápida	i.m.	Frío
– intermedia	e.v.	Masaje
– prolongada	Profundidad	Ejercicio
	Sitio anatómico:	
Dosis	- abdomen	
Concentración	- brazo	
Volumen	- muslo	
Especie	- glúteo	
	Presencia de lipodistrofia	

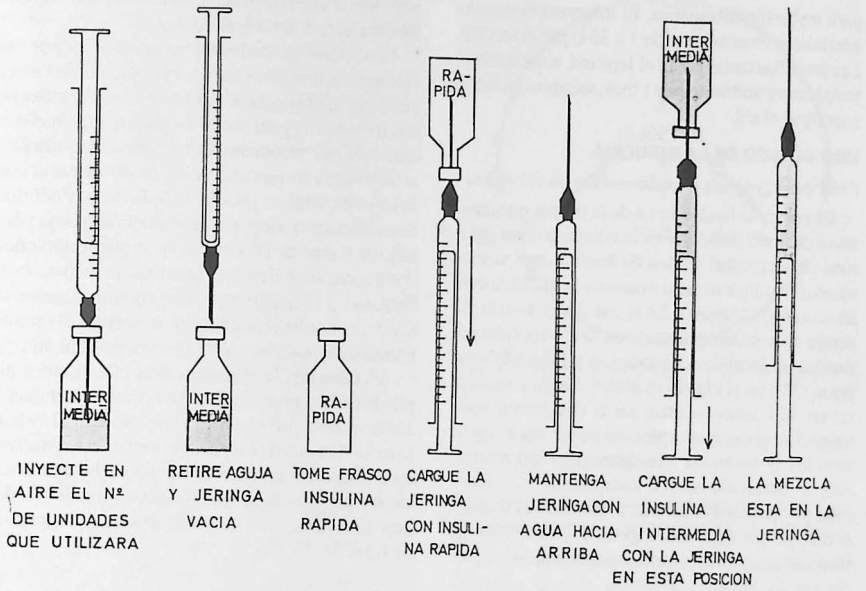


Figura 2. Técnica de mezcla de insulinas.

que mantener el mismo lugar durante algunas semanas (28).

Mezclas de insulina en una jeringa

Las mezclas de insulina de acción rápida e intermedia han suscitado gran interés en el último decenio. En los múltiples estudios publicados se concluye que las mezclas de insulinas de acción rápida y NPH son estables en la jeringa por algunas horas, sin pérdida de la biodisponibilidad de la insulina rápida, independientemente de la especie de origen de la insulina utilizada.

En cambio, en las mezclas de insulinas del tipo de las lentas (Monotard, Lenta, Ultralenta) con insulina rápida, esta última parece unirse a los cristales de zinc de las insulinas intermedias, modificándose su acción biológica, lo que se evita si la inyección se administra inmediatamente después de efectuar la mezcla. Al combinar insulina Actrapid HM. y Monotard HM. de 100 U/ml, ambos preparados son estables si no se sobrepasa la relación 6:14 (1, 2, 29, 30, 31).

Es indispensable que las mezclas de insulina se realicen con preparados de idéntica concentración, grado de pureza, especie de origen y, en lo posible, del mismo fabricante. La técnica de la mezcla puede observarse en la Figura 2.

Nuevos aparatos de inyección de insulina subcutánea

Inyectores a presión o "Jets". Son instrumentos que permiten la inyección percutánea de insulina por sistemas de compresión de aire, que elimina el empleo de la aguja. Sin embargo, su alto costo, la dificultad de manipulación, la irregularidad relativa de la dosis y el traumatismo local, hacen que su uso no sea por ahora aconsejable.

Insuject y Novopen. El laboratorio Novo-Nordisk ha diseñado un novedoso sistema de administración de insulina subcutánea que ha denominado, Insuject y Novopen. Introducidos en 1981 por Paton (32) y ampliamente aceptados por los enfermos, tienen por objeto facilitar el transporte de la insulina y su administración en diabéticos que requieren múltiples dosis diarias. El sistema consiste en ampollas o "cartridges" de insulina (2,5 ml de 100 U/ml Nordisk y 1,5 ml de 100 U/ml Novo), colocados en "lapiceros" y unidos a agujas intercambiables

para inyección subcutánea. El instrumento permite administrar exactamente de 1 a 36 U por inyección. Las ampollas incluidas en el lapicero, son estables a temperatura ambiente por 1 mes, siempre que no se expongan al sol.

USO CLINICO DE LA INSULINA

Principios generales fundamentales de la terapia

El principio fundamental de la terapia insulínica en el paciente diabético es la administración oportuna de la cantidad óptima de insulina, que asegure niveles fisiológicos para mantener la glicemia dentro de rangos normales. En el individuo sano, la glicemia es regulada dentro de un rango estrecho por niveles de insulina secretados en pulsos a la vena porta (33); en el hígado es metabolizada y retenida en un 50% antes de alcanzar la circulación sistémica. En términos simples, se puede decir que la insulina es secretada básicamente en dos secuencias: 1. Secreción basal o interprandial y 2. Secreción postprandial destinada a mantener la euglicemia en los períodos post ingesta (Figura 3). Con las técnicas actuales de insulinoterapia, rara vez es posible lograr en el diabético esta fina regulación metabólica propia del sujeto normal.

La insulina generalmente se administra por vía subcutánea, luego ingresa a la circulación sistémica antes que a la hepática; sus niveles circulantes no son fisiológicos y carece de los pulsos y de las fluctuaciones post prandiales. Con frecuencia la insulina se administra en una sola dosis; la insulinemia que se logra depende en gran parte de la dosis y del tipo de acción del preparado, al cual se adapta la cuantía y horario de la ingesta. De este modo, se puede decir que con nuestra terapia insulínica actual, la secuencia es "inversa" a la fisiológica: primero aumentamos el nivel de insulina plasmática y secundariamente tratamos de equilibrar la dieta a esa insulinemia.

Actualmente, la relación causa-efecto entre hiperglicemia y microangiopatía no merece dudas y existe unanimidad respecto a que es deseable mantener la glicemia de los pacientes en cifras semejantes o cercanas a las normales. Esto ha llevado a diversos métodos de terapia insulínica intensificada, aunque es controvertida su rigurosidad y agresividad (18, 34, 35, 36).

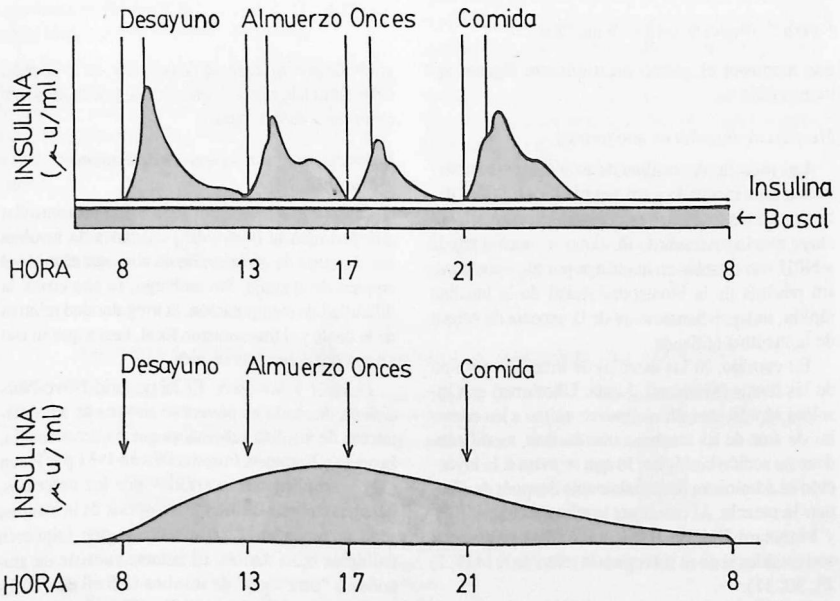


Figura 3. Gráfico comparativo de la insulina normal en el plasma en 24 h y la obtenida en un DMID después de una dosis única de insulina intermedia.

Es necesario enfatizar que la terapia insulínica no constituye un evento aislado en la vida del enfermo. El médico siempre debe considerar que la prescripción de insulina guarda una relación de equilibrio con la calidad, cantidad y oportunidad de la ingesta alimentaria, como así también con la actividad física del diabético. La modificación de una de estas variables (dieta, insulina, ejercicio) obliga al cambio inmediato de por lo menos una de las otras dos (Figura 4). Además, hay que tener presente que a lo largo de la vida, el enfermo se enfrenta a múltiples episodios de *stress* físicos o psíquicos que influyen en su glicemia y exigen adaptaciones de su terapia insulínica (37).

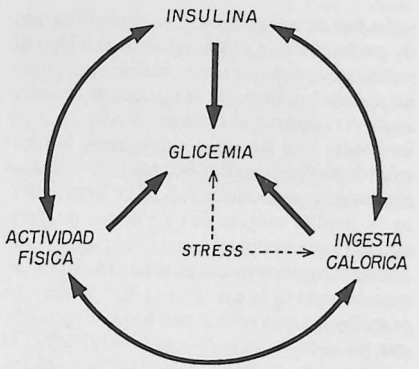


Figura 4. Factores que intervienen en la homeostasis de la glucosa.

Otro aspecto importante es que, aunque la edad, peso, sexo y dieta del enfermo sean similares, el requerimiento de insulina es absolutamente individual y variable, no sólo de un diabético a otro, sino que aun en el mismo sujeto.

La diabetes mellitus y en especial la DMID se diferencia de otras patologías en que el paciente, para lograr un control adecuado de su glicemia, debe tomar decisiones terapéuticas que, en otras enfermedades, son responsabilidad del médico, lo que hace indispensable educar y entrenar al individuo.

Al enfrentar la terapia insulínica, el médico debe considerar la modalidad clínica de la diabetes, su momento evolutivo y las variables fisiológicas y patológicas que interactúan para adecuar la terapia y mantener los niveles de glicemia en los rangos más fisiológicos posibles.

TRATAMIENTO INSULINICO DE LA DIABETES INSULINODEPENDIENTE (DMID)

Hoy se acepta que en la génesis de la DMID intervienen factores genéticos e inmunológicos desencadenados por procesos infecciosos o tóxicos, que se unen para dañar y destruir las células beta, produciendo el cuadro clínico característico de la DMID ya establecida. En ella podemos distinguir períodos o fases clínicas (Figura 5).

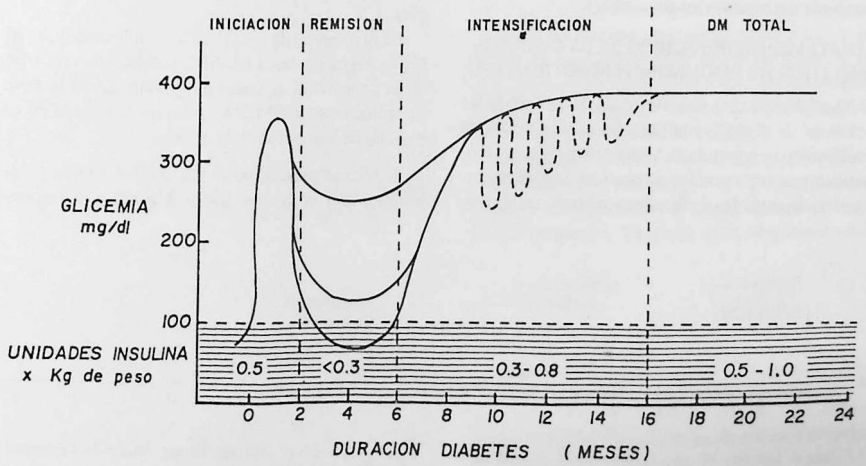


Figura 5. Relación aproximada entre período de la diabetes y dosis de insulina en DMID.

La *fase de iniciación*, de comienzo clínico agudo, con los síntomas y signos clásicos de la hiperglicemia, requiere tratamiento insulínico inmediato. En un número importante de sujetos este comienzo agudo es seguido de una fase de remisión, en la que las células beta recuperan parcialmente la capacidad de producir insulina. Esta remisión se traduce clínicamente por una reducción de los requerimientos de insulina exógena de cuantía variable, autolimitada y que en general dura de 2 a 6 meses. Posteriormente hay un deterioro progresivo de la producción de insulina, la que tiende a desaparecer, con exacerbación del trastorno metabólico e hiperglicemia nocturna, llamada *fase de intensificación*. El sujeto requiere de ahí en adelante insulina exógena en forma permanente para su sobrevivencia, *período de diabetes total*. Algunos enfermos, por factores no conocidos, mantienen a lo largo del tiempo cierta capacidad de secreción insulínica, por lo que su diabetes es más estable y fácil de controlar.

El tratamiento de la DMID debe adaptarse al período de evolución en que se encuentra el sujeto; los requerimientos de insulina varían en cada fase, como se observa en la Figura 5. En la adolescencia se incrementan transitoriamente debido a los cambios hormonales propios de este período (1,2 a 1,5 U/kg peso). Requerimientos muy superiores a los de la Figura 5, reflejan, en general, una ingesta calórica excesiva, a menudo asociada a obesidad. Ello exige que se revise tanto el régimen dietético como el tratamiento insulínico (37).

TRATAMIENTO INSULINICO DE LA DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE (DMNID)

La DMNID es la más frecuente de las variedades clínicas de diabetes mellitus. Su etiología no está aclarada y su herencia es heterogénea. Se caracteriza por presentar niveles de insulina endógena normales, disminuidos o elevados y no tiene las secuencias de las fases clínicas de la DMID. Alrededor d un 5 a 10% de los DMNID no responden a la dieta hipoglicemiantes orales y requieren de insulina pa tratar la hiperglicemia. La necesidad de insulina más frecuente en los que inician la enfermedad a tes de los 40 años de edad y en los sujetos de pes normal o enflaquecidos, pero las dosis requerida aunque pueden ser elevadas, son más constant que en la DMID.

ESQUEMAS CONVENCIONALES DE ADMINISTRACION DE INSULINA (31, 34, 35, 37-40).

1. *Insulina de acción intermedia en una dos diaria.* La forma más frecuente de iniciación de terapia insulínica, en ausencia de *stress*, es con i sulina de acción intermedia en una dosis diaria, i yectada 15 a 30 minutos antes del desayuno (Figu 6). La dosis inicial habitual en el adulto es de 12 a U(0,2-0,4 U/kg), que se incrementa diariamente 10 a 20%, mientras persistan hiperglicemias o gl cosurias significativas. El control de media tar (16 a 17 horas) es el que tiende a mejorar en prim lugar debido a que la acción máxima de la insuli intermedia se alcanza a las 6-12 horas de inyectad Aproximadamente el 20% de los diabéticos, llam dos reactores precoces, normalizan primero la g cemia de antes de almuerzo. Una vez que estos p rámetros tienden a mejorar, las modificaciones po teriores de las dosis se efectuarán cada dos a tr días.

En la mayoría de los DMNID insulinorrequire tes se logra un buen control metabólico con u dosis de insulina intermedia, igualmente en la fa de remisión de la DMID y en forma ocasional en período de iniciación de la misma.

2. *Mezcla de insulina de acción intermedia y r pida en una inyección diaria.* Un número impo

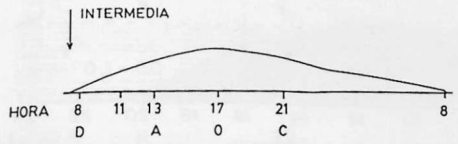


Figura 6. Insulina de acción intermedia en una dosis diaria.

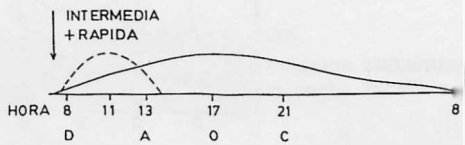


Figura 7. Mezcla de insulinas de acción rápida e interm dia en una dosis diaria.

tante de DMID, al usar insulina de acción intermedia, presenta hiperglicemia y glucosuria durante la mañana y normoglicemia en ayunas, durante las últimas horas de la tarde y en la noche. En estos sujetos el efecto inicial de la insulina intermedia es demasiado lento y no alcanza a cubrir los requerimientos matinales; en este caso, es necesario agregar insulina de acción rápida a la inyección de la mañana (Figura 7).

En la práctica, se reemplaza un 10 a 20% de la dosis de intermedia por insulina cristalina en la misma jeringa. Por ejemplo, si un paciente recibe 40 U de insulina intermedia, se inicia el tratamiento con una mezcla de 6 U de insulina rápida y 34 U intermedia, lo que totaliza las mismas 40 unidades.

3. *Dos dosis de insulina de acción intermedia con o sin adición de insulina de acción rápida.* Para lograr el control metabólico, una gran proporción de DMID en período de diabetes total y algunos en la fase de iniciación, requerirán de dos dosis de insulina intermedia al día, con o sin adición de insulina de acción rápida. El individuo que necesita de esta estrategia es el diabético que con la dosis única matinal presenta glicemia normal o baja en las tardes e hiperglicemia nocturna y en ayunas. Si en estas condiciones se aumenta la dosis de la mañana para mejorar su efecto en la noche, el paciente presentará hipoglicemia antes de almuerzo o en las primeras horas de la tarde (Figura 8 A y B).

En este esquema, las dosis de insulina se distribuyen en forma semejante al caso anterior. Inicialmente se disminuye la dosis de insulina intermedia de la mañana entre un 10 a 20%, cantidad que se inyecta antes de la comida de la noche. Esta última dosis se determina con la glicemia o glucosuria de ayunas. Algunos diabéticos logran una mejor regulación cuando la segunda dosis se coloca entre las 17 y 18 horas, horario poco aceptable para nuestras costumbres, por lo que la mayoría recibe esta inyección entre las 20 y 21 horas.

Habitualmente la dosis de la tarde llega a constituir el 20 - 30% de la cantidad total de insulina de las 24 horas, aunque algunos pacientes requieren un porcentaje mayor. No es recomendable que la dosis vespertina sea superior o igual a la de la mañana, por el peligro de hipoglicemia nocturna.

Los esquemas de doble dosis de insulina intermedia son de uso frecuente en los períodos de intensificación y de estado de la DMID y durante el embarazo.

Algunos médicos inician el tratamiento insulínico de la DMID con doble dosis desde el diagnóstico, con el argumento de lograr un óptimo control metabólico y una mejor adaptación psicológica en un sujeto que requerirá finalmente una segunda dosis. Personalmente, preferimos iniciar la terapia con una sola inyección e introducir una segunda dosis cuando sea necesario. No observamos rechazo por parte del enfermo a esta segunda inyección, porque tenemos la precaución de advertirle desde el inicio la eventual necesidad de este esquema.

ESQUEMAS NO CONVENCIONALES O INTENSIVOS DE TERAPIA CON INSULINA (31, 34, 37, 38, 41-43).

Esta modalidad terapéutica, anteriormente de uso ocasional, ha tenido auge desde que en 1977 se reconoció la dificultad de mantener en forma constante en la DMID niveles sanguíneos fisiológicos de glicemia e insulina. La medición de la hemoglobina glicosilada, como un medio de cuantificar el grado de control metabólico, la posibilidad de rápidas y múltiples determinaciones de glicemia diaria y los conocimientos logrados con el uso del páncreas artificial y las bombas de administración continua de insulina, han permitido implantar nuevas modalidades de administración de insulina.

La terapia insulínica intensificada está indicada en pacientes seleccionados, en los que el tratamiento convencional estricto no logra un control metabólico aceptable. También debe emplearse en la

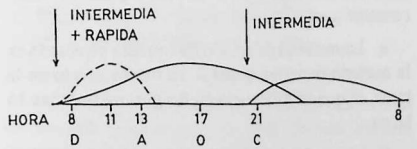


Figura 8. (A) Doble dosis de insulina de acción intermedia con insulina de acción rápida matinal.

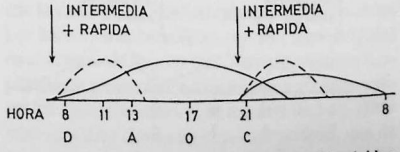


Figura 8. (B) Doble mezcla de insulina de acción rápida e intermedia.

diabética embarazada, en la cual la euglicemia es una condición imperativa.

La terapia intensiva sólo se podrá prescribir en pacientes motivados, inteligentes, emocionalmente estables, que cuentan con la posibilidad de realizar autocontrol (microglicemias) y que sean capaces de manejar algoritmos para modificar las dosis de insulina. Además, se requiere de un equipo médico capacitado para impartir educación y atención médica intensiva y al que el paciente pueda recurrir las 24 horas del día.

El objetivo de esta terapia es mantener en forma permanente valores de glicemia semejantes a los del individuo normal. El mayor riesgo de estos programas intensivos son los episodios de hipoglicemia graves, no reconocidos por el paciente. En la literatura se han publicado casos fatales de hipoglicemia, particularmente en relación al uso de bombas de infusión continua de insulina (44). Los diabéticos con neuropatía autonómica y con déficit de los mecanismos de regulación hormonal de la glicemia tienen contraindicación absoluta de este tipo de terapia, así como también los pacientes en que predominan los síntomas neuroglucopénicos de hipoglicemia. Los individuos con daño vascular cerebral o cardíaco están igualmente excluidos de esta modalidad terapéutica.

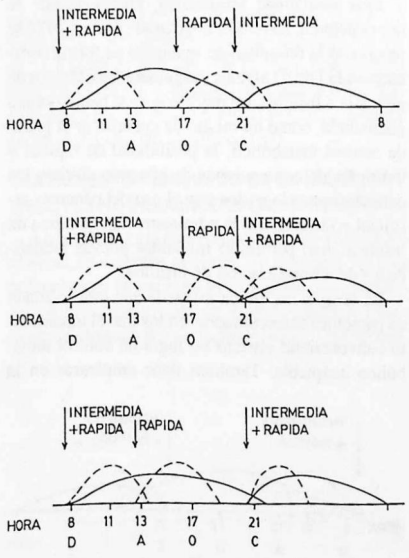


Figura 9. Esquemas de terapia insulínica intensiva convencional.

Los programas de tratamiento intensivo deben iniciarse con el enfermo hospitalizado. Es imperativo realizar en las primeras semanas el monitoreo glicémico continuo, 6 a 8 veces al día, pre y postprandial y entre las 02 y 04 A.M. Posteriormente se recomienda practicar 4 glicemias diarias. Las dosis de insulina se ajustan según el resultado de las glicemias y mediante algoritmos, métodos con los cuales el paciente debe familiarizarse. Es necesario readecuar los planes dietéticos según los horarios de la insulina, por lo que el enfermo debe comprender claramente la relación alimentación-insulina. Las cifras bajas de glicemia, cuando no corresponden a cambios alimentarios o de la actividad física, obligan a reducir las dosis de insulina. Un familiar responsable debe ser capaz de reconocer los síntomas de hipoglicemia, efectuar microglicemias y aplicar las medidas necesarias para esta emergencia.

El médico y el paciente deben tener presente que la glicemia de ayunas no siempre refleja los niveles nocturnos, ya que la glicemia al amanecer puede aumentar no sólo por disminución de los niveles circulantes de insulina a causa de aporte exógeno insuficiente, sino por hiperglicemia secundaria a hipoglicemia nocturna, no reconocida por el paciente (efecto Somogyi) y por variaciones del ritmo circadiano de la secreción de insulina (fenómeno de dawn). A continuación se hace referencia a las diversas modalidades de terapia insulínica intensiva actualmente en uso.

A. TERAPIA INSULINICA INTENSIVA CONVENCIONAL

Es el tratamiento intensificado con múltiples dosis de insulina por vía subcutánea, el que puede realizarse con diversos esquemas (34, 35, 37-43).

1. *Dos dosis de insulina intermedia con adición de insulina rápida.* En el manejo de estos esquemas (Figura 9), el paciente debe familiarizarse con los sistemas de algoritmos, teniendo presente básicamente que:

a. La insulina de acción intermedia inyectada en la mañana tiene, en general, su mayor efecto en la tarde, el que se evidencia en las glicemias de las 15 horas.

b. La insulina de acción intermedia inyectada a las 20-21 h, tiene su mayor efecto en la noche (2-4

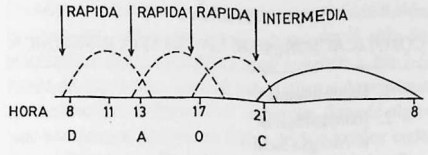


Figura 10. Triple dosis de insulina de acción rápida con una dosis de insulina de acción intermedia nocturna.

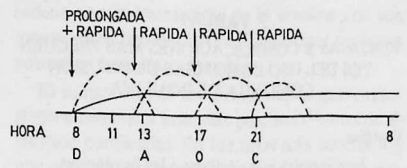


Figura 11. Cuatro dosis de insulina de acción rápida con una dosis de insulina de acción prolongada matinal.

AM) y su acción se controla con la glicemia de ayunas.

c. La insulina rápida tiene su mayor acción 2 a 3 horas después de inyectada o antes de la próxima comida.

Para el manejo de estos esquemas, remítase al Capítulo de Autocontrol.

2. *Tres o cuatro dosis de insulina rápida y una de intermedia en la noche.* Al usar este esquema (Figura 10), las glicemias de media mañana, después de almuerzo y antes de comida corresponden a los efectos de la insulina rápida. La insulina intermedia actúa durante la noche y su efecto se controla con la glicemia de ayunas. Las dosis de insulina se ajustan considerando estos hechos.

Actualmente este esquema se emplea con frecuencia en algunos diabéticos, en reemplazo de las bombas de infusión continua. Muchos diabetólogos lo usan de rutina en la diabética embarazada. Es muy útil en pacientes cuya actividad no les permite cumplir estrictamente el horario de las comidas. Los lapiceros de insulina (Novopen e Insuject) facilitan esta modalidad de terapia.

3. *Tres a cuatro dosis de insulina cristalina con una dosis de insulina prolongada en ayunas.* En este plan la dosis de insulina de acción prolongada provee un nivel de insulina basal y se ajusta con las glicemias de media noche y de ayunas. Las diferentes dosis de insulina de acción rápida se modifican según lo explicado en el esquema anterior (Figura 11).

B. TERAPIA INSULINICA INTENSIVA NO CONVENCIONAL (35, 41, 43).

1. *Aparatos de infusión continua de insulina*

En 1978, Pickup en Inglaterra adaptó una jeringa de infusión continua para inyectar insulina. En esta forma se logran niveles más fisiológicos de glicemia e insulinemia que los obtenidos con inyecciones subcutáneas intermitentes.

La indicación de estas bombas de infusión es excepcional y se limita a los diabéticos que no obtienen un control metabólico satisfactorio con los métodos convencionales intensivos. También están indicadas en el embarazo.

Los aparatos actualmente en uso constan básicamente de una jeringa, cuyo émbolo es accionado en forma automática por energía proveniente de baterías. La entrega de insulina se efectúa en forma continua o en pulsos programables. La jeringa va unida a un catéter plástico y a una aguja subcutánea que, en general, se inserta en la pared abdominal adherida con tela adhesiva. La bomba se usa en forma permanente y se fija con cintas a la cintura o a la región infraclavicular. Estos aparatos disponen de un mecanismo para proporcionar bolos adicionales de insulina, que el paciente se administra antes de las comidas al accionar un botón. De este modo, se imita las curvas normales de insulinemia, manteniendo un nivel basal de insulina que se incrementa antes de las comidas.

Los últimos modelos de bombas son de menor tamaño y peso, tienen protección contra golpes, son más sofisticados en la programación e incluyen dispositivos de seguridad y alarma para los casos en que ocurre discontinuidad de la inyección o cambios inadvertidos en la velocidad de infusión de la insulina.

La bomba de infusión no es un "páncreas artificial", como creen muchos pacientes.

Los usuarios requieren de una ingesta dietética medida y coordinada tanto con el ejercicio como con la cantidad de insulina entregada por la bomba. Los enfermos se benefician con una menor rigidez en el horario de las comidas. Es indispensable hospitalizar al paciente al iniciar su uso, pues para realizar los ajustes necesarios, se requiere de 5 a 6 glicemias capilares diarias en el primer período, una de las cuales debe efectuarse a las 2-3 A.M., con el fin de prevenir eventuales hipoglicemias nocturnas. Posteriormente se requiere un mínimo de 2 a 4 gli-

TABLA 8

VENTAJAS Y COMPLICACIONES MAS FRECUENTES DEL USO DE BOMBAS DE INFUSION CONTINUA DE INSULINA

Ventajas:

- Insulinemias más similares a las fisiológicas.
- Muy buen control metabólico.
- Horario de comidas más flexible.

Complicaciones:

Cutáneas:	Sensibilidad dérmica a los medios de fijación. Nódulos en los sitios de inyección. Infecciones.
Metabólicas:	Cetoacidosis diabética. Hipoglicemia. Muerte inesperada.

cemias diarias. En la Tabla 8 se resumen las principales ventajas y complicaciones del empleo de estos aparatos (41, 45, 46).

En forma ocasional, en situaciones especiales, se han utilizado las bombas conectadas a la vía endovenosa o intraperitoneal, lo que sería más fisiológico. Experimentalmente se están empleando bombas de infusión continua implantables, comandadas por un control electrónico externo manejado por el sujeto (41, 47).

En los últimos tres años, las publicaciones muestran un menor entusiasmo por esta forma de terapia con bombas, en relación a los esquemas intensificados de inyecciones múltiples de insulinas rápidas, que se usan con mayor frecuencia y son más aceptados por los pacientes.

PANCREAS ARTIFICIAL

Este aparato extracorpóreo, conocido como Biostator II en EE.UU., es producido por la Life Science Instrument Div. de los Laboratorios Miles y permite la normalización automática de la glicemia en el paciente diabético. Esencialmente consta de: a) Un sensor para la medición continua de la glicemia; b) Un sistema de computación que procesa los datos de las glicemias y sus variaciones; c) Un sistema automático de infusión de insulina o glucosa, comandado por los resultados de las glicemias. La muestra de sangre se extrae a través de un catéter de doble lumen intravenoso o arterial. Su difícil manejo y su gran tamaño, similar a un televisor mediano, junto con exigir la inmovilidad relativa del paciente y la extracción de 20 a 40 ml de sangre diaria, limitan su uso a períodos cortos de tiempo. Se utiliza en cirugía, durante el parto y, especialmente, en investigación diabetológica (41).

TABLA 9

COMPLICACIONES DE LA TERAPIA INSULINICA

1. Hipoglicemia
2. Inmunológicas
   a. Alergia local
   b. Alergia generalizada
   c. Lipodistrofia atrófica
   d. Lipodistrofia hipertrófica
   e. Resistencia a la insulina
3. Infección en el sitio de inyección
4. Otras: a. Edema insulínico
   b. Cambios de refracción del cristalino

COMPLICACIONES Y REACCIONES ADVERSAS DE LA TERAPIA INSULINICA

En la Tabla 9 se resumen las principales complicaciones de la terapia insulínica.

1. *Hipoglicemia*

Se trata sin duda de la más frecuente y temida de las complicaciones insulínicas. Entre sus principales causas se encuentran: errores en la administración; fallas en la relación insulina, dieta y ejercicio; dosis inapropiadas a los cambios del requerimiento y administración de drogas que modifican la homeostasis de la glucosa o que encubren los síntomas de hipoglicemia. Dada la importancia de este tema, se trata *in extenso* en un Capítulo aparte.

2. *Inmunológicas*

Estas complicaciones se relacionan, aunque no en forma exclusiva, con reacciones inmunológicas dependientes de los productos contaminantes o agregados durante la manufactura de los preparados comerciales de insulina. La frecuencia de este grupo de complicaciones ha disminuido en forma notable desde que se han incorporado las insulinas más purificadas al tratamiento de la diabetes; no obstante, aunque en forma excepcional, pueden presentarse en diabéticos recientes, incluso con insulina humana altamente purificada (6, 7, 11, 30).

a. *Alergia local.* Es la forma más frecuente de alergia. En general, no se produce en los primeros días de terapia, salvo que el sujeto haya recibido

insulina anteriormente. Se presenta como una lesión eritematosa, indurada y pruriginosa en el sitio de administración de insulina, que aparece a las 2-6 horas de inyectada, dura algunos días y desaparece gradualmente; el fenómeno se repite durante algunas semanas o meses, al cabo de los cuales cede espontáneamente. Es más común cuando la insulina se inyecta en forma muy superficial en relación al dermis. Excepcionalmente la reacción local adopta una modalidad necrótica con las características del fenómeno de Arthus.

b. *Alergia generalizada.* Esta, a diferencia de la forma local, es aguda y se presenta a los pocos minutos de la inyección. Varía en intensidad desde reacciones urticariales simples a *shock* anafiláctico; afortunadamente la frecuencia de este último es muy baja. Siempre existe el antecedente, a menudo olvidado, de la administración previa de insulina, habitualmente convencional. La reacción se desencadena por la interacción de la insulina con una inmunoglobulina del tipo IgE que estos pacientes poseen en tasas muy elevadas.

El tratamiento de las formas menos graves consiste en cambiar a insulinas porcinas o humanas altamente purificadas. En los tipos más severos hay que efectuar la desensibilización a la insulina, empleando de preferencia insulinas humanas altamente purificadas, o en su defecto, insulinas monopicos, según las disponibilidades locales y el valor económico de los preparados.

Si no hay emergencia, la desensibilización se inicia a las 24-48 h de la última inyección de insulina; en caso de urgencia, por descompensación severa, se puede proceder sin mayor demora. Debe efectuarse siempre con el enfermo hospitalizado. En EE.UU. se expenden preparados de los laboratorios Lilly con las diluciones listas para su uso. En nuestro medio deben prepararse las diluciones y

TABLA 10

ESQUEMA DE DESENSIBILIZACION A LA INSULINA

INSULINA DE ACCION RAPIDA, altamente purificada o humana: diluir en solución fisiológica 9 g/l, utilizar jeringa de insulina 1 ml (U/100).

	Insulina ml		*NaCl 9 g/l ml*		*Vol. Final ml*	*Insulina Concentración Final U/ml*
Mezcla A	0,10 ml de U 100	+	0,9 ml	=	1 ml	10,00
Mezcla B	0,10 ml mezcla A	+	0,9 ml	=	1 ml	1,00
Mezcla C	0,10 ml mezcla B	+	0,9 ml	=	1 ml	0,10
Mezcla D	0,10 ml mezcla C	+	0,9 ml	=	1 ml	0,01

PROCEDIMIENTO:

Mezcla	*Volumen a inyectar*	*Dosis en Unidades*	*Vía*
D	0,1 ml	1/1.000	Intradérmica
D	0,2 ml	1/500	Intradérmica
D	0,4 ml	1/250	Subcutánea
C	0,1 ml	1/100	Subcutánea
C	0,2 ml	1/50	Subcutánea
C	0,4 ml	1/25	Subcutánea
B	0,1 ml	1/10	Subcutánea
B	0,2 ml	1/5	Subcutánea
B	0,5 ml	1/2	Subcutánea
A	0,1 ml	1	Subcutánea
A	0,2 ml	2	Subcutánea
A	0,5 ml	5	Subcutánea

1. *Desensibilización lenta:* 5 dosis c/3 horas en 24 horas, al día siguiente, repetir la última dosis del día anterior.
2. *Desensibilización rápida:* 1 dosis cada 30 minutos.
3. *En caso de reacción alérgica local o general durante la desensibilización:* retroceder a 2 concentraciones inferiores.

proceder según el esquema que aparece en la Tabla 10 (30, 49).

Una vez completada la desensibilización se continúa por dos días con insulina de acción rápida, para pasar posteriormente a insulinas intermedias altamente purificadas del tipo de las lentas con el fin de evitar la protamina. En estos casos la insulinoterapia deberá continuar en forma permanente; si el estado metabólico del paciente no la exige, es preferible no interrumpirla e inyectar una dosis mínima de 2 a 4 U diarias.

c. *Lipodistrofia atrófica.* Es una complicación frecuente de la insulinoterapia, especialmente en niños y mujeres, que se manifiesta por desaparición de la grasa subcutánea en los sitios de inyección. Se atribuye a las impurezas de los preparados de insulina que desencadenan fenómenos inmunológicos locales; sin embargo, se ha descrito su aparición con insulinas altamente purificadas. No sólo constituyen un problema estético, sino que interfieren con la velocidad de absorción de la insulina inyectada en las zonas comprometidas.

Esta complicación se trata con insulinas altamente purificadas que se inyectan en la periferia de la lipodistrofia, continuando hacia la zona central. Generalmente se consigue la desaparición de esta alteración en semanas o meses gracias a la acción lipotrófica de la insulina (30, 48, 49).

d. *Lipodistrofia hipertrófica.* Esta variedad de lipodistrofia se presenta en forma de "tumores" en los sitios de inyecciones repetidas. Al comienzo sólo es hipertrofia del tejido graso, debido a la acción lipotrófica de la insulina. En las lesiones crónicas hay, además, un aumento del tejido fibroso y una disminución de la red vascular y de la sensibilidad local, razón por la cual los pacientes tienden a seguir utilizando el área afectada. La absorción de insulina en esa zona es irregular, lo que afecta el control de la diabetes. Para lograr su recuperación, no debe emplearse ese lugar y es necesario cambiar diariamente el sitio de la inyección en una distancia mínima de dos centímetros.

e. *Resistencia a la insulina.* Históricamente se consideraba que un enfermo era insulinorresistente cuando requería más de 200 U de insulina al día para controlar la hiperglicemia, en ausencia de *stress* (infeccioso, quirúrgico u otros). Actualmente se ha establecido como resistencia insulínica un requerimiento de la hormona superior a 2 U/kg/día (30, 48, 50).

Existen dos tipos de resistencia a la insulina, una relacionada con factores inmunológicos y la otra no inmune. Esta última corresponde, en general, a anormalidades del receptor: disminución del número de receptores (obesidad) y disfunción del receptor (acantosis nigricans, diabetes lipodistrófica). Se observa en algunas endocrinopatías (acromegalia e hipertiroidismo) y en síndromes genéticos complejos (ataxia telangiectásica, síndrome de Alström). Hay una forma excepcional de resistencia que se presenta sólo al inyectar la insulina por vía subcutánea, debido a degradación de la hormona en el tejido celular, y que no se desarrolla al hacerlo por vía intramuscular o endovenosa.

Normalmente los anticuerpos antiinsulina IgG aparecen a las dos semanas de iniciada la terapia insulínica en tasas crecientes que llegan a su máximo a los seis o nueve meses. Niveles mayores se producen con el empleo de insulinas de origen bovino que con las porcinas o humanas. La insulinoterapia intermitente provoca un acentuado aumento de estos anticuerpos.

En la resistencia insulínica inmunológica la producción de anticuerpos IgG es excesiva y sus títulos fluctúan por razones desconocidas. En estos casos, la resistencia puede presentarse a las pocas semanas o años después de iniciada la terapia. El comienzo es gradual, con hiperglicemias de 300-400 mg/dl que no responden a dosis crecientes de insulina y que pueden alcanzar a 2000-3000 U diarias; en escasas ocasiones el enfermo puede llegar a la cetoacidosis. El 20-30% de estos sujetos presenta en forma concomitante una alergia insulínica.

El diagnóstico de resistencia por anticuerpos antiinsulina es difícil, por lo que se hace necesario descartar clínicamente todas las causas no inmunológicas. Es de ayuda la determinación de los anticuerpos IgG y un examen no disponible en Chile, la capacidad máxima de unión de la insulina (MBC). Normalmente esta capacidad de unión es inferior a 10 U/l plasma, la que alcanza a cifras de 50 a 5000 U/l en la resistencia inmunológica.

La primera medida terapéutica es el cambio a insulinas porcinas o humanas altamente purificadas. Si no hay respuesta, se administra corticoides (prednisona 60 a 80 mg diarios), que modifican la unión insulina-anticuerpo con disociación de los complejos. El enfermo debe hospitalizarse y la respuesta puede aparecer desde las 48 a 72 horas, pero a veces es necesario mantener las dosis altas de corticoides por 3 a 4 semanas, período después del cual es improbable obtener una remisión. Alrededor de un 20% de las resistencias insulínicas no responde a los corticoides y, en estos casos, se pueden intentar otras drogas inmunosupresoras. Si la respuesta con prednisona es satisfactoria, hay que prevenir las hipoglicemias severas, reduciendo la droga en 10 a 20 mg por semana, y luego mantener una dosis de 5 a 15 mg diarios por algunos meses (30, 50).

3. *Infecciones en el sitio de la inyección*

Las infecciones locales en el sitio de inyección de la insulina son extraordinariamente infrecuentes, a pesar de que algunos enfermos mantienen mínimas condiciones de asepsia, lo que se debería a una probable acción bacteriostática de la insulina. Este tipo de infección es más frecuente en los pacientes en tratamiento con bombas de infusión continua.

4. *Otras complicaciones*

El edema insulínico y los cambios de refracción del cristalino se observan al mejorar bruscamente la glicemia en diabéticos crónicamente descompensados. No es un efecto directo de la insulina, ya que se presenta igualmente al normalizar la glicemia con medidas dietéticas acompañadas o no de drogas orales.

a. *Edema insulínico.* Este se presenta con alguna frecuencia en pacientes habitualmente enflaquecidos y con hiperglicemias crónicas, a los 10-15 días de iniciada la terapia insulínica, una vez corregido el trastorno metabólico. Se manifiesta como edema de las extremidades inferiores, el que en ocasiones se generaliza y compromete la cara y los párpados. No se acompaña de hipertensión, albuminuria ni síntomas de insuficiencia cardíaca. Esta alteración se atribuye a cambios en la reabsorción del sodio en el túbulo renal y cede en pocos días con la restricción del sodio de la dieta o con la administración de diuréticos.

b. *Cambios de refracción del cristalino.* Las variaciones bruscas e importantes de la glicemia dan lugar a rápidos cambios de la refracción, conocidos como presbiopenia. Se deben a modificaciones de la hidratación del cristalino inducidas por alteración de la presión osmótica de los líquidos intraoculares. Cuando existe hiperglicemia, el cristalino se deshidrata y aumenta su índice de refracción, lo que clínicamente se traduce por una miopía aguda. La rápida corrección de la hiperglicemia en un diabético crónicamente descompensado, baja la osmolaridad del humor acuoso, hidrata el cristalino y se genera una hipermetropía alta y transitoria, que impide por algunos días la lectura (51).

Estos cambios de refracción, sobre todo al inicio de la terapia insulínica, deben informarse al diabético, a fin de que no los considere como daño visual debido a la insulinoterapia. Este estado puede durar hasta un mes, es transitorio y totalmente reversible. Es útil recomendar al paciente que no consulte oftalmólogo en este período, ya que un examen de refracción puede conducir a la prescripción de lentes que luego resultan absolutamente inservibles.

BIBLIOGRAFIA

1. Kahn R, Shechler J: Insulin, oral hypoglycemic agents and the pharmacology of the endocrine pancreas. En: Goodman Gilman A, Wall TH, Nus AS, Taylor S. eds: The Pharmacologic Basis of Therapeutics. Oxford: Pergamon Press 1990; pp 1463-95
2. Brange J, Skelback-Pedersen B, Daamguard V. y cols: Galenics of insulin: the physicochemical and pharmaceutical aspects of insulin and insulin preparations. Berlin: Springer-Verlag 1987
3. Steiner DF: Insulin today. Diabetes 1977; 26: 322-40
4. Wood SP, McLeod A: The structure and phylogeny of insulin. En: Pickup J, Williams G. eds: Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Scientific Publication Ltd 1991; pp 84-89
5. Brange J, Owens DR, Kang S, Volund A: Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. Diabetes Care 1990; 13: 923-54
6. Reeves WG: Immunological aspects of therapy. En: Albberti KGMM, Krall LP. eds: The Diabetes Annual 1. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1985; pp 67-81
7. Gregory R, Edwards S, Yateman NA: Demonstration of insulin transformation product in insulin vials by high-performance liquid chromatography. Diabetes Care 1991; 14: 42-8
8. Stosky M, Shamoon H: Human insulin: a second revolution. Clin Diabetes 1986; 4: 26-48
9. Chadwick T: Insulin manufacture and formulation. En: Pickup J, Williams G. eds: Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd 1991; pp 357-70
10. Zuppringer K, Aebi C, Frankhauser S. y cols: Comparison of human and porcine insulin therapies in children with newly diagnosed diabetes mellitus. Diabetologia 1987; 30: 912-5

11. Reeves WG: The immune response to insulin: characterization and clinical consequences. En: Alberti KGMM, Krall LP. eds: The Diabetes Annual 2. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1986; pp 81-93
12. Karam JK: Insulins 1983: Overview and outlook. Clin Diabetes 1983; 1: 1-10
13. Van Haeften TW, Heiling VJ, Gerich JE: Adverse effects of insulin antibodies on postprandial glucose and insulin profiles in diabetic patients without immune insulin resistance. Implications for intensive insulin regimens. Diabetes 1987; 36: 305- 9
14. Home PD: Insulin injection therapy. En: Alberti KGMM, Krall LP. eds: The Diabetes Annual 4. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1988; pp 92-102
15. Linde B: Pharmacokinetics of insulin. En: Pickup J, Williams G. eds: Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd 1991; pp 371-83
16. Pickup J: Human Insulin. Problems with hypoglycemia in a few patients. Br J Med 1989; 299: 991-3
17. Berger W, Keller V, Hannegger B, Jaeggi E: Warning symptoms of hypoglycemia during treatment with human and porcine insulin in diabetes mellitus. Lancet 1989; 1: 1041-4
18. Gale EAM: Hypoglycemia and human insulin. Lancet 1989; 2: 1264-6
19. Mühlhauser I, Heinemann E, Fritsche E. y cols: Hypoglycemic symptoms and frequency of severe hypoglycemia in patients treated with human insulin preparations. Diabetes Care 1991; 14: 745-49
20. Patrick AW, Bodmer Ch, Tieszen KL. y cols: Human insulin and awareness of acute hypoglycemic symptoms in insulin-dependent diabetes. Lancet 1991; 338: 528-32
21. Egger M, Davey Smith G, Teuscher AV, Teuscher A: Influence of human insulin on symptoms and awareness of hypoglycemia: a randomized double blind crossover trial. Br J Med 1991; 303: 622-6
22. Brange J, Ribel U, Hansen JF. y cols: Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. Nature [Lond] 1988; 333: 679-82
23. Kang S, Brange J, Burch A. y cols: Subcutaneous insulin absorption explained by insulin's psychochemical properties. Evidence from absorption studies of soluble human insulin and insulin analogues in human. Diabetes Care 1991; 14: 942-8
24. Vora JP, Owens DR, Dolben J. y cols: Recombinant DNA derived monomeric insulin analogue comparison with soluble human insulin in normal subjects. Br Med J 1988; 297: 260-6
25. Kang S, Owens DR, Vora JP, Brange J: Comparison of insulin analogue B9Asp B27Glu and soluble human insulin in insulin-treated diabetics. Lancet 1990; 337: 303-6
26. Galloway JA, Spradhin CT, Nelson RL: Factors influencing the absorption, serum insulin concentration and blood glucose response after injections of regular and various insulin mixtures. Diabetes Care 1981; 4: 366-76
27. Haycock P: Insulin absorption: understanding variables. Clinical Diabetes 1986; 4: 97-118
28. Bantle JP, Weber MS, Shailaja MSR. y cols: Rotation of the anatomic regions used for insulin injections and day to day variability of plasma glucose in type I diabetic subjects. JAMA 1990; 263: 1802-6
29. Home P: Insulin injection therapy. En: Alberti KGMM, Krall LP. eds: The Diabetes Annual 3. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1987; pp 94-106
30. Galloway JA, de Shazo RD: Insulin chemistry and pharmacology; insulin allergy, resistance and lipodystrophy. En: Rifkin H, Porte D. eds: Diabetes Mellitus. Theory and Practice. 4th ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1990; pp 497-513
31. Pickup J, Williams G: Insulin injection treatment for insulin-dependent diabetic patients. En: Pickup J, Williams G. eds: Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd 1991; pp 384-96
32. Paton JS, Wilson M, Ireland I, Reith SB: Convenient pocket insulin syringe Lancet 1981; 1: 189-90
33. Lefebre PJ, Paolisso G, Sheen AJ, Heaquin JC: Pulsatily of insulin and glucagon release: physiological significance and pharmacological implications. Diabetologia 1987; 30: 443-52
34. Skyler JS: Insulin treatment. En: Lebovitz H. ed: Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. American Diabetes Association 1991; 127-37
35. Zinman B: The physiologic replacement of insulin. An elusive goal. N Engl J Med 1989; 321: 363-70
36. Editorial: Hypoglycemia and diabetes control. Lancet 1991; 388: 853-4
37. Concha E, Veit O: Estado actual del tratamiento con insulina. En: Veit O, Zavala C. eds: Actualizaciones en Diabetes Mellitus. Series Clínicas Sociedad Médica de Santiago. Editorial Universitaria 1985; pp 71-93
38. American Diabetes Association: Insulin Treatment. En: Sperling MA. ed: Physician's Guide to Insulin-dependent (Type I) Diabetes. Diagnosis and Treatment. Alexandria: Virginia 1988; pp 31-40
39. Berger M: Insulin therapy: conventional. En: Alberti KGMM, Krall LP. eds: The Diabetes Annual 2. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1986; pp 111-26
40. Berger M: Insulin therapy: conventional. En: Alberti KGMM, Krall LP. eds: The Diabetes Annual 2. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1986; pp 69-80
41. Shade DS, Santiago JV, Skyler JS, Rezzi, RA: Intensive Insulin Therapy. Excerpta Medica: Medical Examination Publishing Co Inc 1983; pp 113-317
42. Strawing S, Raskin P: Insulin treatment and patient management. En: Rifkin H, Porte D. eds: Diabetes Mellitus. Theory and Practice. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1990; pp 514-25
43. Davidson MB: How to get the most out of insulin therapy. Clin Diabetes 1990; 8: 65-73

44. Bending JJ, Pickup J, Keen H: Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. Am J Med 1985; 79: 685-91
45. Van Faasen I, Razenberg PPA, Simmoons-Smit A. y cols: Carriages of *Staphylococcus aureus* and inflamed infusion sites with insulin pump therapy. Diabetes Care 1989; 12: 153-5
46. American Diabetes Association: Policy Statement: continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes 1985; 34: 946-7
47. The Point Study Group: One-year trial of an implantable remote-controlled infusion system in type I diabetic patients. Lancet 1988; 1: 866-9
48. Kurtz A: Insulin antibodies. En: Pickup J, Williams G. eds: Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd 1991; pp 397-406
49. Goldstein H: Allergy to insulin. En: Kozak G. ed: Clinical Diabetes Mellitus. Philadelphia: WB Saunders & Co 1982; pp 146-53
50. Coopran R: Insulin resistance. En: Kozak G. ed: Clinical Diabetes Mellitus. Philadelphia: WB Saunders & Co 1982; pp 154-9
51. Verdaguer J: Patología ocular del diabético. En: Veit O, Zavala C. eds: Actualizaciones en Diabetes Mellitus. Series Clínicas Sociedad Médica de Santiago. Chile: Editorial Universitaria 1985; pp 181-95

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
Se visto
de
Bibliotecas
FACULTAD DE MEDICINA

HIPOGLICEMIANTES ORALES 13

Drs. Juan Carlos Tapia G., Ema Baier S. y Manuel García de los Ríos A.

Los hipoglicemiantes orales, tanto las sulfonilureas como las biguanidas, se emplean en clínica para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulinodependiente desde 1956. Los primeros estudios sobre estas drogas se iniciaron en 1942, cuando Janbon descubrió accidentalmente que una sulfamida empleada en el tratamiento de la fiebre tifoidea ejercía efecto hipoglicemiante. En 1946, Loubatiéres observó que este compuesto no tenía acción en animales pancreatectomizados, suguiriendo que su efecto farmacológico se debía a la estimulación de la secreción insulínica pancreática. En 1955, Franke y Fuchs establecieron que la carbutamida, otro fármaco antibacteriano, también provocaba descenso de la glicemia en sujetos tratados con esta droga durante infecciones sistémicas. Posteriormente, estos hallazgos facilitaron el desarrollo de diversos hipoglicemiantes orales conocidos como sulfonilureas de primera generación, entre las que destacan la Tolbutamida y la Clorpropamida.

En 1966 aparece un nuevo grupo de derivados de estructura química similar y de gran actividad farmacológica, pero con propiedades farmacocinéticas algo diferentes. Estas drogas se denominaron sulfonilureas de segunda generación, a las cuales pertenecen la Glibenclamida, la Gliclazida y la Glipizida.

Las biguanidas son compuestos hipoglicemian-es de distinta estructura, que se descubrieron en orma independiente de las sulfonilureas. En 1918, Vatanabe observó que la guanidina hacía des-ender la glicemia en ratas, pero no se pudo utilizar en clínica por su elevada toxicidad. A fines de la década de 1950 se desarrollaron otros derivados biguanidínicos de amplia aplicación clínica, que hace lgunos años fueron eliminados de la farmacopea n EE.UU., por favorecer la acidosis láctica. No bstante, continúan empleándose prácticamente en do el mundo, incluso en Chile. Las biguanidas acalmente disponibles en nuestro medio son la Burmina o butil-biguanida y la Metformina o dime-l-biguanida.

SULFONILUREAS

Estructura química

Todas tienen un núcleo común, constituido por un anillo bencénico unido a un grupo sulfonilo y a la urea. Los diferentes derivados sulfonilureicos se forman al agregar diversos radicales al anillo bencénico y a la cadena final de la urea (Figura 1). En el caso de las sulfonilureas de primera generación, estos radicales son cadenas alifáticas. Al sustituir al menos una de estas cadenas por un radical aromático, se obtienen las sulfonilureas de segunda generación.

A pesar de su semejanza estructural, las sulfonilureas presentan diferencias metabólicas, lo que les confiere distinta potencia y duración de acción.

Mecanismo de acción de las sulfonilureas

Las sulfonilureas tienen efectos pancreáticos y extrapancreáticos múltiples y complejos.

1. *Efectos pancreáticos.* Numerosos autores han demostrado que las sulfonilureas son potentes secretagogos de insulina en agudo. Estos fármacos potencian sólo la primera fase de secreción betacelular y no tienen efecto sobre la segunda fase. Esto indica que no actúan a nivel de la síntesis de insulina, sino que sólo aumentan la liberación de hormona preformada, mediante un efecto farmacológico directo que se presenta incluso sin el estímulo de la glucosa. El efecto secretagogo de las sulfonilureas desaparece con la terapia a largo plazo, con excepción de la glipizida, que es el único derivado que conserva su poder de estimulación betainsular a través del tiempo (1).

A pesar de la enorme complejidad del mecanismo íntimo insulinosecretor, se ha concluido que la acción central de estas drogas se ejerce a tres niveles:

a. Aumentan la sensibilidad del glucorreceptor de la célula beta frente al estímulo fisiológico de la glucosa y aminoácidos (2).

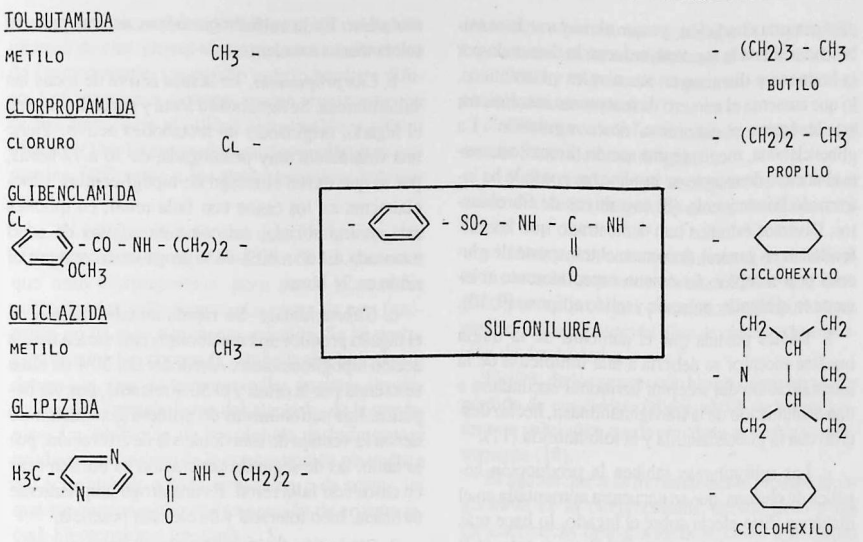


Figura 1. Estructura química de las sulfonilureas.

b. Aumentan el AMP cíclico insular. Se sabe que las sulfonilureas no penetran al interior de la célula, sino que actúan a nivel de la membrana plasmática, desencadenando una serie de cambios intracelulares que se traducen en un aumento de la concentración de AMP cíclico. Los estudios *in vitro* demostraron que esta acción se debe a una activación de la adenilciclasa con inhibición de la 3'-5'-monofosfato diesterasa, fenómeno que no sólo se produce en las células beta, sino también a nivel del cerebro, corazón, riñón, hígado y plaquetas. Como el AMP cíclico induce la activación de múltiples acciones enzimáticas (3), es explicable la intervención de estas drogas en el metabolismo intermediario.

c. Redistribuyen el flujo de calcio en las células beta. A nivel de la membrana celular estas drogas son capaces de modificar el flujo de sodio, potasio y calcio, inhibiendo la salida de este último ión, fundamental en el proceso de exocitosis de la insulina (4). Las sulfonilureas disminuyen el flujo de potasio, probablemente por inhibición de la K-ATPasa (5), lo que favorece la despolarización de la célula y permite la entrada de iones calcio a su interior, estimulando así la secreción de insulina.

El aumento del calcio intracelular y su unión con la calmodulina provoca la contracción de los microfilamentos, generando el movimiento de los gránulos donde se deposita la insulina (6).

2. *Acciones extrapancreáticas.* Existen numerosas evidencias que indican que en la terapia a largo plazo, la acción hipoglicemiante de las sulfodrogas es mediada por mecanismos extrapancreáticos a nivel de los tejidos periféricos, para cuya expresión también se requiere la presencia de insulina. Se ha demostrado que en el tratamiento crónico con sulfonilureas la insulinemia desciende a concentraciones iguales o inferiores al estado previo a la terapia (7), incluso con reducción de la secreción de proinsulina, pero con persistencia del efecto hipoglicemiante. En consecuencia, la principal acción antidiabética de estos agentes debe explicarse por mecanismos distintos a su acción central sobre el páncreas. Existen varias hipótesis al respecto:

a. Facilitan la unión insulina-receptor en monocitos, fibroblastos y hepatocitos, potenciando el efecto de la insulina mediante un mecanismo post-receptor. En la diabetes Tipo II existe una disminución de los receptores insulínicos y un defecto post-receptor, lo que provoca una menor capacidad para transportar glucosa al interior de la célula. Este trastorno es más frecuente en el sujeto obeso e implica una resistencia insulínica. Las sulfonilureas

corrigen esta condición, ya que al mejorar la sensibilidad tisular a la insulina, reducen la demanda por la hormona y disminuyen sus niveles plasmáticos, lo que aumenta el número de receptores insulínicos; este fenómeno se denomina "down regulation". La glibenclamida, mediante una acción directa, aumenta el número de receptores insulínicos, como lo ha informado Prince y cols. (8) en cultivos de fibroblastos. Diversos estudios han demostrado que las sulfonilureas en general, aumentan el transporte de glucosa post-receptor, fenómeno especialmente relevante en el hígado, músculo y tejido adiposo (9, 10).

b. Davies postula que el aumento de la unión insulina-receptor se debería a una inhibición de la internalización del receptor hormonal secundaria a una disminución de la transglutaminasa, hecho descrito con la glibenclamida y la tolbutamida (11).

c. Las sulfonilureas inhiben la producción hepática de glucosa, que se encuentra aumentada en el diabético. Este efecto sobre el hígado, lo hace más reactivo frente a la insulina. Del Prato y cols. (12) han demostrado en diabéticos no insulinodependientes, que la producción hepática de glucosa se reduce después del uso de sulfonilureas, sin que aumente la secreción insulínica. En consecuencia, estas drogas pueden ejercer un efecto directo sobre el hígado o actuar en forma sinérgica con la insulina.

Propiedades específicas de las sulfonilureas

Nos referiremos exclusivamente a las sulfonilureas actualmente disponibles en nuestro medio. Desde el punto de vista farmacocinético, son rápidamente absorbidas por el tracto gastrointestinal, según la solubilidad de la droga y el pH intestinal. El promedio de absorción es equivalente al 50%.

Una vez absorbidas, las sulfonilureas circulan unidas a proteínas plasmáticas, específicamente a a albúmina, en un porcentaje que varía entre el 10 y 90%. Se metabolizan en el hígado y su excreción es renal o hepática, con algunas diferencias entre las sulfonilureas de primera y segunda generación (13).

a. *Tolbutamida.* Se degrada rápidamente en el ígado, generando un metabolito inactivo, la carboitolbutamida, que se excreta por el riñón en 24 oras. Su vida media es sólo de 6 a 8 horas. Estas aracterísticas permiten usarla en sujetos con alteración de la función renal, pues no hay riesgo de acumulación. Es la sulfodroga menos activa, pero su tolerancia es excelente.

b. *Clorpropamida.* Es la más activa de todas las sulfonilureas. Se metaboliza lenta y parcialmente en el hígado, originando un metabolito activo. Tiene una vida media muy prolongada, de 36 a 72 horas, por lo que existe el riesgo de hipoglicemias, especialmente en los casos con falla renal, en quienes está contraindicada, así como en sujetos de edad avanzada. El 60 a 80% de la droga se excreta por el riñón en 24 horas.

c. *Glibenclamida.* Su rápida metabolización en el hígado produce dos metabolitos con escasa o nula acción hipoglicemiante. Alrededor del 50% de ellos se excreta por la orina y el 50% restante, por vía hepática. Las sulfonilureas de primera generación no tienen la ventaja de una doble vía de excreción; por lo tanto, las de segunda generación se pueden usar en casos con falla renal. Es una droga ampliamente utilizada, bien tolerada y de elevada potencia.

d. *Gliclazida.* Su degradación genera cuatro metabolitos de acción débil. Su vida media es de 10-12 horas. Un 65% se excreta por vía urinaria en 24 horas. Este fármaco es algo menos potente que el anterior; pero se le han descrito efectos hemorreológicos antiplaquetarios y fibrinolíticos que le agregan utilidad.

e. *Glipizida.* Se metaboliza en el hígado, donde se forman dos metabolitos sin acción hipoglicemiante.A diferencia de la glibenclamida, sólo un 11% de la droga se excreta por el hígado y un 68% por vía renal. De potencia semejante a la glibenclamida, ejerce una acción estimuladora rápida de la secreción insulínica, de aquí que se recomiende administrarla antes de las comidas.

Reacciones adversas a las sulfonilureas

Estos efectos se presentan en el 1 a 5% de los pacientes; en general, son de escasa cuantía, por lo que no siempre es necesario suspender el tratamiento. A continuación se analizan los principales efectos colaterales de estas drogas.

a. *Intolerancia gastrointestinal.* Se describen diversas manifestaciones, especialmente náuseas y vómitos; la diarrea es menos frecuente.

b. *Reacciones cutáneas.* Existe una amplia gama de cuadros dermatológicos, que incluye: *rush* cutáneo alérgico, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, púrpura con o sin trombocitopenia y síndrome de Stevens-Johnson. Hemos observado sólo un caso de este último síndrome, secundario al uso de clorpropamida y asociado a daño hepático difuso. Las reacciones cutáneas suelen presentarse con escasa frecuencia al utilizar tolbutamida y glibenclamida (14). Estos cuadros cutáneos alérgicos responden fácilmente a los antihistamínicos habituales.

c. *Efecto Antabús.* Es una reacción que aparece al ingerir alcohol, especialmente en los pacientes que usan clorpropamida, pero puede presentarse con todas las sulfonilureas. La causa de este fenómeno no ha sido totalmente aclarada. Se ha postulado que la clorpropamida inhibe la aldehído deshidrogenasa, una de las principales enzimas involucradas en el metabolismo del alcohol y de la serotonina. La inhibición de la aldehído deshidrogenasa produce un aumento de la concentración plasmática del acetaldehído o de la serotonina, o de ambas, las que son responsables de la aparición de eritema facial, hipotensión y lipotimia (15).

Efectos tóxicos de las sulfonilureas

Entre los efectos tóxicos de estos agentes, que obligan a suspender la terapia oral, debemos mencionar:

a. *Alteraciones hematológicas.* En nuestra experiencia, estos trastornos son infrecuentes. Se han descrito especialmente con el uso de sulfonilureas de primera generación e incluyen la aparición de agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica y eosinofilia, esta última asociada a una infiltración pulmonar. Nosotros tenemos sólo un caso de trombocitopenia; no hemos observado otras reacciones hematológicas en nuestra casuística.

b. *Alteraciones hepáticas.* Estos trastornos se pueden presentar, aunque en forma muy infrecuente, con el uso de todas las sulfonilureas de primera generación y con algunas de segunda generación, como la glibenclamida (16). Se deberían a un mecanismo desencadenante de hipersensibilidad y se manifiestan clínicamente por una ictericia colostásica transitoria. Las pruebas hepáticas demuestran aumento de la bilirrubinemia, fosfatasas alcalinas y transaminasas. Histológicamente se puede encontrar daño hepático semejante al de la hepatitis viral.

c. *Hipoglicemia.* Constituye el efecto secundario de mayor relevancia, ya que puede provocar daño neurológico permanente e incluso la muerte (17). Las causas desencadenantes más comunes son:

- Menor ingesta de alimentos, especialmente en ancianos desnutridos.
- Deterioro de la función hepática, que altera el metabolismo de estas drogas.
- Falla renal, que se acompaña de una menor excreción de las drogas, favoreciendo su acumulación.
- Interacción con otros fármacos, especialmente los antiinflamatorios no esteroidales, que compiten por las proteínas plasmáticas transportadoras y permiten la circulación libre de una mayor proporción de droga activa.

El 10% de los sujetos con hipoglicemias graves y pérdida de conciencia fallece; el 3% de los pacientes que sobrevive queda con daño neurológico permanente (18).

El agente que más frecuentemente produce hipoglicemia es la clorpropamida, debido tanto a sus características farmacocinéticas, como a su escasa degradación metabólica, vida media prolongada y lenta excreción renal. También la glibenclamida, por su potente acción, puede provocar hipoglicemias, pese a tener una vida media corta. Como posibles mecanismos que expliquen este efecto, se ha planteado la acumulación de la droga en los islotes pancreáticos, o bien la persistencia de su efecto en la membrana de la célula beta (18).

Clínicamente la hipoglicemia se caracteriza por su instalación lenta y evolución prolongada, carece de síntomas adrenérgicos y frecuentemente es recurrente. El tratamiento debe hacerse con el enfermo hospitalizado, aportando glucosa en forma continua durante 24 a 48 horas, con un monitoreo glicémico estricto. Ante una hipoglicemia, no siempre es necesario suspender la terapia oral; muchas veces basta con disminuir la dosis o sustituir la droga por otra de menor potencia.

d. *Efectos cardiovasculares.* A raíz del informe del UGDP (University Group Diabetes Program) en 1970, se produjo un amplio y prolongado debate sobre el posible efecto tóxico de la tolbutamida a nivel del aparato cardiovascular. En síntesis, 12 centros diabetológicos universitarios de EE.UU. realizaron un estudio cooperativo que comprendió 823 DMNID, seguidos por 8 años y divididos en cuatro grupos según el tratamiento asignado: 1. Régimen exclusivo y placebo; 2. Tolbutamida en dosis fija de 1.500 mg diarios; 3. Insulina lenta en

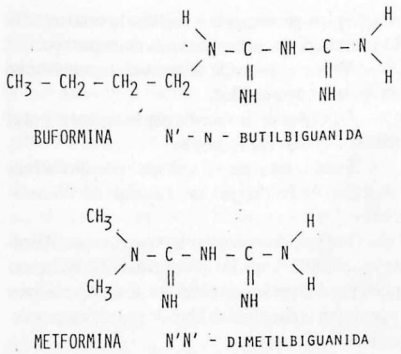


Figura 2. Fórmula química de las biguanidas.

dosis de 12 a 16 U diarias y 4. Insulina lenta en dosis variables, según el control metabólico. El análisis de los resultados reveló que hubo 89 decesos, distribuidos en toda la muestra, pero en el grupo tratado con tolbutamida se observó una mortalidad de causa cardiovascular tres veces mayor que en los otros grupos.

Múltiples estudios realizados en la década de 1970 (19), no confirmaron los hallazgos del UGDP y desvirtuaron sus conclusiones. Más aún, en 1979 la Asociación Americana de Diabetes, basándose en los trabajos señalados, publicó una declaración en que se reivindica a la tolbutamida y se da por cerrado el debate. Por lo demás, después de más de treinta años de utilizar esta droga, nadie ha vuelto sobre el tema. Lamentablemente, algunos clínicos han quedado con la falsa impresión dejada por el UGDP y aún tienen dudas respecto a la acción deletérea de la tolbutamida sobre el corazón o, lo que es peor, generalizan ese efecto a todas las sulfonilureas.

Otros efectos de las sulfonilureas

Se ha comprobado que la clorpropamida disminuye el volumen urinario y el clearance de agua libre y, por otra parte, aumenta la osmolaridad de la orina. Este efecto se debería a una estimulación de la secreción endógena de la ADH, que actúa a nivel de los conductos colectores (20). La incapacidad para excretar el agua favorece la aparición de hiponatremia dilucional y, en algunos casos, provoca intoxicación acuosa. Este efecto de la clorpropamida explica su utilidad terapéutica en la diabetes insípida.

Por el contrario, la glibenclamida presenta una acción diurética de grado leve a moderado, sin significación clínica.

BIGUANIDAS

Desde el punto de vista estructural, estos fármacos están formados por un grupo biguanídico y un radical alquílico (Figura 2). En nuestro medio contamos con la n-butilbiguanida o Buformina y la dimetil biguanida o Metformina.

Mecanismo de acción de las biguanidas

En general, los mecanismos de acción de las biguanidas son poco conocidos, pero se sabe que requieren de la presencia de insulina circulante. Aumentan la afinidad y la sensibilidad de los tejidos periféricos a la hormona. En cuanto a la absorción de glucosa y su captación a nivel muscular, inducidas por estas drogas, existen opiniones contradictorias (21, 22). Los efectos descritos para las biguanidas son: a) Aumento de la glicólisis anaeróbica; b) Aumento de la captación periférica de glucosa. c) Inhibición de la neoglucogénesis hepática; d) Disminución de la absorción intestinal de glucosa; e) Inhibición de la lipogénesis y estimulación de la lipólisis y f) Aumento de la actividad fibrinolítica.

Estas drogas ejercen acciones sólo a nivel extrapancreático, sin estimular la secreción de insulina endógena. Por el contrario, al disminuir la glicemia por efectos periféricos, reducen la insulinemia y el efecto lipogénico de la hormona. Esta acción, junto al moderado efecto anorexígeno de las biguanidas, hace que estén especialmente indicadas en individuos obesos, ya que facilitan la pérdida de peso del paciente.

Propiedades farmacocinéticas de las biguanidas

Buformina. Se absorbe en un 80% a nivel intestinal y prácticamente no se metaboliza. Su vida media es de 10 a 12 horas y alrededor de un 70% de la droga se excreta en forma activa por el riñón en 24 horas.

Metformina. Su absorción sólo alcanza al 60%. Sus características farmacocinéticas son semejantes a la anterior, excepto que su vida media es más reducida.

Reacciones adversas de las biguanidas

Los efectos colaterales más frecuentes son los trastornos gastrointestinales, que se presentan en el 10% de los individuos que utilizan buformina y, en una proporción bastante inferior, en los pacientes que reciben metformina. Entre las manifestaciones digestivas destacan la anorexia, el sabor metálico, las náuseas, los vómitos y la diarrea; esta última, incluso, puede presentarse meses o años después de iniciada la terapia. Muchas veces la intensidad de los síntomas gastrointestinales obliga a suspender la droga. Durante el tratamiento a largo plazo con estos fármacos, algunos pacientes presentan una baja de peso de mayor o menor grado, la que es muy favorable en los diabéticos obesos.

Reacciones tóxicas de las biguanidas

La única manifestación grave que puede producirse durante el tratamiento con estos agentes es la acidosis láctica, como consecuencia de una glicólisis anaeróbica exagerada. Este fenómeno puede aparecer al utilizar dosis elevadas, sobre 200 mg diarios de buformina, particularmente en individuos que presentan patologías crónicas que favorecen la hipoxemia, tales como insuficiencia cardíaca, alteraciones respiratorias, nefropatías y daño hepático, es decir, esta grave complicación se presenta cuando existe una mala indicación de la droga. Si bien la acidosis láctica se describe con cierta frecuencia en publicaciones extranjeras, en nuestro medio se ha observado sólo en forma excepcional y en todos los casos han concurrido los factores recién señalados (23).

No se ha descrito que las biguanidas provoquen hipoglicemias con las dosis habituales, ni tampoco con sobredosis, incluso cuando han sido ingeridas con fines suicidas.

INDICACIONES Y USO CLINICO DE LOS HIPOGLICEMIANTES ORALES

Las drogas hipoglicemiantes orales están indicadas en el diabético no insulinodependiente de peso normal o elevado, que no responde a la dieta exclusiva durante un período razonable de tiempo. Existe mayor posibilidad de lograr el éxito terapéutico en los pacientes mayores de 40 años.

En la Tabla 1 se resumen las características de los agentes orales disponibles en nuestro medio, que permiten una orientación para su uso en clínica.

El régimen dietético exclusivo, cumplido rigurosamente, logra el control metabólico en una proporción importante de casos, especialmente en los obesos. En estos últimos, la reducción de peso hace disminuir la glicemia de ayunas y mejora la segunda fase de secreción insulínica, pero no aumenta la liberación inicial de la hormona, situación propia del DMNID y del individuo con disminución de la tolerancia a la glucosa.

La dieta exclusiva debe intentarse por lo menos durante tres meses, al término de los cuales, si no se obtiene un buen control metabólico, está indicado el uso de hipoglicemiantes orales.

En el DMNID de peso normal se puede iniciar el tratamiento medicamentoso con una sulfonilurea de acción moderada de primera generación, como la tolbutamida, en dosis mínima. Si en un control a los 15 ó 30 días no se ha logrado la compensación metabólica, se aumenta la dosis progresivamente hasta 3 tabletas diarias. De continuar el paciente descompensado, se reemplaza la droga por una sulfonilurea más potente, de segunda generación, como la glibenclamida, gliclazida o glipizida, para intentar finalmente la clorpropamida. Cuando el enfermo ha cumplido bien las indicaciones, generalmente se logra un control aceptable con estas medidas. En caso contrario, se agrega una biguanida. La combinación de drogas nunca debe indicarse al comienzo del tratamiento.

La asociación de sulfonilureas y biguanidas tiene una base racional, puesto que ambos tipos de fármacos poseen distintos mecanismos de acción, lográndose con ellos un efecto potenciador, como ha sido demostrado por nosotros (24) y otros autores (21).

En el DMNID obeso que no responde al régimen dietético exclusivo, es preferible iniciar el tratamiento farmacológico con una biguanida; si no se compensa a los 30 ó 60 días, se agrega una sulfonilurea de primera o segunda generación.

Al comienzo del tratamiento generalmente se logra un control satisfactorio con alguno de los esquemas descritos (Tabla 2); en caso contrario, se debe recurrir a la insulina. La falta de compensación

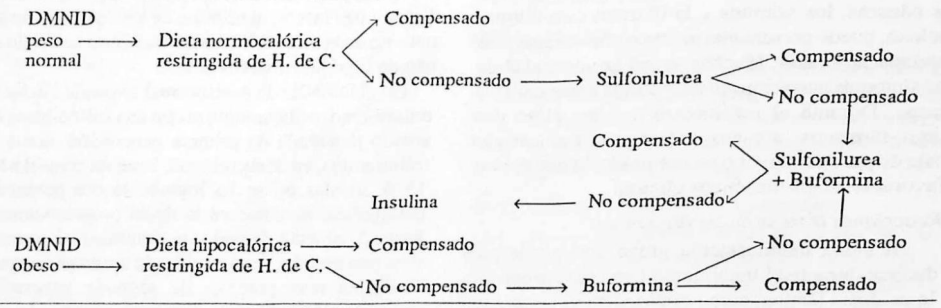
TABLA 1

POTENCIA Y DOSIS DE LAS DROGAS HIPOGLICEMIANTES ORALES

Nombre	*mg por unidad*	*Potencia*	*Dosis habitual*	*Dosis máxima*
Tolbutamida	500	+	500-1500	2000
Clorpropamida	250	++++	250-500	750
Glibenclamida	5	+++	2,5-15	30
Gliclazida	80	++	80-160	240
Glipizida	5	+++	2,5-15	30
Buformina	100	++	100-200	200
Metformina	850	++	850-1700	1700

TABLA 2

CONDUCTA TERAPEUTICA EN LA DIABETES NO INSULINODEPENDIENTE



metabólica en un paciente que cumple bien el régimen, se puede deber a la existencia de una infección larvada o bien, puede tratarse de un fracaso primario o secundario a los hipoglicemiantes orales, situación que analizaremos más adelante.

En los casos que no responden a drogas orales y necesitan emplear insulina, recomendamos una de acción intermedia (NPH o Lenta) en una dosis de 0,25 a 0,50 U/kg peso, colocada antes del desayuno. Si es necesario, se aumentará la dosis hasta obtener controles glicémicos adecuados.

Por consiguiente, ya en la primera consulta se puede hacer una estimación presuntiva de la respuesta que se obtendrá con el tratamiento indicado, a que depende de la edad, tipo constitucional, forma de comienzo de la diabetes y grado de descompensación metabólica del paciente.

En el adulto, el diagnóstico suele hacerse con glicemias muy elevadas que, en general, se corrigen rápidamente con el tratamiento; por ello hay que ser cauteloso con el empleo de estas drogas a fin de evitar hipoglicemias, especialmente en los pacientes tratados con otros fármacos que pueden potenciar el efecto de las sulfonilureas. De allí la recomendación de iniciar siempre el tratamiento con agentes de menor potencia. El uso de hipoglicemiantes orales a largo plazo supone el ajuste periódico de la droga empleada, de acuerdo a las variaciones del estado metabólico, el que es influido por diversos factores.

En la Tabla 3 se anotan los nombres comerciales de las drogas hipoglicemiantes orales existentes actualmente en el país.

Cuando el tratamiento se inicia con insulina debido a una descompensación severa, como el coma hiperosmolar, posteriormente puede intentarse el cambio a drogas orales, una vez obtenida la estabilización metabólica, siempre que el requerimiento insulínico diario sea inferior a 40 unidades y, con mayor seguridad, si es inferior a 20 unidades. Recordemos que por ningún motivo se usará terapia oral en el diabético insulinodependiente, aunque su requerimiento insulínico sea mínimo.

TABLA 3

NOMBRES COMERCIALES DE LOS HIPOGLICEMIANTES DISPONIBLES EN CHILE

Nombre genérico	*Nombre comercial*	*mg por unidad*	*Presentación*	*Laboratorio*
Tolbutamida	Tolbutamida	500	Comprimidos	Chile (FN)
Clorpropamida	Clorpropamida	250	Comprimidos	Chile (FN)
	Diabinese	250	Tabletas	Pfizer
Glibenclamida	Glibenclamida	5	Comprimidos	Chile (FN)
	Daonil	5	Comprimidos	Hoechst
	Euglusid	5	Comprimidos	B. Mannheim
	Clais	2,5 y 5	Comprimidos	Lumière
Gliclazida	Adianor	80	Comprimidos	Servier
Glipizida	Minidiab	5	Comprimidos	Carlo Erba
Buformina	Gliporal	100	Cápsulas	Rorer
Metformina	Glucophage Retard	850	Comprimidos	B. Mannheim

TABLA 4

CONTRAINDICACIONES DE LAS DROGAS HIPOGLICEMIANTES ORALES

Absolutas	*Relativas*
Cetoacidosis diabética grave	Infecciones
Diabetes insulinodependiente	Cirugía
Diabetes y embarazo	Insuficiencia renal crónica
	Daño hepático difuso

CONTRAINDICACIONES DE LOS HIPOGLICEMIANTES ORALES

Las contraindicaciones a las drogas hipoglicemiantes orales están perfectamente definidas y ellas pueden ser absolutas o relativas (Tabla 4).

Entre las contraindicaciones absolutas se incluye la diabética embarazada debido a que las drogas orales atraviesan la placenta y estimulan el páncreas fetal, lo que favorece la macrosomía y facilita la hipoglicemia neonatal (19). Debe dejarse establecido que después de tantos años de emplear estos fármacos, no se ha demostrado que tengan efectos teratogénicos.

En el caso de las contraindicaciones relativas, las drogas orales pueden usarse con ciertas reservas, dependiendo de cada situación en particular. Las infecciones o la cirugía que no se acompañan de descompensación metabólica importante, no contraindican el uso de tales drogas. Sin embargo, las infecciones severas y la cirugía mayor generalmente exigen la terapia insulínica.

Por otra parte, en la insuficiencia renal mínima pueden utilizarse drogas de eliminación rápida, no así la clorpropamida, que aumenta su acumulación y favorece hipoglicemias graves. En la insuficiencia renal moderada a severa, en general, el individuo suele tratarse con régimen exclusivo; en los casos infrecuentes que presentan descompensación metabólica mantenida, debe emplearse la insulina.

El daño hepático difuso es una contraindicación relativa, no por el eventual efecto hepatotóxico de las drogas orales, que es excepcional, sino porque al disminuir la degradación metabólica de estos agentes, se favorece la circulación de la droga activa por un tiempo más prolongado.

El uso de hipoglicemiantes orales en el anciano debe ser muy cuidadoso, ya que puede haber tendencia a las hipoglicemias debido a que muchos de ellos se alimentan en forma deficiente y tienen una menor excreción renal, junto a una función hepática deficiente. La gliclazida es una droga de excelente margen de seguridad para ser empleada en sujetos de edad avanzada.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

Las interacciones de los hipoglicemiantes orales con otras drogas sólo se han descrito para las sulfonilureas, no así para las biguanidas.

Existen múltiples fármacos que potencian o antagonizan el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas, tanto de primera como de segunda generación. No obstante, en nuestra experiencia, sólo los antiinflamatorios no esteroidales suelen provocar hipoglicemias con escasa frecuencia, al potenciar el efecto de las sulfonilureas. En cambio, los corticoides son los únicos medicamentos que pueden desencadenar una descompensación metabólica severa, no por antagonizar el efecto de los hipoglicemiantes, sino por sus acciones metabólicas antiinsulínicas. Por ello, cuando es necesario el uso de corticoides en un diabético que recibe drogas orales, generalmente se requiere el cambio a terapia insulínica y un control glicémico seriado y estricto.

En las Tablas 5 y 6 se resumen las drogas que pueden potenciar o antagonizar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas y su mecanismo de acción.

Uno de los mecanismos más comunes de la potenciación del efecto hipoglicemiante es el desplazamiento de las sulfonilureas de su unión con la albúmina plasmática, lo que se observa especialmente al utilizar aspirina y antiinflamatorios no esteroidales, tales como la fenilbutazona y otros. Brown y cols. en Australia (25) han demostrado que la fenilbutazona desplaza más fácilmente de su unión con la albúmina a las sulfonilureas de primera

TABLA 5

DROGAS QUE POTENCIAN EL EFECTO HIPOGLICEMIANTE DE LAS SULFONILUREAS

1. Desplazan a las sulfonilureas de las proteínas plasmáticas: sulfonamidas, salicilatos, derivados de las pirazolonas (antiinflamatorios no esteroidales) y clofibrato.
2. Prolongan la vida media de las sulfonilureas por inhibición enzimática: antiinflamatorios no esteroidales, dicumarol, cloramfenicol, inhibidores de la monoaminooxidasa e ingesta aguda de alcohol.
3. Disminuyen la excreción urinaria de las sulfonilureas: antiinflamatorios no esteroidales, probenecid, salicilatos y sulfonamidas.
4. Aumentan el efecto hipoglicemiante por modificaciones en el metabolismo de los carbohidratos: propranolol, salicílicos e ingesta aguda de alcohol.

TABLA 6

DROGAS QUE ANTAGONIZAN EL EFECTO HIPOGLICEMIANTE DE LAS SULFONILUREAS

1. Disminuyen la liberación y/o acción de la Insulina: furosemida y tiazidas, propranolol, fenitoína, corticoesteroides, diazoxide y ¿fenotiazinas?
2. Reducen la vida media de las sulfonilureas mediante inducción enzimática: ingesta crónica de alcohol y rifampicina.
3. Mecanismo desconocido: fenotiazinas y acetazolamida.

generación que a las de segunda generación. Esto se debería a que tanto la clorpropamida como la tolbutamida tienen fuertes cargas negativas, que se unen a la albúmina. La fenilbutazona, que también tiene cargas negativas, desplaza a estas drogas de su sitio de unión, con lo que aumenta la concentración de droga activa libre. En cambio, la glibenclamida no tiene cargas eléctricas y se une a la albúmina por fuerzas no iónicas, de modo que al administrar drogas aniónicas, no interfieren con estas uniones y no se altera el nivel de glibenclamida plasmática.

Como se puede observar, existen medicamentos que potencian o antagonizan el efecto de las sulfonilureas, mediante diferentes mecanismos, como el propranolol. Sin embargo, como se señaló anteriormente, estas acciones son mínimas, excepto en lo que respecta a los antiinflamatorios no esteroidales y especialmente a los corticoesteroides.

FRACASO PRIMARIO Y SECUNDARIO A HIPOGLICEMIANTES ORALES

Históricamente, desde la introducción de las drogas hipoglicemiantes en el tratamiento de la DMNID, se ha hecho referencia al fracaso primario y secundario a la terapia oral. Si bien la falla secundaria es un hecho real y muy importante, al cual nos referiremos a continuación, el fracaso primario constituye, a nuestro entender, una mala indicación de tales drogas. Es así como éste se observa especialmente en individuos de edad media, 30 a 40 años, de peso normal o enflaquecidos y que corresponden a diabéticos insulinodependientes de iniciación lenta, que presentan cierta reserva pancreática. Para Lebovitz (26), un reconocido investigador en el campo de los hipoglicemiantes orales, el fracaso inmediato se observa en el 5 a 20% de los casos.

El fracaso secundario se define como una falta de respuesta a las drogas orales, que se presenta después de un período mínimo de un año de buen control (27) en ausencia de otros factores de descompensación tales como el incumplimiento de la dieta, la dosificación inadecuada del hipoglicemiante y la existencia de infecciones intercurrentes, enfermedades sistémicas o *stress* emocional intenso. Obviamente que en estos casos se requiere de terapia insulínica, para después retornar al tratamiento oral habitual. En cambio, el fracaso secundario real se debe a la progresión misma de la enfermedad y generalmente se presenta después de varios años de tratamiento.

En una revisión sobre el tema efectuada en nuestra Unidad por Aylwin y cols. (24) en 600 diabéticos no insulinodependientes con un promedio de 9,8 años de tratamiento con hipoglicemiantes orales, se encontró una tasa de falla secundaria anual de 4,3 ± 2,0% y una frecuencia acumulada de 34,5% (2,3% de fracasos primarios y 32,2% de fracasos secundarios). El fracaso secundario fue más frecuente en el grupo de pacientes menores de 45 años y en aquéllos con una mayor antigüedad de la diabetes; contrariamente, se observó una menor frecuencia en los sujetos obesos que bajaron de peso.

La etiología de este fenómeno es discutible, pero se han planteado como probables mecanismos la hiposecreción insulínica relativa, secundaria a una hiperglicemia crónica (glucotoxicidad), junto a factores extrapancreáticos, tales como la falla de los receptores periféricos a la insulina (28, 29). En todo

caso, como lo hemos demostrado nosotros en el fracaso secundario (30), la secreción insulínica no baja a niveles semejantes a los encontrados en la diabetes insulinodependiente, sino que se mantiene en niveles intermedios entre éstos y los sujetos que continúan respondiendo a las drogas orales. En consideración a los antecedentes señalados, los individuos con falla secundaria deben ser calificados como insulinorrequirentes y no como insulinodependientes.

En Estados Unidos, país en que no se usan las biguanidas y en muchos Centros europeos, en que su empleo es limitado, el término fracaso secundario es sinónimo de falla a las sulfonilureas. Para nosotros, es una falta de respuesta a la asociación de sulfonilureas y biguanidas, último recurso terapéutico que utilizamos, antes de pasar a la insulinoterapia, cuando no se logra buen control metabólico con las sulfodrogas exclusivas. Es así como pudimos demostrar que la adición de biguanidas a las sulfonilureas prolonga el efecto útil de la terapia oral en un promedio de 5,2 años (24).

Vigneri y cols. (31) informan recientemente que en pacientes con fracaso a glibenclamida, la asociación de metformina tiene el mismo efecto beneficioso sobre el control metabólico, que el logrado con insulinoterapia en la noche, precomida. Además, la metformina obtiene mejores niveles glicémicos postprandiales que la insulina y favorece el descenso de peso.

Tratamiento asociado: Drogas orales e Insulina. En el DMNID con fracaso secundario a hipoglicemiantes orales suficientemente demostrado, la insulinoterapia muchas veces resulta decepcionante para el paciente, que además rechaza el tratamiento inyectable, y también para el médico, que tiene dificultades para lograr un óptimo control metabólico que justifique dicha terapéutica ante los ojos del enfermo. Con frecuencia y especialmente en diabéticos obesos hiperinsulinémicos, existe una insulinorresistencia que obliga a emplear altas dosis de la hormona, lo que provoca mayor obesidad. En estos casos se ha utilizado, reactualizando antiguas ideas, el tratamiento asociado de sulfodrogas, especialmente de segunda generación, con insulinas de acción intermedia en una dosis diaria. En esta forma, se ha pretendido disminuir las dosis de insulina, ya que los hipoglicemiantes seguirían ejerciendo sus acciones sobre los receptores y, sobre todo, a nivel post-receptor.

En los últimos años han aparecido diversas publicaciones que destacan ciertos efectos favorables de la terapia asociada, incluyendo una recuperación parcial de la secreción y acción insulínica (32). Actualmente se recomienda esta forma de terapia especialmente en los fracasos secundarios que requieren dosis altas de insulina. Es importante señalar que la mejoría del control metabólico puede no ocurrir en forma rápida y debe esperarse uno a dos meses para ver sus efectos. No obstante, en una amplia revisión de la literatura, Peters y Davidson (33) concluyen que la asociación de sulfonilureas e insulina sólo mejora levemente los niveles glicémicos de los DMNID, observándose también una disminución de las necesidades de insulina. En nuestra experiencia, encontramos que este menor requerimiento se presenta en el 50% de los casos así tratados, sin que se tengan elementos de juicio para predecir en qué sujetos resultará útil el tratamiento combinado.

Respecto a la hora de inyección de la insulina, algunos autores están preconizando el empleo de pequeñas dosis de insulina intermedia vespertina, por cuanto al inhibir la neoglucogénesis nocturna, se obtendría una glicemia de ayuno dentro de rangos normales, lo que facilita la posterior acción de las drogas orales durante el día (34).

Otros autores utilizan con éxito variable, tratamiento insulínico intensificado subcutáneo o con bomba infusora por un período corto de tiempo, dos a tres meses, para lograr una recuperación de la capacidad de respuesta a las drogas orales (35).

En todo caso, si el clínico después de emplear un tiempo prudente terapia asociada de sulfonilureas e insulina, se convence que los hipoglicemiantes no logran mayor efecto, el paciente debe continuar con tratamiento insulínico exclusivo, utilizando el esquema que cada caso requiera.

USO INAPROPIADO DE DROGAS HIPOGLICEMIANTES ORALES

Como ya se ha mencionado, un error frecuente es la mala selección del paciente. En estos casos, el fracaso primario con descompensación metabólica importante y progresiva significa un riesgo de cetoacidosis, por la tardanza en iniciar la terapia insulínica.

Otra indicación inadecuada que se observa con frecuencia es el uso de estas drogas en ancianos con hiperglicemias leves; quienes deberían tratarse ex-

clusivamente con régimen. En estos casos, los agentes orales pueden provocar hipoglicemias, que en el anciano son peligrosas porque, debido al déficit circulatorio cerebral, pueden dejar secuelas neurológicas importantes.

Por último, frente a un fracaso secundario comprobado, debe recurrirse a tratamiento insulínico y no mantener al enfermo crónicamente descompensado con drogas orales por meses o años, favoreciendo el desarrollo de complicaciones micro y macroangiopáticas a largo plazo y de graves infecciones intercurrentes.

En resumen, las sulfonilureas y biguanidas cumplen un papel muy definido en el manejo de la diabetes no insulinodependiente. Actuarían mejorando algunas alteraciones metabólicas de la enfermedad mediante mecanismos poco conocidos. En casos bien seleccionados, estos fármacos son seguros y razonablemente efectivos durante períodos determinados de tiempo.

OTROS MEDICAMENTOS DE ACCION HIPOGLICEMIANTE

Existe una diversidad de otras drogas con acción hipoglicemiante farmacológica, pero de escasa o nula utilidad clínica, razón por la cual no son discutidas aquí. Sin embargo, en los últimos años han aparecido publicaciones relacionadas con el efecto hipoglicemiante de varios fármacos hipolipemiantes, los que cobran interés, dada la frecuente asociación entre diabetes y trastornos lipídicos; dichos medicamentos aparecen tratados en el Capítulo de Dislipidemias.

También se ha explorado la posibilidad de reducir los niveles glicémicos en el DMNID, con el empleo de drogas que inhiben parcialmente la absorción de hidratos de carbono en el intestino, los que pueden ser utilizados junto a las sulfonilureas o biguanidas. Entre dichos productos está la Acarbosa, a la cual nos referimos a continuación.

Acarbosa. La Acarbosa es un pseudo tetrasacárido, inhibidor competitivo de las glucósido-hidrolasas, que son enzimas clave en la digestión de los carbohidratos. La acarbosa, al unirse en el intestino delgado a estas enzimas, impide la acción de ellas sobre los hidratos de carbono, los que no son digeridos completamente y, por lo tanto, disminuye su absorción y se frena la subsecuente hiperglicemia postprandial (36).

La acarbosa se ha usado en dosis variable, entre 50 y 150 mg con cada comida, observándose con las dosis altas efectos colaterales digestivos: meteorismo, flatulencia, distensión abdominal y diarrea. Dichos síntomas son propios de la mala digestión de los carbohidratos y de su mayor permanencia en el intestino delgado.

Trabajos recientes con acarbosa en DMNID, informan que con ella se obtiene reducción significativa de las hiperglicemias postprandiales y de los niveles elevados de triglicéridos, efectos atribuibles a una disminución de la absorción de los hidratos de carbono dietarios. No obstante, los autores observan una marcada variabilidad individual en estos resultados, algunos casos con notables reducciones de los parámetros estudiados y otros sin ningún cambio (37).

Probablemente, los hechos consignados y los efectos colaterales de este compuesto, al utilizarlo en mayores dosis, no han permitido que se imponga ampliamente como una medida de apoyo en el tratamiento de la DMNID. Nuevos estudios prospectivos y bien diseñados, darán seguramente una respuesta a las actuales dudas.

BIBLIOGRAFIA

1. Lebovitz HE, Feinglos MN: Mechanism of action of the second generation sulfonylurea glipizide. Am J Med 1983; 75[Suppl 5 B]: 46-54
2. Gerich JE: Oral hypoglycemic agents. N Engl J Med 1989; 321: 1231-45
3. De Fronzo R, Ferrannini E: New concepts in the pathogenesis and treatment of non insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Med 1983; 17: 52-74
4. Malaisse W, Lebrun P: Mechanisms of sulfonylurea-induced insulin release. Diabetes Care 1990; 13 [Suppl 3]: 9-17
5. Sturgess NC, Ashford MLJ, Cook DL: The sulfonylurea receptor may be an ATP-sensitive potassium channel. Lancet 1985; 2: 474-5
6. Wollheim CB, Sharp CWG: Regulation of insulin release by calcium. Physiol Rev 1981; 61: 914-73
7. Melander A, Lebovitz HE, Faber OK: Sulfonylureas. Why, which and how? Diabetes Care 1990; 13[Suppl 3]: 18-25
8. Prince M, Olefsky J: Direct *in vitro* effects of a sulfonylurea to increase human fibroblast insulin receptors. J Clin Invest 1980; 66: 608-11
9. Beck-Nielsen H, Hother-Nielsen O, Pedersen O: Mechanism of action of sulfonylureas with special reference to the extrapancreatic effect: an over view. Diabetic Med 1988; 5: 613-20
10. Pedersen H, Hother-Nielsen O, Bak J. y cols: Effects of sulfonylureas on adipocyte and skeletal muscle insulin action in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Med 1991; 90 [Suppl 6A]: 22-8
11. Davies PJ, Davies DR, Levitzki A. y cols: Transglutaminase is essential in receptor mediated endocytosis of alpha-2-macroglobulin and polypeptide hormones. Nature 1980; 283: 162-7
12. Del Prato S, Vigili de Kreutzenberg S, Riccio A, Tiengo A: Hepatic sensitivity to insulin: effects of sulfonylurea drugs. Am J Med 1991; 90[Suppl 6A]: 29-36
13. Ferner RE: Oral hypoglycemic agents. Med Clin North Am 1988; 72: 1323-35
14. Paice BJ, Paterson KR, Lawson DH: Undesired effects of sulfonylurea drugs. Adv Drug Reat Acute Pois Rev 1985; 1: 23-6
15. Podgainy H, Bressler R: Biochemical basis of the sulfonylurea-induced Antabuse syndrome. Diabetes 1968; 17: 679-83
16. Krans HMJ: Insulin, glucagon and oral hypoglycemic drugs. En: Dukes MNG. ed: Myler's Side Effects of Drugs. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1984
17. Ferner RE, Neil HAW: Sulfonylureas and hypoglycemia. Br Med J 1988; 296: 949-50
18. Melander A: Clinical pharmacology of sulfonylureas. Metabolism 1987; 36[Suppl 1]: 12-6
19. Lebovitz HE: Oral hypoglycemic agents. En: Rifkin H, Porte D. eds: Ellenberg and Rifkin's s Diabetes Mellitus. Theory and Practice. 4th ed. New York: American Elsevier Science Publishing Co Inc 1990; pp 554-76
20. Kadowaki T, Hogura R: Chlorpropamide-induced hyponatremia: incidence and risk factors. Diabetes Care 1983; 6: 468-71
21. Fantus IG, Brosseau R: Mechanism of action of metformin: Insulin receptor and post receptor effects *in vitro* and *in vivo*. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 898-905
22. Jackson RA, Hawa MI. y cols: Mechanism of metformin action in non insulin-dependent diabetes. Diabetes Care 1987; 6: 468-71
23. Huidobro F, Videla C, Hernández G. y cols: Acidosis láctica en diabéticos asociada a buformina. Rev Méd Chile 1989; 117: 46-8
24. Aylwin CG, López G, García de los Ríos M. y cols: Fracaso a hipoglicemiantes orales. Experiencia clínica en un seguimiento de 20 años. Rev Méd Chile 1988; 116: 729-35
25. Brown KF, Crooks M: Displacement of tolbutamide, glibenclamide and chlorpropamide from serum albumin by anionic drugs. Biochem Pharmacol 1976; 25: 1175-8
26. Lebovitz HE: Clinical utility hypoglycemic agents in the management of patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Med 1983; 75 [Suppl 5 B]: 94-9
27. Krall LP: Oral hypoglycemic agents. En: Marble A, Krall LP, Bradley R, Christlieb A, Soeldner JS. eds: Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger 1985; pp 412-52
28. Costamaillère L, Arteaga A, Velasco N. y cols: Función beta insular en falla secundaria a las sulfonilureas en diabéticos, mediante determinación del péptido C del suero. Rev Méd Chile 1984; 112: 1206-13
29. Ruiz F, Durruty P, López G, García de los Ríos M: Niveles de insulina en diabéticos no insulinodependientes con fracaso secundario a hipoglicemiantes orales. Rev Méd Chile 1981; 109: 821-4
30. Durruty P, García de los Ríos M, López G: Fracaso secundario a drogas hipoglicemiantes orales, función beta insular determinada con péptido C urinario. Rev Méd Chile 1988; 116: 301-7
31. Vigneri R, Trischita V, Italia S. y cols: Treatment of NIDDM patients with secondary failure to glyburide: comparison of the addition of either metformin or bed-time NPH insulin to glyburide. Diabetes Metab 1991; 17: 232-4
32. Del Prato S, Vigili de Kreutzenberg S, Riccio A. y cols: Partial recovery of insulin secretion and action after combined insulin-sulfonylurea treatment in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary failure to oral agents. Diabetologia 1990; 33: 688-95
33. Peters AL, Davidson MB: Insulin plus sulfonylurea agent for treating Type 2 diabetes. Ann Intern Med 1991; 115: 45-53
34. Taskinen MR, Sane T, Helve E. y cols: Bed-time insulin for suppression of overnight free-fatty, acid blood glucose and glucose production in NIDDM. Diabetes 1989; 38: 580-8
35. Schwartz SL, Fisher JS, Kipnes MS, Boyle M: Effects of short–term insulin therapy upon therapeutic response to glipizide. Am J Med 1987; 83[Suppl 3A]: 22-30
36. Weinberger M, García de los Ríos M: La acarbosa: coadyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus. Bol Hosp SJ de Dios 1984; 31: 62-5
37. Reaven GM, Lardinois CK, Greenfield MS, Schwartz HC, Vreman HJ: Effect of acarbose on carbohydrate and lipid metabolism in NIDDM patients poorly controlled by sulfonylureas. Diabetes Care 1990; 13[Suppl 3]: 32-6

AUTOCONTROL DE LA DIABETES MELLITUS 14

Drs. Pilar Durruty A. (B.Q.) y Manuel García de los Ríos A.

Como ya se ha expresado con especial énfasis en Capítulos anteriores, el principal objetivo del tratamiento del paciente diabético es optimizar el control metabólico, vale decir, tratar de alcanzar glicemias dentro de rangos fisiológicos, tanto en ayunas como post prandiales. Como consecuencia, los enfermos logran niveles aceptables de hemoglobina y proteínas glicosiladas, y por otra parte, tienden a normalizar el colesterol total, el colesterol-HDL y los triglicéridos. Sin embargo, se debe tener presente que las complicaciones microangiopáticas se pueden prevenir sólo mediante el control metabólico óptimo y permanente.

En los últimos años se ha considerado que el autocontrol es parte indispensable del tratamiento, y su objetivo es mantener una homeostasis permanente de la glicemia. Esto es especialmente válido en aquellos pacientes sometidos a insulinoterapia, debido a la inestabilidad metabólica de la mayoría de ellos, la que es particularmente importante en los insulinodependientes. Por este motivo, la diabetes difiere de otras enfermedades en el sentido que el enfermo debe estar activamente involucrado tanto en la realización de exámenes de glicemias, glucosurias y acetonurias, como en su posterior ajuste terapéutico (1).

Los principales requisitos para lograr un buen autocontrol son la motivación del paciente y su estabilidad psicológica. El enfermo debe recibir instrucción personal de parte del equipo de salud, respecto al tipo de exámenes que necesita realizarse, la técnica correcta que debe emplear y los momentos en que debe efectuarlos. Asimismo, debe estar capacitado para interpretar los resultados de estos exámenes, a fin de proceder a los cambios de terapia que sean necesarios, según las pautas entregadas por el médico. El sujeto registrará por escrito los valores de las determinaciones, así como las modificaciones de su tratamiento para que el médico conozca los cambios que ha efectuado y pueda darle las instrucciones necesarias hasta el próximo control. La instrucción debe reforzarse y evaluarse continuamente, con el fin de que se cumplan los objetivos del autocontrol. En la Tabla 1 se resumen los principales fundamentos del autocontrol.

TABLA 1

AUTOCONTROL DE LA DIABETES MELLITUS

- Motivación del paciente.
- Individuo psicológicamente estable.
- Educación continua y evaluación periódica.
- Determinación de los parámetros bioquímicos.
- Descripción escrita de la condición metabólica.
- Capacitación para efectuar cambios en su terapia.

EXAMENES DE AUTOCONTROL

Las industrias farmacéuticas han desarrollado sistemas para analizar en forma rápida algunos parámetros de laboratorio clínico. Estos métodos se han simplificado de tal manera que pueden ser realizados por una persona sin mayor experiencia técnica, siempre y cuando haya sido capacitada en forma adecuada por alguien que conozca la forma correcta de proceder. Debido al escaso material que se requiere, pueden ser manejados por el propio paciente en su domicilio, empleando reactivos que vienen listos para su uso, con las instrucciones de trabajo precisas y muy bien indicadas, las que en general no presentan mayores dificultades.

a. *Microglicemia*

Los sistemas rápidos para medir glicemia utilizan cintas que tienen en un extremo la zona reactiva, sobre la cual se deja caer una gota de sangre capilar obtenida de un dedo o del lóbulo de la oreja. Se espera un tiempo determinado y exacto para que se produzca la reacción, generalmente 1 minuto, y luego se mide el cambio de color e intensidad de la zona reactiva, mediante lectura visual o con un instrumento denominado reflectómetro. La intensidad del color es directamente proporcional a la concentración de glucosa.

Se han desarrollado muchos sistemas para la determinación rápida de glicemia, los que difieren básicamente en el tipo de cinta y modelo del reflectómetro empleado. Además, se han introducido pequeñas modificaciones en el procedimiento y variaciones en los instrumentos, lo que facilita la calibración y el manejo. El paciente debe conocer muy bien el sistema que ha elegido emplear, es decir, cintas reactivas de lectura visual o con reflectómetro, entre aquéllos recomendados por su médico.

Nosotros hemos estudiado la confiabilidad de varios sistemas de microglicemia con el siguiente método: en una misma muestra de sangre capilar correlacionamos los valores de glicemia obtenidos con los métodos rápidos y aquéllos determinados con hexoquinasa, por ser este último el método de referencia internacional para la determinación de glucosa. Encontramos que todos los sistemas rápidos eran confiables, ya que los resultados de las glicemias fueron similares a los obtenidos con hexoquinasa; no se apreció diferencias de confiabilidad entre los distintos métodos rápidos (2). En general, con estas técnicas existe una pequeña sobreestimación de los valores inferiores a 100 mg/dl y una subestimación en las cifras superiores a 300 mg/dl, pero de escasa importancia clínica. Se apreció que la desviación de los resultados va en aumento hacia los valores extremos. Debido a la sobrestimación señalada, investigamos los valores de las glicemias con cintas reactivas en episodios de hipoglicemia que clínicamente podían considerarse leves, moderados o severos. En estos tres grupos, los promedios de glicemia medidos con estos métodos disminuyeron en forma progresiva y fueron significativamente diferentes y absolutamente concordantes con la sospecha diagnóstica, lo que apoya la utilidad del método en estos cuadros. Por lo tanto, no cabe duda que las determinaciones de microglicemia dan valores de una adecuada exactitud y precisión, que los hace muy útiles en el autocontrol de los pacientes. Numerosos trabajos (3, 4, 5) confirman la confiabilidad de estos sistemas y recomiendan su empleo para el autocontrol, pero por ningún motivo para el diagnóstico de diabetes.

En este momento, basándonos en nuestra experiencia (6), nos parece que de las cintas de lectura visual, la de más fácil procedimiento y comparación de colores es el Haemoglukotest 20-800 R, que además tiene la ventaja de poder leerse también en el reflectómetro (Reflolux II) (7). Entre los reflectómetros disponibles en el país, son más convenientes los de lectura digital, con cronómetro incorporado y calibración automática. La tecnología ha seguido perfeccionando estos instrumentos, de manera que actualmente son más pequeños, portátiles, con memoria de los últimos resultados e incluso de menor costo.

b. *Glucosurias*

Se ha diseñado cintas para la determinación de glucosuria cualitativa (glucocinta, diastix, etc.) y otras semicuantitativas (Diabur Test 5000), que permiten determinar en forma aproximada y con un amplio rango, 0-50 g/l, las concentraciones de glucosa en orina. Estas últimas son más recomendables para el autocontrol de los pacientes.

La zona reactiva de estas cintas está impregnada con glucosa oxidasa, y el agua oxigenada producida por la reacción actúa sobre el cromógeno para dar la reacción de color; la intensidad de la coloración es directamente proporcional a la cantidad de glucosa.

Es importante tener presente que los cuerpos cetónicos disminuyen la intensidad de la coloración, de tal modo que frente a una cetonuria importante, se obtienen cifras de glucosuria menores a las reales. Por otra parte, hay compuestos, tales como los blanqueadores, que dan falsas reacciones positivas.

Hemos realizado estudios de confiabilidad comparando los resultados obtenidos en determinaciones de glucosuria con Diabur Test 5000 y una técnica cuantitativa de laboratorio (reactivo de Fehling), encontrando que los valores de glucosa determinados con ambos métodos eran similares y con una excelente correlación entre ellos (r = 0.995). Los valores superiores a 30 g/l tienden a ser sobrevalorados, sin embargo, la diferencia observada no es importante. Lo anteriormente señalado nos permite recomendar estas cintas para el autocontrol de glucosuria (8).

Es sabido que en general no existe una buena correlación entre las determinaciones simultáneas de glicemia y glucosuria en un mismo enfermo, debido a múltiples factores, especialmente la variabilidad del umbral renal. Esta situación se presenta tanto en DMID como en DMNID, lo que se aprecia en las Figuras 1 y 2 de nuestra experiencia. Se puede observar que se encuentran casos aglucosúricos con glicemias de 300 mg/dl, y otros con valores inferiores a 150 mg/dl en sangre y con 50 g/l en orina. Esta discrepancia es aún más marcada en individuos con

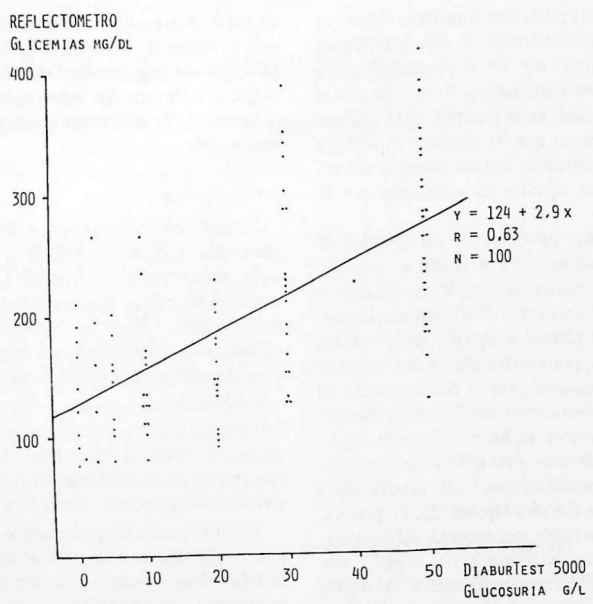


Figura 1. Diabéticos insulinodependientes. Creatininemia ≤ 1,0 mg/dl. Correlación entre glicemias y glucosurias simultáneas.

insuficiencia renal, en los cuales puede existir hiperglicemia extrema con cifras bajas de glucosuria, razón por la cual las determinaciones de este último examen en forma aislada no tienen ningún valor en esos enfermos y no deben emplearse en el autocontrol.

c. *Cetonuria*

En la actualidad existen métodos muy simplificados para la medición cualitativa de cuerpos cetónicos en orina, los que deben ser realizados por los pacientes en determinadas circunstancias. Se encuentran en el comercio en forma de cintas (Ketostix) o de tabletas reactivas (Acetest), que viran del blanco al violeta y cuya intensidad de color es directamente proporcional a la concentración de cuerpos cetónicos.

Basándose en los antecedentes ya señalados, los laboratorios farmacéuticos han desarrollado tiras con zonas reactivas que permiten la medición simultánea de acetona y glucosa (Keto Diabur Test 5000 y Ketodiastix) y que, junto a los exámenes de glicemia, son de gran apoyo para el control del DMID inestable.

En la Tabla 2 aparecen los exámenes de autocontrol y algunos nombres comerciales de los sistemas más empleados en nuestro medio.

TABLA 2

EXAMENES DE AUTOCONTROL

Microglicemia	Haemoglukotest 20-800 Glucostix	Lectura visual
Microglicemia	Haemoglukotest 20-800 R – Reflolux II Glucostix – Glucometer II	
Glucosuria	Diabur Test 5000 Diastix	
Cetonuria	Ketostix Acetest	
Glucosuria y Cetonuria	Keto Diabur Test 5000 Ketodiastix	

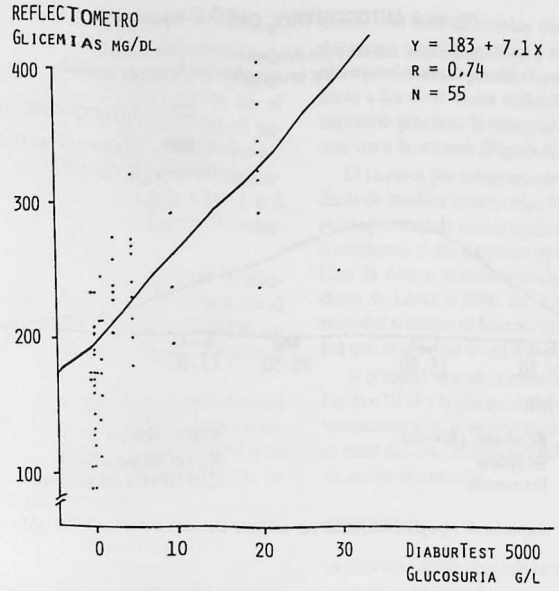


Figura 2. Diabéticos insulinodependientes. Creatininemia ≥ 1,5 mg/dl. Correlación entre glicemias y glucosurias simultáneas.

AUTOCONTROL DE LOS DIABETICOS TRATADOS CON INSULINA

Nos referiremos al automonitoreo en individuos tratados con insulina, tanto DMID como embarazadas diabéticas y DMNID con fracaso secundario a drogas hipoglicemiantes orales que requieren de insulina como terapia. El autocontrol debe ser especialmente intensificado en los dos primeros casos, por su labilidad metabólica.

El autocontrol se realiza con microglicemia, ocasionalmente complementado con glucosuria y cetonuria, de acuerdo a esquemas horarios preestablecidos e individuales según el plan insulínico particular. El paciente debe hacer las modificaciones insulínicas de acuerdo a los resultados de las glicemias y/o glucosurias, según las instrucciones dadas por su médico.

TABLA 3

ESQUEMA DE MODIFICACION DE LA DOSIS DE INSULINA

Resultados Glicemias mg/dl	*Ajuste de dosis%*
< 80	Disminuir 5
80 - 150	Mantener dosis
151 - 200	Aumentar 5
201 - 240	Aumentar 10
> 240	Aumentar 15

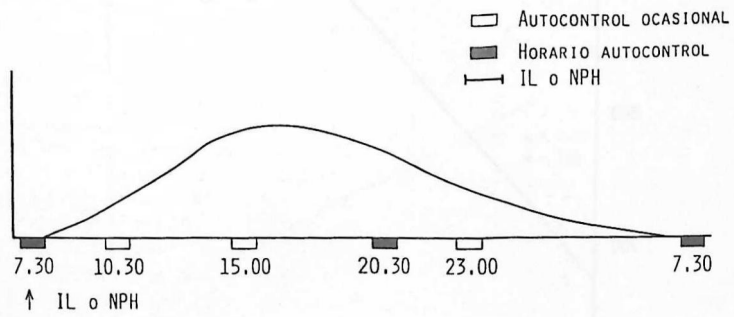
Según el esquema insulínico que emplea el paciente y la hora en que realiza la microglicemia, si es necesario modificará la dosis de insulina que corresponda, aumentándola o disminuyéndola en un 5 a 10% o más. Al paciente se le entrega una pauta de estas variaciones, expresada en porcentaje o en unidades de insulina, que en general oscilan entre 1 y 4 unidades dependiendo de la cuantía de la dosis que debe modificar y del nivel glicémico de ese momento.

En los últimos años se ha desarrollado en forma experimental el uso de computadores que, alimentados con los datos que le proporciona el paciente (glicemias previas, dosis de insulina), le informa de las modificaciones insulínicas que debe realizar. Este sistema resulta para el usuario más confiable que su propia decisión y disminuye las posibilidades de hipoglicemia (9).

Todas las modificaciones de las dosis de insulina que se analizarán se refieren a casos de hiper o hipoglicemias no debidas a infracciones del régimen,

Figura 3. **AUTOCONTROL DMID** (Esquema 1)

Indicación: una dosis de insulina intermedia matinal.
Microglicemias: en ayunas y ocasionalmente antes de comida.



Resultados glicemias	*Ajuste de dosis*
En ayunas	IL o NPH inmediata
Pre-comida	IL o NPH al día siguiente

Sospecha de hipoglicemia nocturna: realizar autocontrol a las 3.00 AM.

ejercicios físicos o errores cometidos en la dosificación de la insulina.

Como sugerencia muy general, en la Tabla 3 se indica una guía de ajuste insulínico según la glicemia del autocontrol, en que se expresa en forma porcentual la modificación de la dosis correspondiente. Si el médico considera preferible indicar los cambios en unidades, debe entregarle una pauta al paciente, haciendo previamente la conversión.

En la Tabla 4 se muestran los valores de glicemia recomendados en la literatura internacional, para las distintas horas del automonitoreo (1). Aunque estos niveles nos parecen extremadamente exigentes, constituyen una meta en el control metabólico del diabético.

Habitualmente el tratamiento insulínico se inicia con una sola dosis de Insulina Lenta o NPH colocada a primera hora de la mañana, aun cuando posteriormente sea necesario, en la mayoría de los casos, pasar a doble dosis o a tratamiento insulínico intensificado.

TABLA 4

VALORES OPTIMOS DE GLICEMIAS EN AUTOCONTROL

Antes del desayuno	70 - 110 mg/dl
Antes de la comida	70 - 130 mg/dl
Postprandial 1 hora	≤ 180 mg/dl
2 horas	≤ 150 mg/dl
2 a 4 de la madrugada	> 70 mg/dl

Nos referiremos en particular a cada uno de los diferentes planes de automonitoreo, desde los más simples hasta los más complejos.

ESQUEMA 1

Indicación: una dosis de insulina intermedia, lenta o NPH, matinal.

Para este esquema y para todos los demás, el horario ideal en que se deberían realizar las determinaciones de microglicemias es el siguiente: 1/2 h antes de desayuno, a media mañana, después de almuerzo, 1/2 h antes de comida y después de comida. Debido a estos múltiples exámenes, que el paciente muchas veces rechaza, es recomendable efectuar en el Esquema 1, a lo menos dos autocontroles diarios, el primero siempre 1/2 h antes del desayuno y el otro en cualquiera de los horarios ya indicados, por ejemplo, 1/2 h antes de comida, debiendo cambiarse este segundo autocontrol en los días sucesivos, a las horas anotadas en el esquema ideal. Así, en cinco días se obtiene un perfil glicémico completo y, además, una vez a la semana, se realizará en un mismo

día todas las microglicemias a las horas mencionadas anteriormente.

Si alguno de estos exámenes revela hiper o hipoglicemia, deberá repetirse al día siguiente en el mismo horario; y si vuelve a salir alterado, el paciente modificará la dosis de insulina, según las indicaciones de la Figura 3. Si se sospecha hipoglicemia nocturna, hará una microglicemia a las 2 ó 3 AM; si este examen la confirma, reducirá de inmediato la dosis matinal siguiente.

Siempre resulta indispensable efectuar ocasionalmente el perfil glicémico de las 24 horas, en el horario ideal, a objeto de constatar si se logra la euglicemia o, en caso contrario, pasar a los esquemas más complejos.

En aquellos casos en que todos los controles son aceptables, excepto el de media mañana, que se encuentra elevado en forma repetida, el médico deberá indicar una mezcla de insulina intermedia con insulina cristalina antes del desayuno.

ESQUEMA 2

Indicación: mezcla de insulina intermedia y cristalina matinal.

Las horas del automonitoreo son las indicadas en el esquema ideal; sin embargo, se realizarán a lo menos tres microglicemias diarias, 1/2 h antes de desayuno, a media mañana y antes de comida; esta última es la que se va cambiando en los días sucesivos a las otras horas indicadas como ideales. Es necesario practicar la totalidad de los autocontroles una vez a la semana (Figura 4).

El examen pre-desayuno sirve para modificar la dosis de insulina intermedia en forma inmediata. La microglicemia de media mañana señala los cambios a efectuarse al día siguiente en la insulina cristalina. Con la determinación pre-comida se ajustará la dosis de Lenta o NPH del día siguiente. Se debe recordar siempre el horario ideal de autocontroles, los que se efectuarán en días sucesivos.

Si el sujeto se trata con una sola dosis de Insulina Lenta o NPH y la glicemia de las 7.30 AM es persistentemente alta, pero con buen autocontrol durante el resto del día, se indicará doble dosis de insulina de acción intermedia.

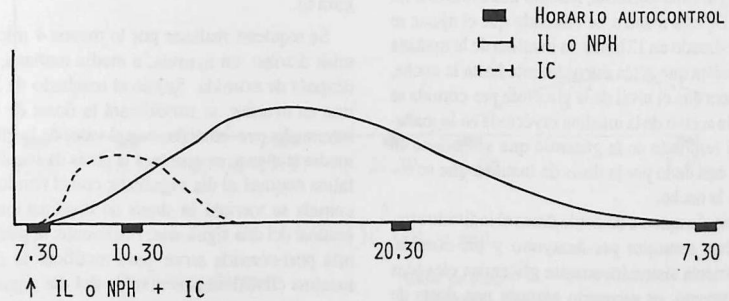
ESQUEMA 3

Indicación: doble dosis de insulina intermedia matinal y pre-comida.

Para iniciar este plan, se redistribuye la dosis total que el paciente se estaba colocando en una sola inyección, indicando 2/3 ó 3/4 de esta dosis en la

Figura 4. **AUTOCONTROL DMID** (Esquema 2)

Indicación: una mezcla de insulina intermedia y cristalina matinal.
Microglicemias: en ayunas y a media mañana, ocasionalmente antes de comida.

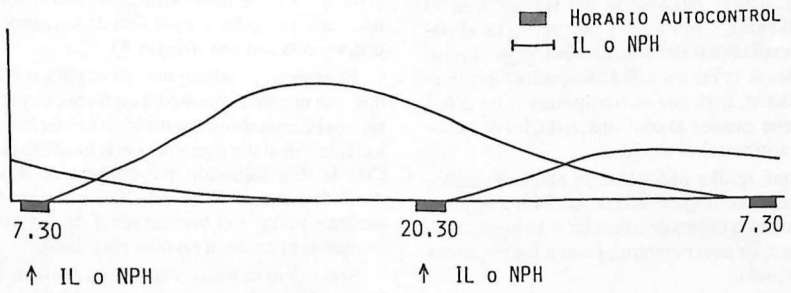


Resultados glicemias	*Ajuste de dosis*
En ayunas	IL o NPH inmediata
A media mañana	IC al día siguiente
Pre-comida	IL o NPH al día siguiente

Sospecha de hipoglicemia nocturna: realizar autocontrol a las 3.00 AM.

Figura 5. **AUTOCONTROL DMID** (Esquema 3)

Indicación: doble dosis de insulina intermedia matinal y pre-comida.
Microglicemias: en ayunas y antes de comida.



Resultados glicemias	*Ajuste de dosis*
En ayunas	IL o NPH pre-comida
Pre-comida	IL o NPH matinal

Sospecha de hipoglicemia nocturna: realizar autocontrol a las 3.00 AM.

mañana y el resto en la noche. Es necesario efectuar a lo menos dos autocontroles diarios, pre-desayuno y pre-comida. En los días sucesivos completará el horario de autocontroles según el esquema ideal (Figura 5).

Con el resultado de la glicemia de ayunas, se hará el ajuste de la dosis de Insulina Lenta o NPH pre-comida, y con el valor de la glicemia pre-comida, se modificará la dosis de Insulina Lenta o NPH matinal del día siguiente. Frente a la sospecha de hipoglicemia nocturna, realizar autocontrol a las 3 AM. De esta manera, se entiende que el ajuste se hace desfasado en 12 horas: la insulina de la mañana se considera que actúa intensamente hasta la noche, de manera que el nivel de la glicemia pre-comida se debe a la acción de la insulina inyectada en la mañana, y el resultado de la glicemia que se obtiene en ayunas está dado por la dosis de insulina que se colocó en la noche.

Si con el esquema de doble dosis el individuo tiene buenos controles pre-desayuno y pre-comida, pero presenta sistemáticamente glicemias elevadas post-desayuno, es necesario agregar una dosis de insulina cristalina en la mañana, junto a la de acción intermedia.

Si además existe hiperglicemia después de la comida, se debe agregar un suplemento de insulina cristalina pre-comida.

ESQUEMA 4

Indicación: doble dosis: doble mezcla de insulinas intermedia y cristalina matinal y pre-comida.

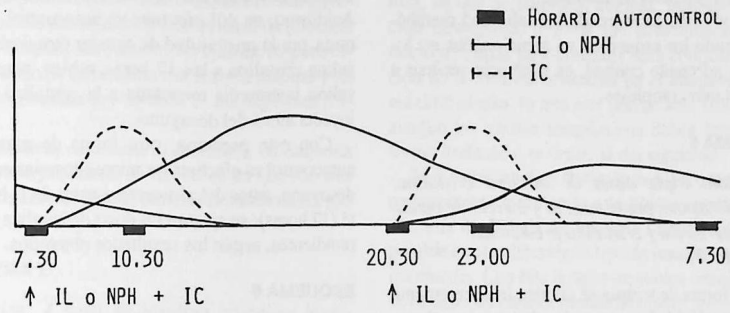
Se inicia con pequeños refuerzos de insulina cristalina, aproximadamente el 25% de la dosis correspondiente de insulina intermedia, sin exceder al comienzo las 10 U de insulina cristalina. Posteriormente se van ajustando ambas insulinas por separado, de acuerdo a las glicemias del autocontrol (Figura 6).

Se requiere realizar por lo menos 4 microglicemias diarias: en ayunas, a media mañana, antes y después de comida. Según el resultado de la glicemia en ayunas, se modificará la dosis de insulina intermedia pre-comida; con el valor de la glicemia a media mañana, se ajustará la dosis de insulina cristalina matinal al día siguiente; con el resultado pre-comida se variará la dosis de insulina intermedia matinal del día siguiente; finalmente, la microglicemia post-comida sirve para rectificar la dosis de insulina cristalina pre-comida del día siguiente. Si hay sospecha de hipoglicemia nocturna, se efectuará autocontrol a las 3 AM.

En diabéticos muy inestables, en que no se obtiene buen control con estos esquemas, se deben realizar otras combinaciones de terapia insulínica,

Figura 6. **AUTOCONTROL DMID** (Esquema 4)

Indicación: doble dosis: doble mezcla de insulina intermedia y cristalina, matinal y pre-comida.
Microglicemias: en ayunas, a media mañana, antes y después de comida.

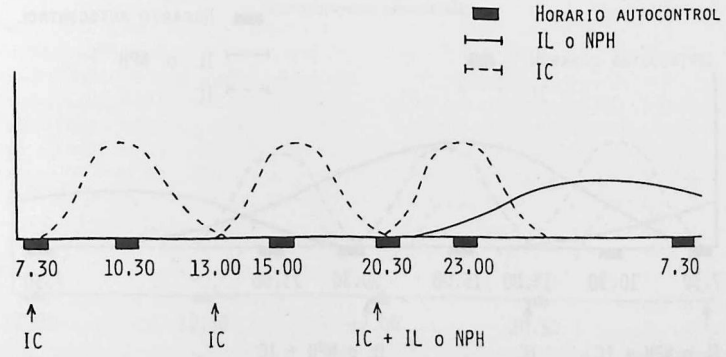


Resultados glicemias	*Ajuste de dosis*
En ayunas	IL o NPH pre-comida
Media mañana	IC matinal
Pre-comida	IL o NPH matinal
Post-comida	IC pre-comida

Sospecha de hipoglicemia nocturna: realizar autocontrol a las 3.00 AM.

Figura 7. **AUTOCONTROL DMID** (Esquema 5)

Indicación: triple dosis de insulina cristalina: pre-desayuno, pre-almuerzo y mezcla de insulina intermedia y cristalina pre-comida.
Microglicemias: en ayunas, a media mañana, post-almuerzo y post-comida.



Resultados glicemias	*Ajuste de dosis*
En ayunas	IL o NPH pre-comida
Media mañana	IC matinal
Post-almuerzo	IC pre-almuerzo
Post-comida	IC pre-comida
	Todos los ajustes al día siguiente

Sospecha de hipoglicemia nocturna: realizar autocontrol a las 3.00 AM.

dependiendo de la hora del día en que el autocontrol indique descompensación en forma reiterada. Por ejemplo, si la hiperglicemia es post-almuerzo, se indicará triple dosis de insulina.

En los casos de marcada inestabilidad metabólica, cuando los esquemas ya mencionados no logran un adecuado control, es necesario recurrir a métodos más complejos.

ESQUEMA 5

Indicación: triple dosis de insulina cristalina: pre-desayuno, pre-almuerzo y mezcla de insulina intermedia y cristalina pre-comida.
(Figura 7).

Esta forma de terapia se emplea frecuentemente en nuestra Unidad, tanto en las diabéticas embarazadas como en los niños diabéticos muy lábiles.

El automonitoreo se efectúa con microglicemia pre-desayuno para conocer el efecto de la insulina intermedia inyectada la noche anterior, antes de comida, cuya dosis se ajustará desfasada en 12 horas. También se practicarán microglicemias a media mañana, post-almuerzo y antes de comida. De acuerdo con los valores de glicemia de las dos primeras horas, se realizará el ajuste de la dosis de insulina cristalina correspondiente al día siguiente. Asimismo, es útil efectuar un autocontrol pre-comida, por la posibilidad de agregar otra dosis de insulina cristalina a las 17 horas, o bien, agregar insulina intermedia mezclada a la cristalina que se inyecta antes del desayuno.

Con este esquema, otra forma de manejar el autocontrol es efectuar las microglicemias antes del desayuno, antes del almuerzo y antes de la hora del té (17 horas); se ajustan las dosis de insulina correspondientes, según los resultados obtenidos.

ESQUEMA 6

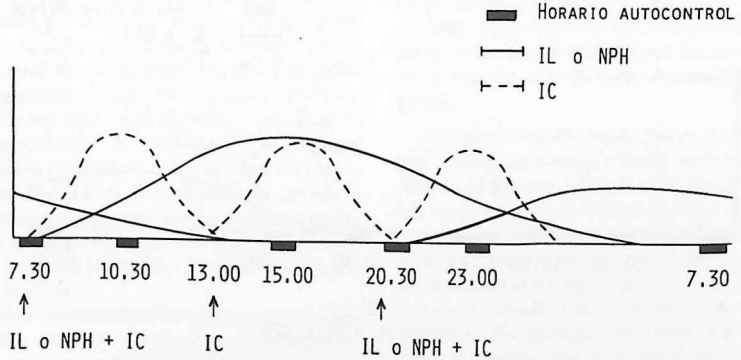
Indicación: triple dosis: doble mezcla de insulina intermedia y cristalina matinal y pre-comida y cristalina pre-almuerzo.

El horario del autocontrol es en ayunas, a media mañana, post-almuerzo, antes y después de comida. Con el resultado de la glicemia en ayunas, se ajusta

Figura 8. **AUTOCONTROL DMID** (Esquema 6)

Indicación: triple dosis: doble mezcla de insulina intermedia y cristalina matinal y pre-comida y cristalina pre-almuerzo.

Microglicemias: en ayunas, a media mañana, post-almuerzo, antes y después de comida.



Resultados glicemias
En ayunas
Media mañana
Media tarde
Pre-comida
Post-comida

Ajuste de dosis
IL o NPH pre-comida
IC matinal
IC pre-almuerzo
IL o NPH matinal
IC pre-comida

Sospecha de hipoglicemia nocturna: realizar autocontrol a las 3.00 AM.

la dosis de insulina intermedia pre-comida; con el valor de media mañana, se modifica la insulina cristalina matinal del día siguiente; la glicemia post-almuerzo permite cambiar la insulina cristalina pre-almuerzo del día siguiente; con el nivel de glicemia antes y después de comida, se ajustan respectivamente las dosis de insulina intermedia matinal y de insulina cristalina pre-comida al día siguiente (Figura 8).

Finalmente, es necesario recurrir a un esquema de cuatro inyecciones, en los casos en que con tres inyecciones diarias no se obtiene la homeostasis glicémica.

ESQUEMA 7

Indicación: 4 dosis de insulina cristalina inyectadas antes de las 4 comidas del día.

Las dosis de cada inyección son muy variables y se indican según el automonitoreo (Figura 9). Las microglicemias antes de las comidas determinan la dosis correspondiente de insulina a inyectar en ese momento.

Para este esquema recomendamos, siguiendo la tendencia de la mayoría de los autores, que las microglicemias se efectúen en los períodos preprandiales (pre-comidas), lo que permite un ajuste inmediato de las dosis de insulina. En los otros esquemas, en que se emplean, además, insulinas de acción intermedia, usamos las determinaciones de microglicemias post-comidas para controlar la acción de la insulina cristalina en el momento de su máximo efecto, lo que nos parece más fisiológico, aunque los ajustes terapéuticos deben hacerse en forma desfasada, es decir, al día siguiente.

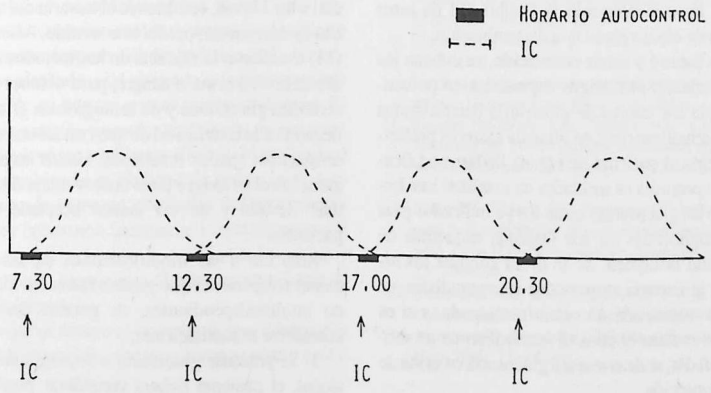
Este esquema de 4 dosis de insulina cristalina se complementa mezclando a la última inyección del día, una dosis baja de insulina ultralenta (no disponible en el país) o algún tipo de insulina de acción intermedia. Con esta terapia insulínica intensificada se obtiene un control metabólico muy semejante al que se logra con una bomba infusora de insulina.

Como ya se ha señalado, es indiscutible que el autocontrol del paciente con tratamiento insulínico se debe realizar con microglicemias; este examen es rápido, simple en su procedimiento, de fácil comprensión, y da valores de glicemia de adecuada exactitud para ser empleados en el control del diabético, lo que permite hacer los ajustes insulínicos. Sin embargo, para obtener glicemias con resultados

Figura 9. **AUTOCONTROL DMID** (Esquema 7)

Indicación: cuatro dosis de insulina cristalina antes de las cuatro comidas del día.

Microglicemias: pre-comidas.



Resultados glicemias
Pre-comidas

Ajuste de dosis
IC pre-comida
Ajuste inmediato

Sospecha de hipoglicemia nocturna: realizar autocontrol a las 3.00 AM.

TABLA 5

AJUSTE INSULINICO EN DMID SEGUN GLUCOSURIA SEMICUANTITATIVA.

Resultado de glucosuria	*Modificación de dosis*
negativa	reducir 10%
1 - 2,5 - 5 g/l	mantener dosis
10 - 20 g/l	aumentar 5%
30 - 50 g/l	aumentar 10%

confiables, el enfermo debe estar bien capacitado y sus conocimientos deben ser reforzados en forma continua. También debe tomarse en cuenta que las cintas pueden sufrir deterioro durante el almacenamiento. Por otra parte, representan un alto costo adicional del tratamiento.

Dado que el paciente frecuentemente rechaza el autocontrol con microglicemias múltiples, algunas de ellas se pueden reemplazar por glucosurias. Este examen es más fácil de realizar, de menor costo y no es invasivo. No obstante, como ya se ha mencionado, se debe tener presente que los niveles de glucosuria no tienen una correlación directa con los de glicemia y dependen del umbral renal. Además, en la determinación con cinta se producen valores disminuidos de glucosuria cuando existen concomitantemente cuerpos cetónicos en cantidad considerable.

Por otra parte, los resultados de la glucosuria son menos confiables porque los métodos disponibles hasta ahora sólo son de lectura visual, lo que siempre lleva involucrado la posibilidad de error por falta de objetividad en la determinación.

En la Tabla 5 y como orientación, se indican los posibles ajustes insulínicos expresados en porcentaje, según los valores de glucosuria determinados semicuantitativamente; en algunos casos es preferible entregar al paciente una pauta de las modificaciones expresadas en unidades de insulina. Los horarios de las glucosurias serán los ya indicados para las microglicemias en los distintos esquemas de tratamiento insulínico. Si se desea conocer los niveles de glucosuria en períodos interprandiales, se hará una recolección de orina fraccionada, y si es necesario evaluar el control metabólico en un momento del día, se determinará glucosuria en orina de segunda micción.

En algunos casos es indispensable hacer autocontrol con cetonuria, especialmente en aquellos pacientes muy inestables, con glicemias mayores de 300 mg/dl y glucosurias mantenidas mayores de 30 g/l; también cuando el diabético presenta alguna enfermedad infecciosa asociada o trastornos digestivos agudos. Además, se incluyen las embarazadas diabéticas en período inestable y los pacientes en tratamiento con bomba.

En el insulinodependiente se realizará autocontrol con microglicemia y, cuando se complementa con glucosuria, es aconsejable realizar determinación simultánea de glucosuria y cetonuria.

Siempre que se menciona el autocontrol, se subentiende que es el paciente en tratamiento insulínico quien debe realizarlo, hecho que actualmente se considera imprescindible para mantener la normoglicemia. Es frecuente que algunos niños diabéticos y sus padres crean conocer los niveles glicémicos por los síntomas que presentan o por otros hechos subjetivos, lo que los induce a no realizar microglicemias o, lo que es peor, a tomar actitudes terapéuticas. Estudios al respecto demuestran que, incluso pacientes bien entrenados en el conocimiento de su enfermedad, son incapaces de discernir con certeza sus valores de glicemia (10).

AUTOMONITOREO EN EL DIABETICO NO INSULINODEPENDIENTE

Aunque la práctica del autocontrol en el DMNID no es tan indispensable como en los DMID, es recomendable que estos pacientes realicen un examen de glucosuria diario post prandial y microglicemia aleatoria una vez a la semana en ayunas, y postprandial a las 2 horas, cambiando el horario del autocontrol en días sucesivos. En este sentido, Allen y cols. (11) estudiaron la eficacia de los métodos de automonitoreo en orina o sangre, para obtener mejores controles glicémicos y de hemoglobina glicosilada, llegando a la conclusión de que con ambos sistemas se obtenían iguales resultados. Hacen notar que el autocontrol en sangre tiene la desventaja de su costo más elevado y de ser menos aceptado por los pacientes.

Respecto a las modificaciones de las indicaciones terapéuticas que pueden hacer los diabéticos no insulinodependientes, en general, se pueden considerar tres situaciones:

1. Si presenta glucosuria e hiperglicemia ocasional, el paciente deberá considerar posibles infracciones del régimen y, por lo tanto, someterse a su estricto cumplimiento.

2. Si las hiperglicemias y glucosurias son frecuentes, tendrá que hacer un ajuste dietético y/o cambios de tratamiento, los que serán indicados por el médico.

3. En aquellas situaciones en que presente glucosurias negativas e hipoglicemias, el paciente revisará el cumplimiento de la dieta y, en algunos casos, deberá reducir la dosis de droga oral, previa consulta a su médico.

Es absolutamente indispensable que el paciente en autocontrol lleve una descripción escrita de su condición metabólica, anotando la fecha, hora, tipo y resultado de los exámenes efectuados, así como los ajustes terapéuticos que ha realizado. El médico tratante indicará el método de registro que estime más adecuado para cada caso.

En la actualidad, existen reflectómetros con memoria y también, en otros países, minicomputadores que se acoplan a los reflectómetros, donde queda registrado el valor del examen, el día y la hora, de manera que el paciente no puede alterar el resultado al transcribirlo a un sistema escrito como el mencionado anteriormente.

Sin lugar a dudas, el automonitoreo presenta la enorme ventaja de tener a un paciente en buen control metabólico, con todos los beneficios que esto significa en su calidad de vida; pero existen algunos problemas que se deben mencionar. El médico que atiende diabéticos y ha incorporado los sistemas de autocontrol a sus planes terapéuticos, debe conocer muy bien su manejo para poder enseñar al individuo qué es el automonitoreo, cómo hacerlo, cuándo y en cuánto ajustar su terapia; esto a su vez lleva implícito una educación continua, que deberá iniciarse precozmente después del diagnóstico (12). El médico, por otro lado, está obligado a dedicar parte importante de su tiempo a estas tareas educativas. El diabético necesita aprender a vivir con su enfermedad y resolver sus problemas diarios. El profesional debe considerar la posibilidad de que en ocasiones el enfermo le entregue resultados deliberadamente falseados (síndrome "cuéntame lo que tú quieras"); además, no debe olvidar la realidad del paciente y su psicología, ya que para algunos es un sistema de vida inaceptable.

El costo en dinero es inmediato, pero a largo plazo, al disminuir las complicaciones agudas y crónicas, significa una inversión de incalculable valor en salud y bienestar. Es conocido que el costo en reparar, si ello fuera posible, es altísimo, en cambio, la inversión en prevención es siempre menor.

BIBLIOGRAFIA

1. Shade DS, Santiago JV, Skyler JS, Rizza RA: Autocontrol de la glucosa sanguínea. En: Shade DS. y cols. eds: Insulinoterapia Intensiva. Madrid: Jarpyo Editores 1986; pp 175-222
2. Ruiz F, Durruty P, García de los Ríos M: Estudio comparativo de técnicas con cintas reactivas para la determinación de glucosa en sangre. Rev Méd Chile 1982; 110: 236-41
3. American Diabetes Association: Consensus Statement. Self-monitoring of blood glucose. Diabetes Care 1991; 14 [Suppl 2]: 57-62
4. Wing RR, Lamparsky DM, Zaslow S. y cols: Frequency and accuracy of self-monitoring of blood glucose in children; relationship to glycemic control. Diabetes Care 1985; 8: 214-8
5. Clarke WL: Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. Diabetes Care 1987; 10: 622-8
6. Ruiz F, Durruty P, García de los Ríos M: Evaluación de métodos de glicemia para el autocontrol de la diabetes. Rev Arg Diabetes 1985; 19: 26-31
7. Durruty P, García de los Ríos M: Confiabilidad de los métodos semicuantitativos de autocontrol: Diabur Test 5000 y Haemoglukotest 20-800 realizados por pacientes diabéticos. Bol Hosp SJ de Dios 1986; 33: 5-13
8. Unidad de Diabetes y Nutrición. Hospital San Juan de Dios: Autocontrol en diabetes mellitus con determinación de glucosurias semicuantitativas. Bol Hosp SJ de Dios 1983; 30: 112-3
9. Chiarelli F, Tumini S, Morgese G, Albiser AM: Controlled study in diabetic children comparing insulin-dosage adjustment by manual and computer algorithms. Diabetes Care 1990; 13: 1080-4
10. Gonder-Frederick LA, Snyder AL, Clarke WL: Accuracy of blood glucose estimation by children with IDDM and their parents. Diabetes Care 1991; 14: 565-70
11. Allen BT, Delong ER, Feussner JR: Impact of glucose self-monitoring on non-insulin treated patients with Type II diabetes mellitus. Diabetes Care 1990; 13: 1044-50
12. Delamater AM, Bubb J, Davis SJ. y cols: Randomized prospective study of self management training with newly diagnosed diabetic children. Diabetes Care 1990; 13: 482-98

HIPOGLICEMIA EN EL DIABETICO

15

Drs. Patricio Davidoff G. y Gloria López S.

El cuadro clínico de la hipoglicemia fue descrito por Banting el año 1923 en sus primeras experiencias con el uso de insulina. El estudio de su fisiopatología en animales se inició en 1924 con los trabajos de Houssay, Cannon, Riddle y Poll, quienes en forma separada demostraron la importancia de la respuesta adrenérgica en la hipoglicemia.

Las primeros estudios en humanos son los de Holzbauer y Vogt (1954), que confirmaron la hipersecreción de adrenalina durante la hipoglicemia. En 1959, Somogyi postuló que la hipoglicemia desencadena secreción de ACTH, adrenalina y otras hormonas antiinsulínicas, que inducen hiperglicemia de rebote.

DEFINICION Y DIAGNOSTICO

La hipoglicemia se define como el cuadro clínico que aparece con glicemias inferiores a 50 mg/dl en plasma o 45 mg/dl en sangre total. Esta definición se basa en la observación de sujetos normales asintomáticos que regularmente presentan valores mayores a las cifras señaladas. En los DMID, niveles inferiores a 60 mg/dl en sangre total se asocian a leves alteraciones cognitivas, disfunción cerebral y alteraciones neuropsicológicas variadas (1, 3). En los DMID se observan trastornos del ritmo electroencefalográfico con glicemias entre 30 y 40 mg/dl (3). Esta variabilidad del nivel glicémico depende de fluctuaciones individuales en la capacidad cerebral de extracción de glucosa, sin relación con la edad, velocidad de descenso de la glicemia, presencia o ausencia de los síntomas adrenérgicos ni con otros factores dependientes de la diabetes (2, 4).

El diagnóstico de hipoglicemia en el diabético se basa tanto en el valor de la glicemia como en la existencia de síntomas. En el DMID, el diagnóstico debe ser bioquímico, ya que gran parte de ellos carece de síntomas o los presentan tardíamente. Se debe considerar hipoglicemia todo valor inferior a 60 mg/dl en sangre, medido por métodos específicos (Tabla 1).

TABLA 1

CRITERIOS PARA DEFINIR LA HIPOGLICEMIA EN EL DMID

Concentración de glucosa (mg/dl)	*Método específico en sangre venosa total*	*Criterio de manejo clínico*
Leve	45 - 60	Tratada por el paciente
Moderada	35 - 45	
Severa	< 35	Tratada por otra persona c/s hospitalización

CLINICA

La hipoglicemia se manifiesta por dos tipos de síntomas: 1. Adrenérgicos y 2. Neuroglucopénicos.

1. *Síntomas adrenérgicos o neurovegetativos*

Las catecolaminas secretadas durante la hipoglicemia son responsables de los síntomas neurovegetativos y cardiovasculares clásicos de la hipoglicemia: sudoración fría, hipotermia, palidez, temblor de extremidades, a veces con una sensación de temblor interior y taquicardia con palpitaciones. Ocasionalmente, trastornos del ritmo cardíaco (supraventriculares o ventriculares), hipertensión sistólica y crisis de *angor pectoris*, en sujetos con enfermedad coronaria.

Además, la hipoglicemia provoca una estimulación del núcleo bulbar del neumogástrico, lo que produce manifestaciones vagales de tipo digestivo, tales como sensación de hambre súbita con necesidad imperiosa de satisfacerla, a veces dolorosa, con espasmos epigástricos, náuseas y vómitos.

2. *Signos neuroglucopénicos*

Habitualmente las células cerebrales sólo consumen glucosa. Los síntomas hipoglicémicos dependen de la sensibilidad de las diferentes estructuras cerebrales a la deprivación de glucosa. Existe una sensibilidad decreciente, desde los elementos más desarrollados a los menos desarrollados: corteza, elementos subcorticales (núcleo caudado, tálamo y bulbo), médula y nervios periféricos.

Glicemia mg/dl		
60 –	NEUROGLUCOPENIA DISCRETA:	(malestar general)
57 –	Secreción de adrenalina	
55 –	Manifestaciones adrenérgicas y neurovegetativas	
45 –	NEUROGLUCOPENIA MODERADA:	alteraciones psicológicas, psiquiátricas, déficits neurológicos menores (trastornos de la visión, del lenguaje, de la marcha)
36 –	NEUROGLUCOPENIA SEVERA:	glucosa intracerebral cercana a cero, con déficit neurológico progresivo hacia el coma y muerte cerebral.

Figura 1. Progresión de las manifestaciones hipoglicémicas.

La hipoglicemia se manifiesta progresivamente por tres tipos de trastornos:

a. *Malestar general*, caracterizado por astenia importante, psíquica y física, ansiedad, irritabilidad, dificultad de concentración, sensación de debilidad en las piernas, hormigueos en la boca y los dedos, parestesias y calambres de los miembros inferiores, cefalea, somnolencia y, con menor frecuencia, sensación vertiginosa y lipotimia.

b. *Problemas de orden psiquiátrico* que provocan dificultades diagnósticas. Confusión aguda de tipo pseudo ebriedad, agitación, cambios del humor, trastornos de la personalidad, comportamiento delictual y alucinaciones.

c. *Problemas neurológicos*. Inicialmente son menores, como alteraciones de la visión (borrosa, doble), del lenguaje y de la marcha. Con la progresión del estado hipoglicémico, aparecen crisis convulsivas generalizadas o localizadas, déficit motores y sensitivos, hemiparesias, hemiplejías y finalmente, el coma.

El coma hipoglicémico se caracteriza por presentar respiración normal, salvo si hay compromiso del centro respiratorio, sudoración abundante, piel fría y pálida, taquicardia, y en ocasiones presión arterial elevada. Junto a estos síntomas iniciales, con la progresión del cuadro aparecen contracturas musculares, especialmente *trismus* y un síndrome piramidal, con Babinsky bilateral. Si no se realiza tratamiento adecuado, se profundiza el compromiso de conciencia. Inicialmente existe obnubilación con agitación y finalmente se llega al coma neurológico profundo, con espasmos tónicos, problemas respiratorios, rigidez de descerebración, miosis y arreflexia pupilar.

La hipoglicemia severa y prolongada puede provocar un edema cerebral con hemorragias y necrosis, que dejan secuelas irreversibles. Entre estas últimas, la más frecuente es la llamada encefalopatía hipoglicémica, caracterizada por demencia con o sin movimientos anormales de tipo parkinsoniano o coreoatetósicos. En forma excepcional puede observarse una neuropatía amiotrófica distal, simétrica, de las cuatro extremidades.

FRECUENCIA

En los DMID las hipoglicemias moderadas son muy frecuentes; los DMNID las presentan en un 20% de los casos (5). Los episodios severos ocurren anualmente en el 13 a 30% de los DMID (6) y son menos frecuentes en niños y adolescentes que en los adultos. El coma hipoglicémico se presenta en el 10% de los DMID, aproximadamente una vez al año. El riesgo de hipoglicemia varía según el grado de control metabólico; mientras mejor es el control, mayor es la probabilidad de hipoglicemia (6). Según el Diabetes Control and Complication Trial (7), el tratamiento insulínico intensificado, que es el único capaz de mejorar el control metabólico de pacientes muy inestables, duplica o triplica la frecuencia de hipoglicemias leves y moderadas, pero reduce hasta diez veces el número de episodios severos. En los DMNID, las hipoglicemias severas se presentan en el 5% de los casos tratados con drogas orales (8).

FISIOLOGIA DE LA CONTRARREGULACION

La glucosa es la fuente energética utilizada por el cerebro y se requiere un suministro continuo desde la circulación. El cerebro no puede sintetizar la glucosa y sus depósitos duran sólo escasos minutos; tampoco es capaz de aumentar rápidamente la extracción de glucosa circulante.

En el sujeto normal la hipoglicemia es un cuadro excepcional ya que numerosos mecanismos reguladores mantienen los niveles glicémicos en un estrecho rango normal. En los diabéticos se alteran estos

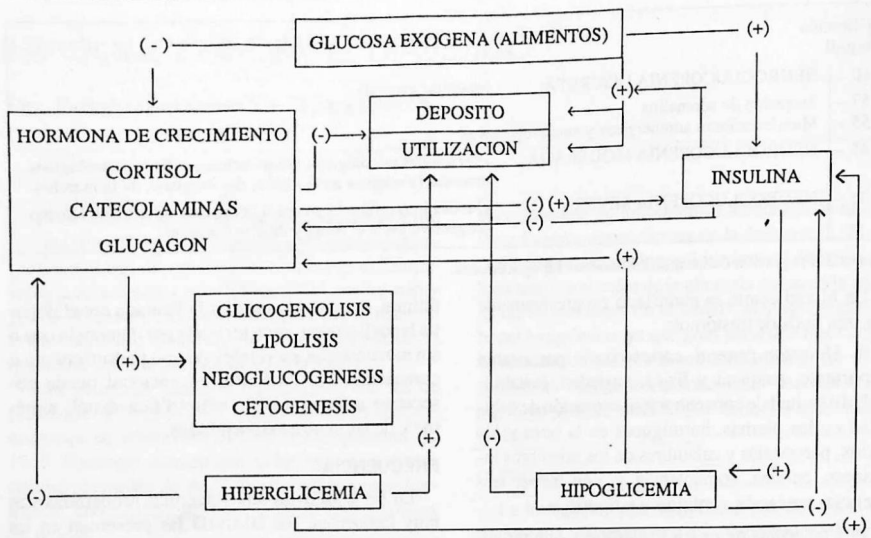


Figura 2. Homeostasis glucídica.

mecanismos reguladores y la hipoglicemia se transforma en un fenómeno frecuente.

Mecanismos de regulación de la glicemia

La glicemia representa la suma de los flujos de entrada y salida de glucosa de la circulación. Las entradas provienen de fuentes exógenas (alimentación) y endógenas (neoglucogénesis, glicogenólisis). Las salidas dependen de la utilización por los tejidos (oxidación) y del depósito en forma de reservas (glicógeno y triglicéridos). Estos flujos están regulados tanto por la insulina, como por las hormonas de contrarregulación.

La alimentación estimula la secreción de insulina y, al mismo tiempo, inhibe la liberación de las hormonas contrarreguladoras. La insulina estimula la utilización y el depósito de glucosa, y posee efectos bloqueadores de los sistemas enzimáticos responsables de la glicogenólisis, neoglucogénesis y lipólisis. Además, frena directamente la secreción del glucagón.

Las hormonas de contrarregulación (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento) activan los sistemas enzimáticos de la glicogenólisis, neoglucogénesis y lipólisis. Además, reducen la secreción y la acción insulínica, al disminuir la utilización y el depósito de glucosa. Luego, como mecanismo autorregulatorio, aumenta la secreción de insulina. La adrenalina estimula la liberación de glucagón y quizás también de la hormona de crecimiento.

La hiperglicemia, por "efecto de sustrato", influye en estos sistemas. En presencia de insulinemias mínimas, se frena la producción hepática de glucosa, aumenta su captación tisular por vía independiente de la insulina y se inhibe la secreción de glucagón y hormona de crecimiento. Por el contrario, la hipoglicemia reduce la secreción insulínica y el consumo de glucosa, y estimula la liberación de glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento.

Finalmente, varios neurotransmisores y otras hormonas gastrointestinales, desempeñan un papel amplificador o reductor de los sistemas anteriores. Sin embargo, su importancia no ha sido bien establecida. La repercusión sobre la hiperglicemia parece gravitante, no así en la defensa contra la hipoglicemia.

En resumen, la homeostasis glucídica depende del balance de múltiples factores (8), cuyas interrelaciones son complejas y aún no bien conocidas (Figura 2). La defensa contra la hipoglicemia es consecuencia de la relación entre insulina, glucagón y catecolaminas. El desencadenamiento de los mecanismos de defensa depende exclusivamente del nivel glicémico alcanzado.

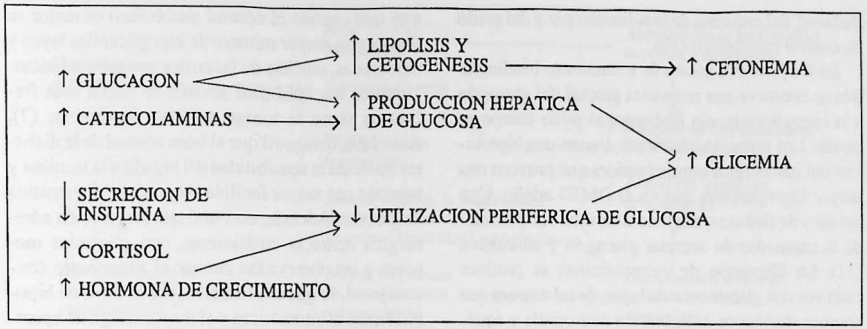


Figura 3. Mecanismos de defensa contra la hipoglicemia.

Mecanismos de defensa contra la hipoglicemia

Los mecanismos de defensa o contrarreguladores se desencadenan con niveles glicémicos menores a 55 mg/dl (9). La prevención o corrección de la hipoglicemia involucra la disipación de la actividad insulínica y la activación de los sistemas contrarregulatorios. Estos dos mecanismos son importantes en la hipoglicemia por ayuno, insulina o drogas; en el ejercicio, en cambio, al persistir la actividad insulínica, los mecanismos de contrarregulación son los responsables de mantener la glicemia.

El primer factor de contrarregulación frente a una hipoglicemia es el glucagón, que actúa aumentando la producción hepática de glucosa (glicogenólisis, neoglucogénesis) y la cetogénesis. La adrenalina actúa normalmente en una segunda fase: aumenta la liberación de glucagón, la producción hepática de glucosa y la lipólisis. Disminuye la secreción de insulina y, posteriormente, la utilización periférica de glucosa. Estas dos hormonas, glucagón y catecolaminas, tienden a elevar la glicemia y el nivel de cuerpos cetónicos a fin de favorecer el flujo de fuentes energéticas hacia el sistema nervioso central.

Si hay déficit de glucagón, la adrenalina pasa a ser la defensa contra la hipoglicemia. Cuando fallan ambas hormonas, un bajo aporte exógeno de glucosa provocará siempre el cuadro, dado que los otros mecanismos contrarreguladores son insuficientes para prevenirla o corregirla.

El cortisol y las catecolaminas provocan insulinorresistencia que se prolonga por dos horas después de una hipoglicemia. La hormona de crecimiento induce el mismo fenómeno, el que comienza cuatro horas después del episodio y se mantiene por un período similar, evitando así que se repita la hipoglicemia.

La acción del sistema nervioso autonómico es importante. La médula adrenal es un conglomerado de neuronas simpáticas postganglionares sin axón y constituye la mayor fuente de adrenalina. Cuando existe una neuropatía que daña las vías autonómicas, se pierde la secreción adrenérgica frente a la hipoglicemia.

La defensa contra la hipoglicemia durante el ejercicio depende en primera instancia de la activación simpatocromafín. La secreción de noradrenalina limita en cierto grado la utilización de glucosa, estimula la secreción de glucagón y la producción hepática de glucosa. Normalmente los cambios en los niveles de insulina y glucagón no parecen ser críticos; sin embargo, cuando la acción de catecolaminas es deficiente, se hace imprescindible la reducción de la actividad insulínica y principalmente, el aumento de la secreción de glucagón. Si los tres mecanismos están deprimidos, sobreviene la hipoglicemia (10) (Figura 3).

Contrarregulación de la hipoglicemia en la diabetes

Los DMNID poseen una respuesta contrarregulatoria normal. En cambio, en el DMID se han descrito múltiples alteraciones en estos mecanismos, las que dependen del tiempo de evolución de la

diabetes, del esquema de insulinoterapia y del grado de control metabólico (10).

En los primeros meses de tratamiento insulínico, aún se conserva una respuesta parcial del glucagón a la hipoglicemia; sin embargo, al poco tiempo se pierde. Los niños, inicialmente, tienen una hipersecreción adrenérgica compensadora que provoca una mayor hiperglicemia que en el DMID adulto. Con los años de diabetes, muchos enfermos van perdiendo la capacidad de secretar glucagón y adrenalina (11). La liberación de catecolaminas se produce cada vez con glicemias más bajas, de tal manera que algunos diabéticos antiguos sin neuropatía y aquéllos con neuropatía autonómica clínica, tienen una secreción adrenérgica muy tardía que se presenta con glicemias inferiores a 40 mg/dl. Estos sujetos caen en neuroglucopenia sin mediar síntomas iniciales de alerta; frecuentemente presentan hipoglicemias severas y necesitan atención médica de urgencia para prevenir un daño neurológico irreversible (6).

La hiperinsulinemia permanente, propia del tratamiento del DMID, constituye un factor importante en la depresión de los mecanismos contrarregulatorios. La insulina bloquea directamente la producción hepática de glucosa. Una insulinemia sobre 40 µU/ml, frecuente en el DMID, produce siempre este efecto; además, inhibe la secreción de glucagón inducida por el aumento de adrenalina, explicando la mayor frecuencia de hipoglicemias en el DMID durante el ejercicio. Es decir, el mal control metabólico, que exige el empleo de altas dosis de insulina, aumenta el riesgo de hipoglicemias frecuentes.

Las hipoglicemias severas o repetidas parecen provocar una adaptación del sistema nervioso central, probablemente por alteración de los glucorreceptores hipotalámicos que se habitúan a glicemias cada vez menores, aumentando la extracción de glucosa por unidad de tiempo (4). Como consecuencia, se retrasa la activación adrenal y los síntomas de alerta dependientes de catecolaminas (6). Este defecto es estímulo-específico, ya que durante el ejercicio y en otros tests, la función adrenal está conservada (12). Este trastorno se encontró en el 17% de nuestros casos (6).

En el DMID existiría una menor capacidad de respuesta a las catecolaminas, lo que podría influir en la pérdida o retraso de los síntomas adrenérgicos.

Los estudios realizados en diabéticos sometidos a tratamientos insulínicos intensificados demuestran que cuando el control metabólico es mejor se observa un mayor número de hipoglicemias leves y moderadas, muchas de las cuales son asintomáticas. También los episodios severos se hacen más frecuentes si no se toman medidas preventivas (7). Amiel (9), demostró que el buen control de la diabetes aumenta la sensibilidad del hígado a la insulina y suprime con mayor facilidad la producción hepática de glucosa. Además, encontró que la secreción adrenérgica aparecía tardíamente, con glicemias menores a las observadas durante el tratamiento convencional, lo que explica el mayor número de hipoglicemias asintomáticas y el mayor riesgo de episodios severos.

Mecanismos de pérdida de la contrarregulación en el paciente diabético

Hirsch (12), demostró en los diabéticos que la respuesta de la hormona de crecimiento a la hipoglicemia está retardada y es de menor intensidad. Este defecto, al igual que el de la adrenalina, es estímulo-específico. Cryer (13) observó que la respuesta deficiente del glucagón es igualmente específica al estímulo hipoglicémico, cuyo mecanismo fisiopatológico no está aún aclarado. Experimentalmente, el hiperinsulinismo agudo no parece ser la causa. El mismo autor postula que el hiperinsulinismo crónico o la hiperglicemia mantenida pueden causar el fenómeno.

Bolli (11) comprobó que los pacientes que tienen anticuerpos antiinsulina presentan niveles elevados de insulina libre, que bloquea la secreción de glucagón y también el efecto de una inyección de esta hormona en caso de hipoglicemia. Esto destaca el papel del hiperinsulinismo, pero no lo explica todo, ya que hay sujetos sin anticuerpos que tampoco presentan respuesta del glucagón a la hipoglicemia (Figura 4).

En el DMID la pérdida de los mecanismos de contrarregulación se asocia al mejor control metabólico a largo plazo, la duración de la diabetes y la frecuencia de hipoglicemias. Un estudio nuestro en DMID demostró que a igual control metabólico, la duración de la diabetes y la mayor frecuencia de hipoglicemias están relacionados con la pérdida de los mecanismos de defensa (6). Es probable que las reacciones severas y repetidas no sólo reduzcan los síntomas adrenérgicos, sino que también alteren la respuesta de las otras hormonas contrarreguladoras.

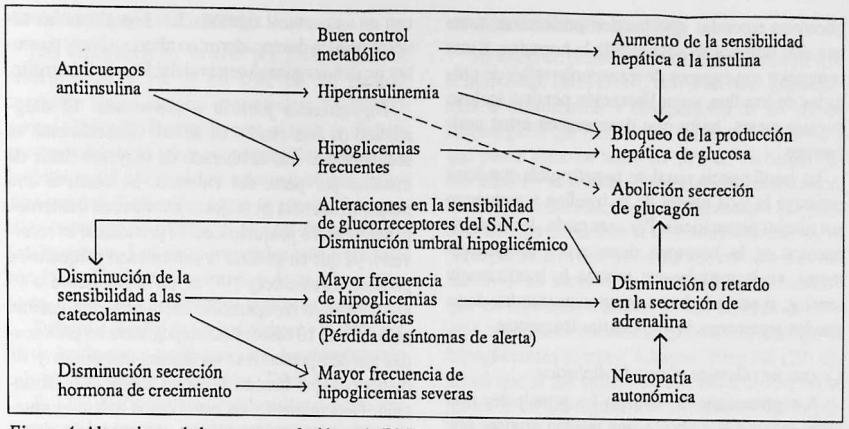


Figura 4. Alteraciones de la contrarregulación en la DMID

CAUSAS DE HIPOGLICEMIA EN EL DIABETICO

Los múltiples mecanismos reguladores de la glicemia explican la baja frecuencia de hipoglicemias en el sujeto normal. En cambio, en el diabético esta complicación es un efecto secundario habitual del tratamiento y puede originarse en el propio estado diabético como en otros factores asociados (Tabla 2).

El análisis de las causas de hipoglicemia constituye la base para la prevención de futuros episodios; en el DMID, ésta es consecuencia directa del tratamiento. Un estudio de 400 DMID (14) concluyó que las hipoglicemias severas se deben a: 1) Error de tratamiento (48%): equivocación del paciente (28%) y de la indicación médica (20%); 2) Diabetes lábil (18%); 3) Enfermedad intercurrente con reducción de la ingesta de comida (6%); 4) Causas desconocidas (22%).

Las insulinas actualmente en uso son inmunogénicas, incluso las altamente purificadas y las humanas, aunque en menor grado. Los complejos antígeno-anticuerpo circulantes constituyen reservorios que pueden liberar insulina, lo que explica las hipo-

TABLA 2

CAUSAS DE HIPOGLICEMIA

		DMID	DMNID
I. FACTORES RELATIVOS AL ESTADO DIABETICO			
A. Error del paciente:	Alimentación insuficiente	SI	SI
	Ejercicio sin precauciones	SI	NO
	Falta de colación y/o disminución de la dosis de insulina, frente a síntomas menores previos	SI	—
B. Error del médico:	Dosis excesiva de insulina o mala combinación de insulinas	SI	—
	Mala indicación de droga oral	—	SI
	Indicación de drogas que aumentan la actividad hipoglicemiante	SI	SI
	Prescripción dietética inadecuada: omitir colaciones, falta de educación al paciente	SI	—
C. Otras anormalidades:	Disminución o ausencia de síntomas adrenérgicos	SI	—
	Anticuerpos antiinsulina exógena	SI	—
	Nefropatía diabética con insuficiencia renal	SI	SI
II. OTROS FACTORES ASOCIADOS, NO RELATIVOS A LA DIABETES			
	Autoinmunes	SI	SI
	Insuficiencia cardíaca, hepática o renal, deshidratación	SI	SI
	Embarazo	SI	SI
	Hipoglicemias facticias o provocadas	SI	SI
	Otras: endocrinas y tumorales	SI	SI

glicemias repetidas que pueden presentarse hasta tres días después de suspendida la hormona. Estos complejos son capaces de transportar miles de unidades de insulina, cuya liberación persiste incluso durante meses, hasta que desaparecen estos anticuerpos.

La insuficiencia renal de la nefropatía diabética prolonga la vida media de la insulina y aumentan sus niveles plasmáticos. Por esta razón, los requerimientos de la hormona disminuyen progresivamente, en la medida que avanza la insuficiencia renal y, si no se reducen oportunamente las dosis pueden presentarse hipoglicemias frecuentes.

Causas no relativas al estado diabético

A continuación se analizan los principales factores, ajenos a la diabetes, que pueden originar una hipoglicemia.

Causas autoinmunes. Existen enfermedades autoinmunes que pueden asociarse a una diabetes. La acantosis nigricans tipo B coexiste con una DMNID y se caracteriza por una gran insulinorresistencia, la que se debe a autoanticuerpos contra el receptor a la insulina. Con alguna frecuencia, estos anticuerpos poseen una actividad insulinosímil y provocan hipoglicemias.

En el 10 a 20% de los DMID de diagnóstico precoz se ha descrito la existencia de autoanticuerpos contra la insulina endógena que también tendrían una actividad insulino-símil.

Recientemente se describió un caso de hipoglicemia post prandial en una mujer tratada con antitiroídeos. El grupo sulfhidrilo del carbimazol y metimazol provocan la aparición de autoanticuerpos antiinsulina que estimularían la secreción de la hormona.

Estados hipovolémicos. La insuficiencia cardíaca y la deshidratación, en especial en sujetos mayores de 50 años, producen una disminución de la función renal, con lo que pueden aumentar los niveles plasmáticos de drogas orales o de insulina, provocando una hipoglicemia severa.

Embarazo. Durante el primer trimestre, el consumo de glucosa por parte del feto, además de la anorexia, náuseas y vómitos, predispone a la hipoglicemia. En las DMID este riesgo es importante, especialmente en aquéllas con terapia insulínica intensificada, las que deben ser instruidas para que realicen un autocontrol riguroso. Las hipoglicemias severas pueden desencadenar un aborto o bien, provocar un daño orgánico cerebral del feto en desarrollo.

Hipoglicemia facticia o provocada. El diagnóstico de este cuadro es difícil. Generalmente es secundario al uso deliberado de mayores dosis de insulina por parte del enfermo. Se observa con mayor frecuencia en mujeres jóvenes con trastornos psicológicos o psiquiátricos. El pronóstico es reservado, ya que en general la enfermedad psiquiátrica persiste. Grunenberg (15) en un seguimiento a 15 años, observó recuperación hacia una vida normal sólo en 3 de 10 casos. Estas hipoglicemias provocadas pueden presentarse en sujetos diabéticos y no diabéticos que buscan licencias médicas o jubilación. Generalmente, en estos casos existe el antecedente de hospitalizaciones, sin encontrar causa orgánica de hipoglicemia. El diagnóstico se certifica al encontrar una hiperinsulinemia con péptido C normal y anticuerpos a la insulina exógena.

Causas endocrinas y tumorales. Se presentan con igual frecuencia que en sujetos no diabéticos. Su descripción no está en los objetivos de este libro.

TABLA 3

FACTORES PREDISPONENTES Y PRECIPITANTES DE HIPOGLICEMIA EN EL DMNID

Factores Predisponentes

1. Desnutrición.
2. Edad mayor de 65 años.
3. Enfermedad renal y/o hepática. Insuficiencia cardíaca congestiva.
4. Enfermedad adrenocortical (insuficiencia suprarrenal o déficit de ACTH).

Factores Precipitantes

1. Disminución de la ingesta.
2. Alteraciones de la función renal por deshidratación, exámenes con radioyodo, infecciones severas y estados de *shock*.
3. Alteraciones de la función hepática por etilismo agudo, hepatitis y descompensación cardíaca.
4. Alteración de la contrarregulación glicémica por alcohol y betabloqueadores.
5. Asociación con drogas que aumentan la actividad hipoglicemiante de las sulfonilureas: bishidroxicumarina, fenilbutazona, sulfisoxazol, salicilatos, inhibidores de la monoaminooxidasa, sulfatrimetoprim, probenecid, cloramfenicol, clofibrato, metotrexato, perhexilen, quinina, dextropropoxifeno, disopiramida e insulina.
6. Otras causas: endocrinológicas, tumorales, autoinmunes, facticias.

HIPOGLICEMIA EN EL DMNID

Las hipoglicemias severas por sulfonilureas se presentan en el 5% de los DMNID. En general, coexisten varios factores precipitantes y predisponentes (Tabla 3). Habitualmente se trata de diabéticos mayores de 55 años, con alguna limitación en la función renal y que se han alimentado mal en los días previos. En muchos casos se asocia a la ingestión excesiva de alcohol y al uso de aspirina o fenilbutazona. Las drogas causales más frecuentes son las sulfonilureas potentes y de acción prolongada, como la clorpropamida y glibenclamida.

Debido a la edad de los individuos y al lento curso de los factores predisponentes, las manifestaciones son larvadas y progresivas (Tabla 4).

En las hipoglicemias moderadas y ocasionalmente en las severas, pueden presentarse algunos de los síntomas adrenérgicos clásicos, tales como sudoración fría y sensación de hambre súbita con fatiga (5).

El diagnóstico se plantea en el DMNID tratado con drogas orales, que presenta algún grado de compromiso de conciencia, déficit nutricional y coexistencia de otros factores precipitantes, como la ingesta de alcohol, que es importante tanto por su frecuencia como por la mayor letalidad asociada (16, 17).

La hipoglicemia por alcohol es más frecuente en el diabético tratado con insulina, pero cuando se presenta en asociación a sulfonilureas, el cuadro es más severo y prolongado. El alcohol es un potente inhibidor de la neoglucogénesis hepática; por ello, el tratamiento de estas hipoglicemias debe mantenerse por un mínimo de 48 horas, considerando el uso conjunto de hidrocortisona o diazoxide endovenoso, en caso necesario. El glucagón no es efectivo en sujetos desnutridos, ya que las reservas de glucógeno son bajas (5, 16).

TABLA 4

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA HIPOGLICEMIA POR SULFONILUREAS

1. Ansiedad, astenia, adinamia, torpeza mental.
2. Cambios de personalidad.
3. Compromiso de conciencia progresivo.
4. Compromiso neurológico variable: hemiplejía con desviación conjugada de los ojos, Babinsky, convulsiones, daño cerebral irreversible y muerte cerebral.

HIPOGLICEMIA EN EL DMID

Su forma de presentación clínica es generalmente individual. En el DMID con o sin neuropatía destaca la disminución y desaparición de los signos adrenérgicos que ocurre con los años de diabetes y que puede alcanzar hasta un 50% de los casos. Como también se señaló, el buen control metabólico, las terapias intensificadas y el antecedente de episodios severos frecuentes se relacionan con una nueva percepción de la hipoglicemia que conduce a un aumento de su incidencia. Mülhauser (18) demostró que un adecuado tratamiento con bombas de infusión continua de insulina no genera mayor riesgo de hipoglicemias severas. Además, Tang Fui (19) observó que si los episodios son infrecuentes, no se altera la contrarregulación. Probablemente la pérdida de la respuesta adrenérgica puede ser reversible y susceptible de mejorar con el uso de aspirina.

Especial mención merecen ciertas informaciones que han relacionado algunos casos de muertes súbitas inexplicables en DMID, con el uso de insulinas humanas. A raíz de esto, Tattersall (20), en un estudio retrospectivo de causas de muerte, y Mülhauser (21), en una investigación prospectiva de síntomas y frecuencia de hipoglicemias en sujetos tratados con insulinas de origen animal o humana, concluyen que estas últimas no son responsables de una mayor incidencia o gravedad de hipoglicemias. Tampoco dichas muertes pueden relacionarse con la especie de insulina utilizada.

HIPOGLICEMIA EN EL NIÑO DMID

Los síntomas más comunes en los niños son la fatiga y palidez. Tanto los niños normales como los diabéticos presentan una inmadurez del sistema de contrarregulación, lo que hace que en el DMID infantil la hipoglicemia severa sea un problema frecuente. En un estudio de autocontrol se observó que en el 77% de los casos con glicemias inferiores a 70 mg/dl, los niños percibían niveles glicémicos más altos (22). Brambilla (23) encontró que las concentraciones de beta-hidroxi-butirato están elevadas, lo que constituye una fuente energética adicional para el cerebro y explica la existencia de hipoglicemias severas asintomáticas.

El factor desencadenante principal de las hipoglicemias en los niños, al igual que en los adultos, es el nivel elevado de insulina libre plasmática que bloquea la capacidad de producción hepática de glucosa. Requerimientos insulínicos mayores a 0,7

U/Kg peso se asocian siempre a un hiperinsulinismo y a una mayor frecuencia de hipoglicemias. El segundo factor desencadenante lo constituye la alimentación inadecuada: menor ingesta de hidratos de carbono y falta de colaciones a media mañana y antes de ejercicios.

HIPOGLICEMIA Y EJERCICIO EN EL DMID

El metabolismo energético del diabético compensado es similar al del sujeto normal durante el ejercicio. En la fase inicial, el glicógeno muscular es la primera fuente de energía, luego se consume la glucosa sanguínea y los ácidos grasos libres. Estos últimos constituyen la mayor fuente energética cuando la utilización de glucosa está reducida. Durante el ejercicio el sujeto normal mantiene la glicemia estable; en cambio, en el DMID compensado tiende a bajar y en aquéllos mal controlados se eleva e incluso desarrollan cetosis.

A pesar de las correcciones del tratamiento y de la mayor respuesta hormonal que presentan algunos DMID, la glicemia siempre tiende a disminuir con el ejercicio prolongado. Una vez concluido éste, las hipoglicemias son frecuentes, a veces severas y nocturnas; incluso se han descrito hasta 30 horas después de practicar el ejercicio. Habitualmente ocurren en períodos de mayor actividad física, después de un tiempo de reposo.

Los principales mecanismos involucrados son el aumento de la sensibilidad a la insulina, observada durante las 12 horas siguientes al ejercicio, y la depleción de las reservas hepáticas de glicógeno, que necesita 24 a 48 horas de consumo adicional de hidratos de carbono para recuperarse. Por este motivo, se deben reducir las dosis de insulina y agregar colaciones extra de hidratos de carbono antes del ejercicio y sobre todo, en la noche después de la actividad física.

HIPOGLICEMIA NOCTURNA. FENOMENO DE SOMOGYI. FENOMENO DEL ALBA

La frecuencia de hipoglicemias nocturnas en los DMID es variable. Según diferentes Centros, fluctúa entre 10 y 65% con un promedio de 30%; la que es mayor cuando el tratamiento incluye una dosis nocturna de insulina intermedia (24). Otros factores que influyen son el requerimiento insulínico alto (> 0,7 U/kg en niños y > 1,0 U/kg en adultos), la contrarregulación deficiente con pérdida de los síntomas adrenérgicos, los tratamientos insulínicos intensificados y la diabetes muy inestable (brittle diabetes).

La magnitud del problema ha estimulado el estudio de parámetros que permitan identificarla y prevenirla. Whincup (24) en diabéticos sometidos a terapia intensificada, demostró que una glicemia a las 22 h menor o igual a 120 mg/dl se asocia a hipoglicemia nocturna en el 67 a 83% de los casos, generalmente entre las 2.00 y 4.00 AM. Su prevención se obtiene con una colación extra de 10 g de carbohidratos entre las 21.00 y 22.00 horas.

Fenómeno de Somogyi. En 1923, este investigador describió la hiperglicemia y cetosis secundaria a un episodio previo de hipoglicemia en DMID. Posteriormente, se adoptó el término "fenómeno Somogyi" para denominar las hiperglicemias de ayuno que ocurren después de una hipoglicemia en la madrugada. Se debe principalmente a las hormonas de contrarregulación, que aumentan la producción hepática de glucosa y provocan insulinorresistencia. Como se ha señalado, esta situación puede prolongarse hasta 12 h después de la hipoglicemia. La incapacidad de secretar insulina en los DMID impide que ésta contrarreste la acción de las hormonas hiperglicemiantes. También influyen los hidratos de carbono administrados durante la hipoglicemia.

Estudios recientes demuestran que la hiperglicemia matinal, después de una hipoglicemia nocturna, se presenta sólo en el 6 a 8% de los DMID y es de magnitud moderada (hasta 180 mg/dl). La baja incidencia de este fenómeno se debe a que la hiperglicemia de rebote se produce sólo después de hipoglicemias de cierta magnitud; los episodios asintomáticos no provocan hiperglicemia matinal (25), pero se asocian siempre a una mayor resistencia insulínica debido a la secreción de hormona de crecimiento, cuyos efectos son tardíos. Por otra parte, en muchos individuos la respuesta contrarregulatoria no está ausente, sino retardada y se presenta con glicemias cada vez menores.

Fenómeno del alba. Conocido en la literatura inglesa como *fenómeno de dawn*, corresponde al aumento progresivo de la glicemia que se observa entre las 3.00 y 8.00 AM en sujetos normales y en un tercio de los DMID. Se debe al pico nocturno de secreción de hormona de crecimiento que induce una resistencia insulínica hepática y periférica. En los diabéticos, este fenómeno se exacerba por el déficit de secreción insulínica, la disipación de la actividad de la dosis nocturna de insulina y por los fenómenos de contrarregulación en las hipoglicemias nocturnas (26).

Levy (27) demostró que los sujetos normales no alcanzan niveles hiperglicémicos elevados debido al aumento de la sensibilidad hepática y periférica a la insulina en la madrugada y, además, a la disminución de la secreción de la hormona de crecimiento. En los DMID descompensados no se modifica la sensibilidad hepática y periférica ni la secreción de hormona de crecimiento.

En DMID, Havlin (28) comprobó la importancia de la hipoglicemia nocturna como factor potenciador del fenómeno. Sólo los pacientes con glicemias menores a 100 mg/dl entre las 21.00 y 22.00 horas presentaron fenómeno del alba. Estos resultados deben evaluarse con estudios controlados para determinar el impacto real de la hipoglicemia nocturna en el desencadenamiento del fenómeno del alba.

TRATAMIENTO

Hipoglicemia insulínica

El tratamiento consiste en administrar azúcar u otro hidrato de carbono de absorción rápida por vía oral si el sujeto está consciente, e infusión de glucosa endovenosa si no lo está (Tabla 5). Con frecuencia se administran cantidades exageradas, que contribuyen a la hiperglicemia observada después del cuadro hipoglicémico. Se recomienda una dosis de glucosa no superior a 25 g (17). En nuestra experiencia, la mayoría de los casos se recupera con 12 a 18 g.

El tratamiento más rápido y efectivo de una hipoglicemia severa es la administración de glucosa endovenosa. El empleo de glucagón está indicado sólo en situaciones de urgencia, en que no es posible inyectar de inmediato glucosa endovenosa; sin embargo, éste puede no ser efectivo ya que el DMID posee bajas reservas de glicógeno hepático, lo que también explica el efecto más tardío del glucagón endovenoso en comparación con la glucosa.

En forma excepcional, la hipoglicemia es refractaria a la glucosa y se requiere la utilización de hidrocortisona o diazoxide.

Finalmente, una vez recuperada la hipoglicemia, el paciente debe ingerir una colación extra de 25 g de hidratos de carbono de absorción lenta y un mínimo de 300 g diarios durante 48 horas.

Hipoglicemia por drogas orales

El tratamiento consiste en administrar 25 g de glucosa endovenosa rápida y luego infundir solución glucosada al 10%, durante 24 a 48 horas, tratando de mantener una hiperglicemia moderada. La dieta debe incluir un mínimo de 300 g de carbohidratos durante las 48 horas siguientes. Sea cual fuere el tratamiento previo, se debe estudiar y corregir los factores causales y ajustar la terapia.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la hipoglicemia secundarias a la estimulación adrenérgica incluyen arritmias y aumento del gasto cardíaco, que desencadenan insuficiencia cardíaca, coronaria o infarto. La coexistencia de hipertensión e hipercoagulabilidad, ésta última debida a la mayor producción de factor VIIIa y del factor activador del plasminógeno, favorece las trombosis con déficits neurológicos transitorios.

TABLA 5

TRATAMIENTO DE LA HIPOGLICEMIA

Hipoglicemia insulínica	*Hipoglicemia por drogas orales*
Paciente consciente: 15 a 20 g de azúcar (1 cucharada grande disuelta en un vaso de agua). Repetir si es necesario.	40 a 80 ml de solución glucosada al 30% vía endovenosa rápida.
Paciente inconsciente: 40 ml de solución glucosada al 30% endovenosa rápido. Se duplica la dosis si no hay respuesta inmediata.	Instalación de suero glucosado al 10% en goteo lento por 24-48 h. Mantener glicemia entre 150-200 mg/dl.
Estudiar y corregir factores causales. Si no hay causa aparente, reducir dosis de la insulina correspondiente.	Estudiar y corregir factores causales. Reevaluar indicación y dosis de la droga oral empleada.

La sensibilidad cortical a la hipoglicemia varía según las distintas especies animales. En el DMID las alteraciones cognitivas verbales (clasificación, designación y velocidad de respuesta) comienzan con glicemias de 60 a 55 mg/dl (1). La signos de neuroglucopenia severa aparecen con glicemias entre 42 y 30 mg/dl; en estos niveles aumenta la actividad theta en el electroencefalograma, que indica disfunción neuronal. Con glicemias inferiores a 30 mg/dl aparecen los signos de compromiso frontotemporal, característicos de trastorno cerebral profundo y posibilidad de daño irreversible (2, 3).

Complicaciones específicas de las hipoglicemias severas

1. *Coma hipoglicémico*. Las neuroglucopenias leves, 45 a 60 mg/dl, no producen secuelas a largo plazo. En cambio, las hipoglicemias con convulsiones o coma dejan lesiones electroencefalográficas en el 85% de los casos, las que pueden traducirse en alteraciones del comportamiento, disminución de la capacidad de aprendizaje y memoria, disminución de la velocidad mental en la resolución de problemas y alteraciones en la coordinación ojo-mano (29).

El antiguo cuadro de "encefalopatía diabética primaria", atribuida a hipoglicemias en el DMID, puede ser el resultado de episodios repetidos de neuroglucopenias moderadas o severas. Estudios electroencefalográficos demuestran que el 25% de la población DMID presenta algún tipo de trastorno (3).

2. *Hemiplejías y hemiparesias*. Se han descrito casos de hemiplejías transitorias que semejan un accidente vascular trombótico. Las hemiparesias transitorias debidas a hipoglicemia insulínica se presentan en el 2% de los casos y suelen carecer de síntomas adrenérgicos. También se ha descrito hemiparesias transitorias en el 28% de las hipoglicemias severas por drogas orales, en general del lado derecho (72%) y de duración muy variable. Sin embargo, habitualmente son más prolongadas que un trastorno vascular isquémico transitorio. El mecanismo de la hemiplejía se atribuye a vasoespasmo, enfermedad cerebro-vascular coexistente y a estados de hipercoagulabilidad.

3. *Alteraciones neuropsicológicas*. En adolescentes se ha descrito una correlación entre frecuencia de hipoglicemias severas y alteraciones neuropsicológicas (29). Los niños que desarrollan su diabetes a edad temprana están predispuestos a trastornos cognitivos, que les provocan problemas escolares.

El comportamiento social y el desempeño ocupacional se altera como consecuencia de los trastornos cognitivos y motores. Las hipoglicemias pueden inducir reacciones fóbicas a los valores bajos de glicemia, lo que constituye una barrera psicológica para cumplir el tratamiento.

Se han descrito las siguientes complicaciones neurológicas después de una hipoglicemia severa: ataxia, retraso mental, afasia, epilepsia, incontinencia de esfínteres, parkinsonismo y movimientos coreiformes.

4. *Disminución de la presión ocular*. Los trastornos adrenérgicos de la hipoglicemia alteran la secreción y drenaje del humor acuoso, provocando cambios bruscos en la presión intraocular, los que pueden tener efectos nocivos en la delicada red capilar de neoformación vascular de la retinopatía proliferativa. Por lo tanto, debe considerarse ese riesgo al plantear un tratamiento intensificado en un DMID con retinopatía avanzada.

5. *Fracturas*. En forma excepcional pueden producirse fracturas, debido a las convulsiones tónico clónicas del coma hipoglicémico.

MORBIMORTALIDAD

La hipoglicemia por drogas orales produce secuelas neurológicas severas en el 3 a 5% de los casos y su mortalidad alcanza al 10%. Ocasionalmente, ésta se debe a arritmias cardíacas o infarto del miocardio no diagnosticado. Debe practicarse electrocardiogramas seriados en todo diabético mayor de 50 años o con antecedentes coronarios, con el fin de prevenir este factor de mortalidad.

Según diferentes Centros especializados, en el DMID la insulinoterapia convencional es responsable del 1,6 a 5% de los decesos. En los primeros sujetos sometidos a sistemas de administración continua de insulina subcutánea, la hipoglicemia fue causa de muerte en un 8% de los casos, cifra que si bien no resultó estadísticamente diferente (número de muertes-paciente-año), sorprendió, ya que el período de observación sólo fue de dos años y varios casos se debieron a un mal funcionamiento de la bomba de infusión de insulina.

No se conoce la tasa de secuelas neurológicas por hipoglicemia en el DMID. El riesgo anual promedio de hospitalización por coma hipoglicémico es de 10%. Finalmente, hay que considerar que los datos analizados posiblemente están subestimados, ya que las hipoglicemias pueden precipitar accidentes fatales, infartos o accidentes vasculares, que no le son imputados.

PREVENCION DE LAS HIPOGLICEMIAS

La educación y el tratamiento médico adecuados reducen a la tercera parte la frecuencia de hipoglicemias moderadas y eliminan las hipoglicemias severas. En este sentido, es muy importante ajustar la dieta y la insulina antes de realizar ejercicios, efectuar el autocontrol diario y comenzar la ingesta inmediata de hidratos de carbono, apenas iniciados los síntomas.

Es fundamental identificar a los sujetos de alto riesgo con el fin de corregir los factores precipitantes que se pueden modificar. Los individuos con déficit de contrarregulación son especialmente susceptibles a presentar hipoglicemias severas. La confirmación de una falla en la respuesta adrenérgica y la reducción del polipéptido pancreático durante un test hipoglicémico son los índices más precoces de una neuropatía autonómica (30). Cuando las primeras manifestaciones clínicas de una hipoglicemia son somnolencia y trastorno de la palabra, el riesgo de un episodio severo aumenta 28 veces.

Los DMID de larga evolución con alteraciones de la contrarregulación e hipoglicemias frecuentes no deben tratarse con esquemas intensificados, sino sólo aceptar un control metabólico regular. En cambio, en los niños su empleo disminuye 20 veces el riesgo de hipoglicemias severas.

En los DMNID la prevención consiste en la correcta indicación de la terapia oral, excluyendo los sujetos con insuficiencia renal, hepática o cardíaca y vigilando que la alimentación e hidratación sean adecuadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Holmes CJ, Mannkoepke K, Thompson R, Gyves P, Weydert JA: Verbal fluency and naming performance in type I diabetes at different blood glucose concentrations. Diabetes Care 1984; 7: 454-9
2. Pramming S, Thorsteinsson B, Theilgaard A, Pinner EM, Binder C: Cognitive function during hypoglycemia in type I diabetes mellitus. Br Med J 1986; 292: 647-50
3. Pramming S, Thorsteinsson B, Stigsby B, Binder C: Glycemic threshold for changes in electroencephalograms during hypoglycemia in patients with insulin dependent diabetes. Br Med J 1988; 296: 665-7
4. Mc Call C: Diabetes-induced alteration of glucose metabolism in rat cerebral microvessels. Am J Physiol 1984; 247: 462-7
5. Jennings AM, Wilson R, Ward J: Symptomatic hypoglycemia in NIDDM patients treated with oral hypoglycemic agents. Diabetes Care 1989; 12: 203-8
6. Grimaldi A, Bosquet F, Davidoff P. y cols: Le risque hipoglicemique chez le DID. En: Journées du Diabetologie. Hôtel Dieu. París: Flammarion Médecine-Sciences 1988
7. The DCCT Research Group: Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of feasibility study. Diabetes Care 1987; 10: 1-19
8. Cryer PE: Glucose homeostasis and hypoglycemia. en: Williams P. ed: Text-book of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders & Co 1985; pp 989-1017
9. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, Sherwin RS: Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1987; 316: 1376-83
10. Cryer P, White N, Santiago J: The relevance of glucose counterregulation systems to patients with insulin-dependent diabetes mellitus. End Rev 1986; 7: 131-9
11. Bolli G, De Feo P, Compagnucci P, Cartechini M. y cols: Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: Interaction of antiinsulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. Diabetes 1983; 32: 134-41
12. Hirsh M, Shamoon H: Defective epinephrine and growth hormone responses in type I diabetes are stimulus specific. Diabetes 1987; 36: 20-6
13. Cryer P, Gerich JE: Glucose counterregulation, hypoglycemia and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. N Engl J Med 1985; 313: 232-41
14. Gale E: Severe hypoglycemia in diabetic patients: Frequency, causes, prevention. Clin Endocrinol Metab 1980; 9: 461-75
15. Grunberger G, Weiner JL, Silverman R, Taylor S, Gorden P: Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin: diagnosis, treatment and long-term follow up. Ann Intern Med 1988; 108: 252-7
16. Gaudiani L, Feingold K: Alcohol and diabetes: mix with caution. Clin Diabetes 1984; 2: 121-32
17. Seltzer, HS: Drug induced hypoglycemia. A review based on 473 cases. Diabetes 1972; 21: 955-66
18. Mülhauser I, Santiago JV, Bolli GB: The frequency of severe hypoglycemia during intensive insulin therapy. Diab Nutr Metab 1988; 1: 77-88
19. Ng Tang Fui S, Pickup JC, Bending JJ. y cols: Hypoglycemia and counterregulation in insulin-dependent diabetic patients: A comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and conventional injection insulin therapy. Diabetes Care 1986; 9: 221-7
20. Tattersall RB: Unexplained deaths of type I diabetic patients. Diabetic Med 1991; 8: 49-58
21. Mülhauser I, Heinemann L, Fritsche E, Von Lennep K, Berger M: Hypoglycemic symptoms and fre-

quency of severe hypoglycemia in patients treated with human and animal insulin preparations. Diabetes Care 1991; 14: 745-9
22. Freund A, Bennet-Johnson S, Rosenbloom A, Alexander B, Apperson-Hansen C: Subjective symptoms, blood glucose estimation and blood glucose concentrations in adolescents with diabetes. Diabetes Care 1986; 9: 236-43
23. Brambilla P, Bougneres P, Santiago JV. y cols: Glucose counterregulation in preschool age diabetic children with recurrent hypoglycemia during conventional treatment. Diabetes 1987; 36: 300-4
24. Whincup G, Milner RDG: Prediction and management of nocturnal hypoglycemia in diabetes. Arch Dis Child 1987; 62: 333-7
25. Tordjman KM, Havlin CE, Levandoski LA. y cols: Failure of nocturnal hypoglycemia to cause fasting hyperglycemia in patients with insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1987; 317: 1552-9
26. Periello G, De Feo P, Torlone E. y cols: The dawn phenomenon in type I diabetes mellitus: magnitude, frequency, variability and dependency on glucose counterregulation and insulin sensitivity. Diabetologia 1991; 34: 21-8
27. Levy JI, Recasens A, Casamitjana, Figuerola D: Nocturnal insulin and C peptide rhytms in normal subjects. Diabetes Care 1987; 10: 148-51
28. Havlin CE, Cryer PE: Nocturnal hypoglycemia does not commonly result in major morning hyperglycemia in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1987; 10: 141-7
29. Ryan CM: Neurobehavioral complications of type I diabetes. Examination of possible risk factors. Diabetes Care 1988; 11: 86-93
30. Kennedy FP, Go VL, Cryer PE, Bolli GB, Gerich JE: Subnormal pancreatic polypeptide and epinephrine responses to insulin induced hypoglycemia identify patients with insulin dependent diabetes mellitus predisposed to develop overt autonomic neuropathy. Ann Intern Med 1988; 108: 54-64

16 CETOACIDOSIS DIABETICA GRAVE

Drs. Juan Carlos Tapia G. y Manuel García de los Ríos A.

La cetoacidosis diabética grave constituye la descompensación metabólica más severa de la diabetes, que se acompaña de un aumento de formación de cuerpos cetónicos y requiere terapia urgente con insulina e hidratación parenteral. (1). Esta sencilla definición empleada actualmente, incluye los conceptos que hasta hace un tiempo se denominaban coma diabético, precoma diabético y acidosis clínica severa.

Es una complicación aún frecuente, en especial entre los diabéticos insulinodependientes menores de 20 años. En nuestra Unidad, el 25% de los DMID ha ingresado una vez en cetoacidosis severa y el 12% en dos o más oportunidades. Pese a los progresos terapéuticos recientes, la mortalidad del cuadro continúa siendo elevada y las cifras de 5 a 15% anotadas por Alberti y otros autores (2, 3), son seguramente inferiores a las de nuestro país.

La cetoacidosis sigue siendo porcentualmente una importante causa de muerte en niños diabéticos menores de 15 años, incluso en países con excelentes servicios de salud. Joner en Noruega (4), estudió 1908 DMID diagnosticados entre los años 1973 y 1988; 20 de ellos fallecieron por diversas causas, lo que constituye una baja mortalidad, pero 4 casos (20% del total) se debieron a cetoacidosis.

FISIOPATOLOGIA

En condiciones fisiológicas, los niveles de insulina y glucagón, hormonas que responden a señales diametralmente opuestas, determinan el sentido del metabolismo, ya sea anabólico o catabólico, manteniendo la glicemia permanentemente dentro de un estrecho rango de normalidad. A ello contribuyen otras hormonas catabólicas, antagonistas de la insulina, tales como el cortisol, las catecolaminas y la hormona de crecimiento (5).

La cetoacidosis diabética grave se debe a una carencia aguda de insulina y a un aumento del glucagón, alteraciones hormonales que a su vez pueden depender de diversos factores desencadenantes. El trastorno señalado provoca hiperglicemia mediante una menor utilización periférica de la glucosa por disminución de la glicólisis y, conjuntamente, aumenta la producción endógena de glucosa, principal causa de la hiperglicemia, debido a un incremento de la glicogenólisis y neoglucogénesis hepática. A esto se suma la glucosa proveniente de la ingesta que, al no ser metabolizada, pasa íntegramente a la circulación. En el músculo se produce degradación proteica y los aminoácidos resultantes contribuyen a una mayor neoglucogénesis hepática.

En el tejido adiposo, de acuerdo al requerimiento energético del momento, existe normalmente un equilibrio entre lipogénesis y lipólisis, fenómeno comandado por la relación insulina/glucagón. El desbalance hormonal de la cetoacidosis exacerba la lipólisis; los triglicéridos se desdoblan en glicerol y ácidos grasos, que pasan a la circulación; estos últimos constituyen el sustrato para la formación de cuerpos cetónicos en el hígado (ácido acetoacético, ß-hidroxibutírico y acetona). Los ácidos grasos libres se degradan en el hepatocito y forman derivados acilos de la coenzima A, los cuales para entrar a las mitocondrias, donde serán oxidados, requieren de la carnitina como transportador y de las enzimas acilcarnitin transferasas I y II. La hiperglucagonemia de la cetoacidosis activa este sistema al aumentar el contenido de carnitina y favorecer su esterificación con los acilos. De este modo, la cetogénesis hepática alcanza tal magnitud, que pronto se sobrepasa la capacidad de utilización por los tejidos periféricos, determinando un acelerado aumento de la cetonemia con cetonuria progresiva; los cuerpos cetónicos no tienen umbral renal. Además la gran liberación de ácidos grasos en el tejido adiposo puede exceder la capacidad oxidativa de las mitocondrias hepáticas, de tal manera que estos ácidos grasos pasan a unirse al α-glicero-fosfato para formar triglicéridos, los que salen a la circulación como VLDL, elevándose su concentración en la sangre.

La acumulación de acetoacetato y ß-hidroxibutirato, ácidos moderadamente fuertes, hace descender el pH y provoca acidosis metabólica. Este pro-

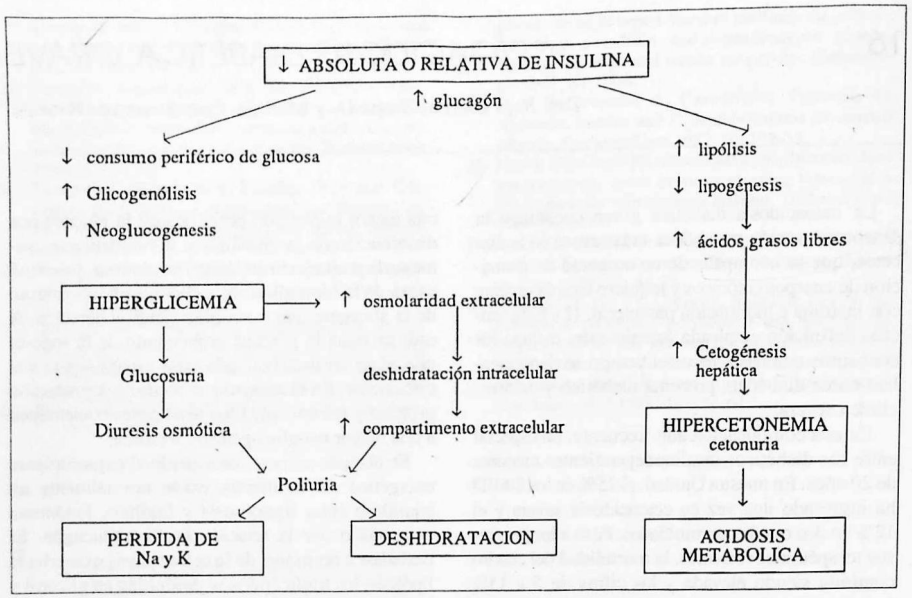


Figura 1. Fisiopatología de la cetoacidosis diabética grave.

ceso en un comienzo es lento, demora horas y a veces días, debido a que se ponen en marcha mecanismos de adaptación respiratorios y renales. En consecuencia, la mayoría de los casos de cetoacidosis debería ser previsible, si el paciente y su familia han recibido educación adecuada, están en condiciones de reconocer los síntomas, hacen autocontrol para ajuste insulínico y consultan oportunamente. En la etapa inicial el manejo es muy simple, basta ajustar el esquema insulínico prescrito o agregar pequeñas dosis de refuerzo de insulina cristalina para controlar el cuadro. En ausencia de tratamiento adecuado, los mecanismos compensatorios se hacen insuficientes frente a la cetogénesis hepática y se intensifica aceleradamente la cetoacidosis; más aún si se agregan vómitos y otras patologías que se acompañan de insuficiencia respiratoria, que también alteran el equilibrio ácido-básico.

La hiperglicemia provoca glucosuria progresiva, con diuresis osmótica, al sobrepasar la capacidad de transporte tubular máximo de glucosa (glicemias sobre 180-200 mg/dl). De este modo, las pérdidas de líquido superan la ingesta y el paciente llega a un estado de deshidratación, pasando líquido de la célula al espacio vascular, a fin de recuperar la volemia. Al desarrollarse hiperosmolaridad secundaria a la hiperglicemia, aumenta la salida de agua y iones del intracelular, en especial de potasio, que se excreta por la orina. Además, el potasio se pierde por los vómitos y por el intercambio con hidrogeniones a nivel renal.

Sin embargo, en casos severos la kalemia inicial puede estar normal e incluso aumentada, sin reflejar las pérdidas reales, debido a la gran contracción de la volemia.

En suma, el profundo trastorno metabólico e hidroelectrolítico de la cetoacidosis puede explicarse sólo por el déficit absoluto o relativo de insulina, que constituye el principal factor etiológico. El glucagón contribuiría a aumentar la cetogénesis hepática (Figura 1).

Cuando se agrega algún factor de *stress*, como infecciones, infarto del miocardio, accidente vascular encefálico u otros, el trastorno metabólico es mayor y más acelerado debido a las hormonas de contrarregulación, las que en ausencia del efecto modulador de la insulina, favorecen una mayor hiperglicemia, lipólisis y cetogénesis.

FACTORES DESENCADENANTES

Las causas capaces de provocar una cetoacidosis son muy variadas. En una revisión realizada en nuestra Unidad, en una serie de 247 casos (6), encontramos que la primera causa (47%) fue la falta de tratamiento insulínico, que comprendía la suspensión voluntaria, el uso de dosis insuficientes y las diabetes ignoradas que llegan a la cetoacidosis sin diagnóstico oportuno. La segunda causa importante fue la infección grave (35%), que actúa a través de las hormonas de contrarregulación. Luego una serie de factores misceláneos que en general se acompañan de *stress* (10%): infarto del miocardio, accidente vascular encefálico, cirugía, pancreatitis, embarazo, etc. En el 8% de los casos no fue posible establecer el origen de la cetoacidosis. Las transgresiones alimentarias por sí solas no fueron causa de descompensaciones metabólicas severas, pero muchas veces se agregan a los factores ya mencionados.

Esta es la situación en nuestro medio, y también lo es en otros países en desarrollo, los que presentan cifras muy semejantes a las nuestras. Diferente es lo que ocurre en EE.UU. y Europa, donde la primera causa es la infección, con más del 50% de los casos (3, 7, 8); en lugares muy secundarios aparece la omisión del tratamiento insulínico, probablemente por el mayor conocimiento de los pacientes respecto a su enfermedad. Así mismo, debe señalarse que en países desarrollados hay numerosos pacientes que usan bombas de infusión continua subcutánea de insulina y en ellos puede desencadenarse una cetoacidosis por falla mecánica del aparato, al interrumpirse súbitamente la entrega de insulina (9).

CUADRO CLINICO

Todo diabético, cualquiera sea su edad, puede presentar una cetoacidosis. No obstante, este cuadro es mucho más frecuente en los diabéticos insulinodependientes jóvenes, con escasa reserva insulínica. En nuestra experiencia de 247 casos, el 71,3% correspondió a este tipo y sólo el 28,7% a diabéticos no insulinodependientes.

Es fácil comprender la sintomatología una vez analizadas las alteraciones fisiopatológicas. Las primeras manifestaciones que aparecen se deben a la *descompensación metabólica* moderada inicial, especialmente poliuria por diuresis osmótica y polidipsia importantes. En una etapa más avanzada, las pérdidas de líquido son mayores, particularmente si se agregan vómitos; de modo que en un período variable de tiempo el sujeto llega a un estado de *deshidratación*, claramente observable en piel y mucosas, que puede finalizar en un cuadro de oligoanuria, a veces asociado a hipotensión arterial o franco *shock* hipovolémico. La *acidosis metabólica* es responsable de los signos respiratorios (respiración de Kussmaul, aliento cetónico), de los síntomas digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal que puede simular un abdomen agudo, especialmente en niños) y de la presencia de cuerpos cetónicos en la orina. El aliento cetónico se traduce en un olor a manzana muy característico, que incluso invade la pieza del enfermo, aunque no siempre es percibido por todos los individuos, ya que depende de una sensibilidad olfatoria particular.

El *estado de conciencia* varía ampliamente entre la lucidez, obnubilación, sopor y coma; el 26% de nuestros casos ingresó en estado de lucidez y, contrariamente, sólo el 14% estaba en coma neurológico. Por tal motivo, en la actualidad es inconveniente usar el término "coma diabético", que era una realidad en la era preinsulínica y generalmente representaba un acontecimiento terminal. Por último, se pueden encontrar síntomas o signos de la *afección causal*, como infecciones urinarias, digestivas, respiratorias, dérmicas u otra patología.

El cuadro clínico se inicia lentamente, a veces con pérdida progresiva de peso, en días o semanas; sólo en casos de niños pequeños puede aparecer en un plazo de 24 horas después de la suspensión de la insulina, en ausencia de autocontrol adecuado y agravado generalmente por una enfermedad infecciosa.

El trastorno de conciencia de la cetoacidosis se relaciona directamente con la osmolaridad y la glicemia, no así con el grado de acidosis. En 100 casos tratados con dosis bajas de insulina, confirmamos que mientras mayor es el nivel de osmolaridad y glicemia, mayor es el compromiso psicosensorial del paciente. Todos los sujetos que ingresaron en estado de coma neurológico presentaban osmolaridad sobre 330 mOsm/l. Actualmente se piensa que la alteración de conciencia se debe a deshidratación neuronal, secundaria a la pérdida de líquido y a la hiperosmolaridad del medio (10).

Debe tenerse presente que la fiebre, uno de los signos centrales de la infección, puede estar ausente en la cetoacidosis e incluso evolucionar con hipotermia (temperatura inferior a 34° C), lo que consti-

tuye un signo de muy mal pronóstico. Guerin (11) enfatiza que la hipotermia generalmente encubre una grave infección subyacente y recomienda una terapia antibiótica intensiva. En diferentes series publicadas y también en la nuestra, sólo un 10 a 12% de los casos portadores de infección presentaban fiebre al ingreso.

LABORATORIO

Entre los múltiples exámenes que existen para el diagnóstico y manejo de la cetoacidosis, sólo son fundamentales la glicemia, glucosuria, cetonemia y cetonuria, los que pueden efectuarse en cualquier laboratorio, incluso con métodos rápidos (cintas reactivas). Los otros exámenes, que requieren de técnicas más complejas, no son indispensables.

La glucosuria y cetonuria siempre están presentes en cantidad variable; pueden ser más elevadas al comienzo, cuando existe poliuria, y disminuir después, al reducirse el volumen urinario. Estos exámenes ayudan al diagnóstico, pero no traducen severidad del cuadro, ya que no hay paralelismo entre cetonemia y cetonuria; es posible encontrar cetonuria (++++) con cetonemia levemente aumentada. Por otra parte, la densidad de la orina es alta debido a la glucosuria. Puede haber escasa proteinuria y cilindros hialinos o granulosos por isquemia renal, elementos que habitualmente desaparecen con el tratamiento. La existencia de proteinuria orienta hacia una infección urinaria, la que se deberá confirmar con el urocultivo.

La magnitud de la hiperglicemia es muy variable, generalmente oscila entre 300 y 600 mg/dl, pudiendo llegar a 1.000 mg/dl o más, aunque niveles tan elevados son más propios del coma hiperglicémico hiperosmolar no cetósico. En nuestra serie, el promedio de glicemia al ingreso fue de 503 mg/dl (rango 270 a 1.300 mg/dl). La cifra absoluta de glicemia tiene escaso valor pronóstico, pero las hiperglicemias extremadamente altas traducen una disminución del volumen circulatorio y de la filtración glomerular.

La cetonemia elevada es por sí sola un elemento diagnóstico; las cifras normales van de 0 a 5 mg/dl; en la cetosis de ayuno no sobrepasan los 25 mg/dl y en la cetoacidosis llegan a 50 - 300 mg/dl o más. En la descompensación aguda severa hay una relación variable entre acetoacetato y ß-hidroxibutirato. La concentración de este último siempre es mayor, en una proporción de 3:1. Una vez instaurada la terapia insulínica, desciende primero el ß-hidroxibutirato y más tardíamente el acetoacetato. Estas diferencias se atribuyen a la reducción de la lipólisis inducida por la insulina y a la mayor conversión de ß-hidroxibutirato en acetoacetato. Es importante tener presente que el ß-hidroxibutirato no reacciona con el nitroprusiato.

El cuadro descrito corresponde a una acidosis metabólica primaria, en que existe una disminución variable del bicarbonato, habitualmente inferior a 15 mEq/l, incluso bajo 9 mEq/l, con pH arterial en general inferior a 7,25. Esta situación clásica puede variar cuando coexisten patologías respiratorias y renales crónicas que también interfieren con el equilibrio ácido-básico. El descenso del bicarbonato se debe al incremento de los cuerpos cetónicos, pero como parámetro aislado, no es de valor pronóstico absoluto. El pH arterial es el índice más exacto de acidosis; valores inferiores a 6,8 son incompatibles con la vida. El pH promedio en nuestra serie de pacientes fue de 7,17.

En la cetoacidosis se observa una pérdida importante de agua y electrólitos, pero los valores iniciales de cationes y aniones plasmáticos no reflejan este déficit, el que puede hacerse ostensible durante la terapia si no se realizan las sustituciones adecuadas. Al ingreso, el sodio y el calcio suelen encontrarse normales o bajos, mientras que el potasio, el fósforo y el magnesio están normales o altos. Esta variabilidad depende, entre otros factores, de la duración e intensidad de la fase poliúrica, de la pérdida de electrólitos por los vómitos y del estado de la función renal. En todo caso, el problema fundamental es la depleción de potasio. La hiperglicemia e hipertrigliceridemia pueden causar falsos descensos de la natremia.

El nitrógeno ureico se eleva, a veces sobre los 80 mg/dl, debido al catabolismo proteico, a la contracción del volumen circulante y a la disminución de la filtración glomerular. El nitrógeno ureico se normaliza rápidamente, una vez tratada la cetoacidosis, en ausencia de nefropatía crónica. No es útil ni recomendable la creatinina sérica, ya que puede estar falsamente elevada por la presencia de acetoacetato.

En lo que respecta a los lípidos plasmáticos, se pueden encontrar aumentados los quilomicrones y los triglicéridos, en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) debido al exceso de producción hepática y a la falta de utilización periférica por la menor actividad de la lipasa lipoproteica, como

consecuencia de la insulinopenia. Hipertrigliceridemias extremadamente altas pueden provocar una pseudo normoglicemia que retrasa el diagnóstico de la cetoacidosis (12).

Es habitual encontrar leucocitosis y hematocrito alto por hemoconcentración. El recuento de leucocitos oscila generalmente entre 12.000 y 20.000, con neutrofilia, sin que esto signifique una infección subyacente; en consecuencia el hemograma pierde su valor diagnóstico en estos cuadros.

En el curso de una cetoacidosis se ha observado aumento de diversas enzimas séricas y plasmáticas: amilasas, creatinfosfoquinasa, transaminasas (pirúvica y oxalacética), enzimas lisosómicas, etc. Por ello, sólo en pacientes con grandes elevaciones de una enzima en particular, junto a la coexistencia de un cuadro clínico determinado, se podría plantear el diagnóstico de una pancreatitis aguda o un infarto del miocardio.

El electrocardiograma es útil para detectar posibles trastornos cardíacos debidos a hipokalemia y para monitorizar la administración de potasio, particularmente en sitios donde no se dispone de electrólitos de rápida realización.

Una vez iniciado el tratamiento, se debe controlar la glicemia cada 2 horas y si es posible, también los electrólitos plasmáticos, a fin de evaluar la evolución del trastorno metabólico y electrolítico. Para las glicemias de control son útiles y suficientes los métodos rápidos, como las tiras reactivas.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se plantea basándose en el cuadro clínico y en los antecedentes personales del enfermo, y se confirma con el laboratorio. Desde el punto de vista clínico, ocasionalmente pueden surgir problemas de diagnóstico diferencial con otros cuadros que suelen coexistir con la diabetes y que también comprometen la conciencia, tales como insuficiencia renal, insuficiencia hepática, coma lactacidémico, accidente vascular encefálico, etc. En estos casos, los exámenes de laboratorio, ya mencionados, fundamentan el diagnóstico.

En relación a los otros trastornos metabólicos agudos inherentes a la diabetes, en especial el coma hipoglicémico, el diagnóstico diferencial es simple. Para aclarar la situación, junto con practicar una glicemia y cetonemia de urgencia, basta con realizar una anamnesis mínima a la familia y observar cuidadosamente al enfermo, muy comprometido y deshidratado en el caso de una cetoacidosis, y con aspecto tranquilo y sudoroso en la hipoglicemia. Frente a una duda diagnóstica y ante la imposibilidad de realizar exámenes inmediatos, hecho no tan excepcional en nuestro medio, se puede efectuar una prueba terapéutica inyectando una pequeña dosis de solución glucosada hipertónica al 20-30%. Con ella se recupera el coma hipoglicémico y no se modifica significativamente ni se agrava la condición de una cetoacidosis.

El coma hiperglicémico hiperosmolar, a diferencia de la cetoacidosis, se caracteriza por la ausencia de hipercetonemia y acidosis importante, predominando en sujetos de edad media y avanzada, por lo que tampoco debiera provocar problemas diagnósticos (13).

Las dificultades pueden ser mayores en el caso de niños con diabetes inicial aún no diagnosticada, que ingresan en estado de estupor o coma. En estas condiciones suelen plantearse variadas hipótesis diagnósticas: intoxicaciones medicamentosas, síndrome meníngeo, tumor cerebral o coma de causa desconocida. Sorprendentemente, en los Servicios de Urgencia incluso se ha llegado al diagnóstico a través de una punción lumbar que, buscando una causa cerebral o meningitis, revela aumento de la glucosa del líquido cefalorraquídeo. La única forma de corregir estos errores que pueden resultar fatales, es usar de rutina las pruebas rápidas de laboratorio en todo paciente que sin causa aparente, se presenta deshidratado, muy comprometido y con trastorno sensorial importante.

En la Tabla 1 aparecen algunas formas frecuentes de coma y los elementos clínicos y de laboratorio en que se fundamenta el diagnóstico diferencial con la cetoacidosis diabética grave.

TRATAMIENTO

Al revisar los factores desencadenantes y el tiempo que demora en instalarse una cetoacidosis, es evidente que ésta podría evitarse en la mayoría de los casos. La medida preventiva fundamental es la educación del enfermo y sus familiares; un caso que ha recibido instrucción adecuada, rara vez hace nuevos episodios de cetoacidosis. Además, es indispensable tratar oportuna y eficazmente los cuadros de descompensación metabólica moderada con el fin de impedir su progreso a fases más avanzadas.

Medidas terapéuticas generales. El individuo debe hospitalizarse de urgencia, preferentemente en

TABLA 1
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA GRAVE

	Cetoacidosis diabética grave	*Coma hiperosmolar no cetósico*	*Coma hipoglicémico*	*Coma lactacidémico*	*Coma urémico*	*Coma no metabólico Accidente vascular cerebral*
Antecedentes clínicos	Diabetes conocida (75%). Síndrome diabético agudo. Frecuente en DMID. Causas: suspensión de insulina e infecciones	Diabetes conocida (10%). Sujetos: edad avanzada. Deshidratación severa y prolongada. Causas: variadas y conocidas	Diabetes conocida (100%). Dosis excesiva insulina. Ejercicio exagerado. Falta de ingesta alimentaria. Excepcional: insulinoma.	Patologías con: hipoxia tisular. Insuficiencia cardíaca, renal, respiratoria, hepática. Alcoholismo. Empleo de biguanidas.	Patología renal crónica. Hipertensión. Edema. Síndrome urinario.	Insuficiencia arterial cerebral. Hipertensión arterial. Sin antecedentes.
Forma de comienzo	Lento Días	Muy lento Semanas	Súbito Minutos	Lento Semanas	Muy lento Semanas	Brusco Minutos
Síntomas	Polidipsia y poliuria, náuseas, vómitos y anorexia. Obnubilación y síntomas de acidosis.	Polidipsia y poliuria ++++ Variados signos neurológicos. Frecuente estado de coma.	Sudoración, lipotimia, hambre. Trastornos conductuales. Convulsiones, estado de coma.	Síntomas de acidosis y los de la enfermedad causal.	Anorexia, vómitos, diarrea, astenia, postración.	Cefalea. Vértigos. Vómitos. Torpeza mental.
Examen físico	Deshidratación, piel caliente. Hiperventilación. Aliento cetónico. Oligoanuria. Normo o hipotensión. Lucidez - Coma.	Deshidratación intensa. Piel de temperatura normal. Respiración superficial Anuria. Shock. Excitación psíquica. Convulsiones. Coma.	Piel húmeda y fría. Respiración normal. Normotensión. Taquicardia. Hiperreflexia. Signos neurológicos. Coma.	Deshidratación leve. Piel caliente. Hiperventilación. Oligoanuria. Sopor. Coma.	Piel seca, terrosa. Anuria. Taquipnea. Aliento urémico. Hipertensión. Edema. Frotes pleurales y pericárdicos. Estupor. Coma.	Piel normal. Facies congestiva. Respiración normal o Cheyne-Stokes. Hipertensión. Hipertermia. Signos neurológicos.
Laboratorio						
Glicemia	300 mg/dl	600 mg/dl	< 50 mg/dl	Normal o Alta	Normal	Normal o Alta
Glucosuria	Alta	Alta	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente o +
Cetonemia	++++	0 - +	0	0 - +	0	0
Cetonuria	++++	0 - +	0	0 - +	0	0
pH	Muy bajo	Normal-Bajo	Normal	Muy bajo	Bajo	Normal
Bicarbonato	Bajo	Normal-Bajo	Normal	Bajo	Normal	Normal
Acido Láctico	+	Normal	Normal	Muy alto	Normal	Normal
N. Ureico	Normal-Alto	Alto	Normal	Normal o Alto	Muy alto	Normal o Alto

una Unidad de Cuidados Intensivos, practicando de inmediato los exámenes de laboratorio ya señalados. Se dará particular énfasis al examen clínico cuidadoso, especialmente dirigido a detectar focos de infección pulmonar, urinaria u otras, debido a su alta frecuencia como factor desencadenante y como causa de muerte. En el mismo sentido, los pacientes deben explorarse con todos los métodos disponibles: radiografía de tórax, ecografía de abdomen, urocultivo, etc. Es injustificable considerar libre de infecciones a un individuo en cetoacidosis, sin haber agotado su búsqueda. Es recomendable instalar sonda nasogástrica en sujetos inconscientes, por el riesgo de aspiración de vómitos. Se emplea sonda vesical sólo cuando hay retención urinaria o anuria persistente por más de 4 horas después de iniciado el tratamiento. Oxigenoterapia en caso de presión parcial de oxígeno inferior a 80 mm Hg. Frente a una hipotensión arterial mantenida se indicará transfusión de sangre o plasma. Al mismo tiempo se inicia el tratamiento de la afección causal, empleando antibióticos cuando se ha logrado localizar una infección, aunque algunos autores recomiendan utilizar antibióticos de rutina, con o sin diagnóstico de un foco infeccioso.

Por último, es conveniente el uso de una hoja especial para consignar detalladamente el tratamiento y evolución del paciente (6).

Tratamiento específico. Incluye la administración de insulina cristalina (IC) fraccionada, hidratación parenteral, reposición de electrólitos y, en caso de acidosis muy intensa, soluciones alcalinizantes.

La *insulinoterapia* tiene por objeto restablecer la homeostasis metabólica, lo que se puede lograr mediante la administración de pequeñas dosis de la hormona.

Normalmente la insulinemia en ayunas es del orden de 4 a 10 µU/ml; un aumento mínimo, 10–20 µU/ml, inhibe la producción hepática de glucosa, estimula el ingreso de potasio a la célula e inhibe la lipólisis y cetogénesis. La captación periférica de glucosa es menos sensible, necesitándose niveles de 20 a 200 µU/ml. Infusiones de insulina endovenosa (e.v.) de 2-10 U/hora y dosis intramusculares (i.m.) de 5-10 U/hora, producen insulinemias de 100-200 µU/ml, suficientes para lograr una actividad biológica máxima. Dosis mayores elevan excesivamente la insulinemia, sin aumentar su acción metabólica, pero persiste un efecto prolongado que expone al enfermo a hipoglicemia e hipokalemia. Las dosis bajas de insulina en la cetoacidosis son más fisiológicas que las altas, y sus niveles plasmáticos declinan a cifras basales a los 20 minutos de interrumpir la administración, lo que hace menos probable los riesgos anotados.

En consideración a su facilidad de manejo, el esquema terapéutico utilizado actualmente en nuestra Unidad consulta el empleo de pequeñas dosis de insulina por vía intramuscular horaria; otras formas de administración en microdosis son los bolos de insulina e.v. horaria y la infusión e.v. continua. Aunque este último es el tratamiento más racional, requiere de una bomba de infusión y personal especializado, condiciones que no siempre están al alcance de un hospital general. Si bien la vida media de la insulina es sólo de 4 a 5 minutos, las formas de administración horaria logran un efecto mantenido y uniforme, obteniéndose resultados igualmente satisfactorios (14, 15).

Con estos tres sistemas de tratamiento se logra un descenso lineal de la glicemia a un ritmo predecible, que en promedio es de 70 a 90 mg/dl/hora (8, 10, 11). En la mayoría de los casos se alcanzan glicemias de 200 a 250 mg/dl al cabo de 4 a 6 horas, lo que depende de la cuantía de la hiperglicemia inicial (16, 17). La hidratación adecuada y enérgica es un factor determinante para lograr una efectividad máxima de la insulina.

La insulinoterapia se inicia con 5 U de IC e.v. y 5 U i.m., cualquiera sea la glicemia inicial; se prosigue con 5 U de IC i.m. por hora, hasta lograr una glicemia aceptable de 200-250 mg/dl; luego se continúa con dosis de IC subcutánea cada 6 h, según controles de glicemia. En niños con un peso inferior a 50 kg, se recomienda 0,1 U por kg de peso y por hora. En forma infrecuente, cuando la glicemia no ha bajado a las 2 horas de tratamiento, debe duplicarse la dosis de IC i.m. horaria. En caso de hipotensión arterial persistente o *shock* hipovolémico, situación excepcional, la insulina se debe administrar exclusivamente por vía endovenosa, en las dosis anotadas.

La *hidratación* tiene la misma importancia que la insulinoterapia. El grado de deshidratación es habitualmente muy severo, y puede alcanzar a 100 ml/kg de peso o más. En consecuencia, la restauración de líquidos debe ser enérgica, especialmente en la fase inicial, ya que una escasa perfusión tisular puede impedir el efecto que se pretende lograr con la insulina.

La hidratación se inicia con solución salina isotónica, a razón de 1.000 ml en la primera hora; luego se disminuye la velocidad de infusión, según la respuesta clínica (1.000 ml cada 2 a 3 horas) (18). La reaparición del flujo urinario a un ritmo de 30 a 60 ml por hora indica que la deshidratación se está corrigiendo aceptablemente y se puede disminuir el flujo de infusión de líquidos. Una vez alcanzada la glicemia de 200-250 mg/dl, se continúa con solución glucosada al 5%, 1.000 ml cada 8 horas, a fin de evitar hipoglicemias intraterapéuticas, hasta completar las primeras 24 horas. En ancianos y cardiópatas, la hidratación se regula de acuerdo a la presión venosa central.

La *administración de potasio* debe ser precoz. La depleción de este ión es muy importante en la cetoacidosis, alcanzando a 3-5 mEq/kg peso o más; sin embargo, la kalemia inicial puede estar normal o elevada. Sólo un 4-10% de los pacientes ingresa con niveles de potasio inferiores a 3,5 mEq/l, lo que refleja un severo déficit de este electrólito, con alto riesgo de mortalidad. El electrocardiograma permite detectar hipokalemias iniciales y sirve de guía durante el tratamiento para decidir aportes suplementarios de potasio. La hipokalemia produce un aplanamiento o inversión de la onda T, una depresión del segmento ST y una posible aparición de onda U. Por el contrario, en la hiperkalemia se eleva

la onda T, que puede sobrepasar la altura del complejo QRS.

Recomendamos iniciar el aporte de potasio con el segundo litro de solución salina, ya que el primer litro se infunde muy rápidamente y el paciente en general está en oligoanuria en el momento de la hospitalización. Debe agregarse 30-40 mEq de cloruro de potasio por cada 1.000 ml de volumen, es decir, 3 g de KCl por litro, completando 100 a 140 mEq en las primeras 24 horas (9-12 g KCl).

Al comenzar el aporte de líquidos e insulina, la kalemia desciende bruscamente entre la primera y cuarta hora debido a la hemodilución por la hidratación, a las pérdidas urinarias por la expansión del volumen, a la corrección de la acidosis y al reingreso de potasio a la célula por acción insulínica. Este desbalance electrolítico es muy acentuado en los casos en que se ha usado bicarbonato.

Respecto a otros electrólitos, las pérdidas de sodio se recuperan con la sola administración de soluciones salinas, sin requerir aportes suplementarios, ya que el 90% del sodio es retenido en el organismo. El magnesio se pierde junto al potasio, pero este fenómeno no es de importancia clínica y se recupera espontáneamente con la alimentación. El déficit de fósforo en la cetoacidosis es severo; su reposición precoz normaliza el nivel de 2-3-difosfoglicerato, pero aún no se han establecido claramente los posibles beneficios del aporte de fosfato (3, 8, 19). En todo caso, en algunos Centros extranjeros se está utilizando el fósforo en forma de fosfato de potasio.

El empleo de *soluciones alcalinizantes* no es indispensable; la insulina, al inhibir la cetogénesis, controla rápidamente la acidosis. Nosotros hemos usado bicarbonato de sodio, 50 a 100 mM, sólo en caso de acidosis clínica muy intensa, con pH bajo 7,1 o con CO_2 total inferior a 9 mEq/l. Algunos estudios han demostrado que los episodios de cetoacidosis tratados con y sin bicarbonato, no presentan diferencias significativas en cuanto a la recuperación de los parámetros bioquímicos y metabólicos, por lo que concluyen que no es necesario el empleo de soluciones alcalinizantes (20). Por lo demás, el uso de bicarbonato puede tener inconvenientes, tales como la acidosis paradojal del líquido cefalorraquídeo, las alteraciones de la curva de disociación de la oxihemoglobina, la alcalosis de rebote y la hipokalemia (21).

La acidosis paradojal del líquido cefalorraquídeo se puede presentar al utilizar dosis altas de bicarbonato; éste se convierte parcialmente en CO_2, el que por su mayor velocidad de difusión, aumenta su concentración en el líquido cefalorraquídeo antes que el HCO_3. Esta situación explica la acidosis en ese compartimiento, mientras que el pH sanguíneo paradojalmente aumenta, trastorno que generalmente es transitorio, pero puede afectar la función cerebral y la conciencia. Además, una recuperación brusca del pH arterial causada por el bicarbonato desvía la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda, lo que sumado a la reducción del 2-3-difosfoglicerato, puede producir hipoxia tisular y/o edema cerebral cuando la glicemia desciende muy rápidamente.

Las dosis altas de bicarbonato pueden provocar alcalosis de rebote en las fases tardías del tratamiento, una vez controlada la cetogénesis. También hay mayor riesgo de hipokalemia al favorecerse el paso de potasio del espacio extracelular al intracelular.

En la Tabla 2 se muestra el resumen y secuencia del tratamiento. Con este esquema terapéutico se

TABLA 2
TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA GRAVE

Insulinoterapia (IC)	– Inicial: 5 u. e.v. y 5 u. i.m., cualquiera sea la glicemia de ingreso. Dosis cada hora: 5 u. i.m., hasta lograr glicemia cercana a 250 mg/dl. Dosis mantención: 8-20 u. s.c. c/6 horas, según controles de glicemia.
Hidratación	– Inicial: solución salina isotónica, 1.000 ml en la primera hora, luego 1.000 ml c/2-3 horas hasta lograr glicemia cercana a 250 mg/dl. Seguir con solución glucosada 5%, 1.000 ml c/8 h en las primeras 24 horas.
Electrólitos	– 30 a 40 mEq de cloruro de potasio por c/1.000 ml de volumen, a partir del segundo litro de solución salina. 100-140 mEq en las primeras 24 horas.
Soluciones alcalinizantes	– Bicarbonato de sodio, 50-100 mM, sólo en caso de acidosis muy intensa.

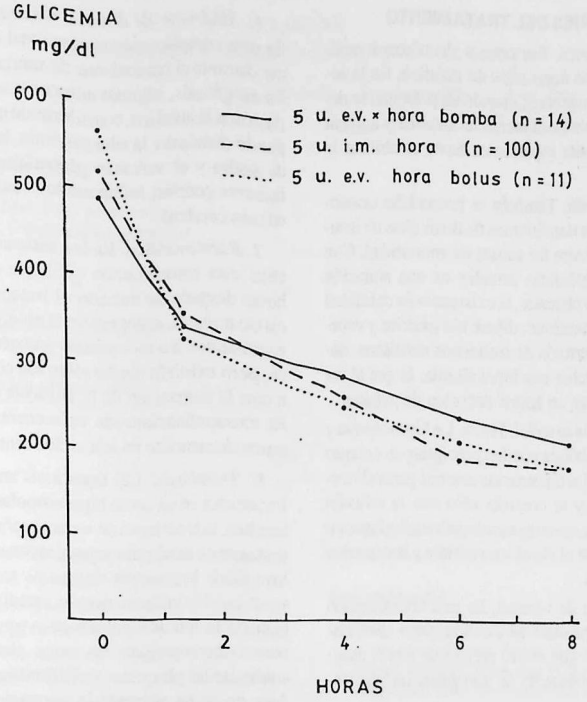


Figura 2. Cetoacidosis diabética grave. Tratamiento con dosis bajas de insulina.

obtiene la compensación metabólica en un promedio de 4 a 6 horas, como ya se ha señalado. El 74% de nuestros casos se controló en este período, el 9% antes de 4 horas y el 17% en 8 horas; estos últimos correspondieron a aquellos sujetos que ingresaron con glicemias más elevadas. La compensación metabólica que se logra con dosis bajas de insulina es extraordinariamente semejante, cualquiera sea la vía de administración de la insulina: i.m. horaria, e.v. horaria e infusión e.v. continua (22), como se observa en la Figura 2.

Una ventaja importante del tratamiento con microdosis de insulina en la cetoacidosis, además de su seguridad, efectividad y gran facilidad de manejo, es una notoria disminución de las complicaciones intraterapéuticas, tales como la hipoglicemia e hipokalemia, que se observaban con frecuencia en los tratamientos con dosis elevadas de insulina, constituyendo incluso causal de mortalidad.

Una vez que el paciente se ha recuperado del episodio agudo, es importante considerar otras *medidas terapéuticas*, como la alimentación por vía oral, que se debe reiniciar cuando el enfermo se encuentre lúcido y hayan cesado los vómitos. Se comienza con un régimen líquido fraccionado, generalmente después de 6 a 8 horas, aportando 100 g de hidratos de carbono en 1.000 a 1.500 ml de volumen. Respecto a insulinoterapia, es recomendable continuar un mínimo de 48 horas con insulina cristalina subcutánea, 8-20 U cada 6 a 8 horas, según controles de glicemia. Aproximadamente al tercer día se reemplaza la IC por Insulina Lenta o NPH en las dosis empleadas antes de la cetoacidosis, o bien, se usa la mitad o dos tercios de la dosis total de insulina cristalina inyectada el día anterior, con posibles ajustes según la respuesta clínica. El aporte de potasio debe continuar por vía oral en la dieta o como suplemento medicamentoso, durante un mínimo de 7 días.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

1. *Hipoglicemia.* Era común de observar antiguamente con las dosis altas de insulina. En la actualidad es infrecuente y, cuando se presenta, se debe suspender transitoriamente la insulina y agregar solución glucosada hipertónica hasta estabilizar la glicemia.

2. *Hipokalemia.* También se presentaba ocasionalmente con los tratamientos de dosis altas de insulina y figuraba entre las causas de mortalidad. Con las normas terapéuticas actuales es una situación excepcional. No obstante, la existencia de debilidad muscular, íleo paralítico, dilatación gástrica y especialmente la aparición de trastornos cardíacos, deben hacer sospechar una hipokalemia, la que al ser confirmada, exige un aporte enérgico de potasio.

3. *Hipotensión arterial. Shock.* La hipovolemia y la acidosis metabólica pueden precipitar un colapso cardiovascular. La hipotensión arterial generalmente es moderada y se controla sólo con la infusión salina. En casos severos se administrará plasma o sangre para evitar el *shock* irreversible y la isquemia renal con anuria.

4. *Aspiración de vómitos.* Es una complicación muy seria, con mortalidad elevada, pero absolutamente previsible con el uso precoz de sonda nasogástrica, particularmente en enfermos inconscientes.

5. *Edema cerebral.* Con cierta frecuencia se presentan casos de moderada intensidad; es raro el edema cerebral grave o fatal, el que se observa casi exclusivamente en niños y jóvenes menores de 20 años. Esta complicación se atribuye a hipoxia cerebral y descenso súbito de la osmolaridad extracelular, debido a la hidratación y a la corrección muy rápida de la glicemia. La solución salina isotónica aumenta el sodio plasmático, que actúa como tampón frente a una eventual hipoosmolaridad, lo que junto a las dosis bajas de insulina, hace improbable un edema cerebral. Urda y cols. (23) postulan que esta complicación se debe, más que a cambios de la osmolaridad, a estados de acidosis prolongada. Esta hipótesis es apoyada por el hecho clínico que en algunos casos se encuentra edema cerebral antes de iniciarse la terapia de la cetoacidosis. Se debe sospechar la existencia de este cuadro cuando reaparece el compromiso del sensorio durante el tratamiento. En los casos severos se empleará manitol, hiperventilación y eventualmente corticoides.

6. *Síndrome de distress respiratorio del adulto.* Es una complicación excepcional que suele aparecer durante el tratamiento de una cetoacidosis (24). En su génesis, algunos autores le atribuyen participación a la insulina, considerando que esta hormona puede disminuir la albuminemia, la excreción renal de sodio y el volumen plasmático. Estos mismos factores podrían influir en los casos que presentan edema cerebral.

7. *Rabdomiólisis.* En los últimos años se ha descrito esta complicación (25) que aparece algunas horas después de iniciado el tratamiento, en ausencia de traumas, compresiones musculares o defectos enzimáticos. Su mecanismo patogénico se desconoce, pero existiría alguna relación con la hidratación o con la corrección de la acidosis e hiperglicemia. Es extraordinariamente infrecuente y se recupera espontáneamente en una o dos semanas.

8. *Trombosis.* Las trombosis arteriales son más frecuentes en el coma hiperosmolar no cetósico, en cambio, la trombosis de venas profundas puede presentarse en cualquier sujeto inconsciente. En la cetoacidosis hay mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada, que se caracteriza por limitación de la función pulmonar y equimosis espontáneas o hemorragias. En estos casos es necesario controlar las plaquetas y el fibrinógeno plasmático. Aún no se ha aclarado la causa de este trastorno, aunque en los diabéticos descompensados se ha descrito un aumento de la fibrinogenemia y del factor VIII, con alteración de la fibrinólisis, situaciones que predisponen a la coagulación intravascular. El tratamiento consiste en la administración de heparina, sin embargo, no hay acuerdo si debe emplearse con carácter profiláctico en los ancianos y, en general, en sujetos con hiperosmolaridad severa.

9. *Resistencia a la insulina.* Esta complicación se invocaba en el pasado; actualmente se sabe que en la cetoacidosis no existe resistencia insulínica y la mejor prueba de ello es la excelente respuesta a las dosis bajas de insulina. No hemos observado casos con resistencia inmunológica, situación que era infrecuente y que actualmente es excepcional con el empleo de insulinas no inmunogénicas. La única causa que podría provocar resistencia insulínica en la cetoacidosis diabética es la infección, pero aún así las microdosis de insulina presentan buena respuesta terapéutica en pacientes con infecciones severas.

TABLA 3
MORTALIDAD DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA GRAVE

Causas	*Dosis altas (147)* *n*	*Dosis bajas (100)* *n*	*Total (247)* *n*	
Septicemia	5	2	7	
Bronconeumopatía aguda	1	1	2	Infecciones
Gangrena séptica de extremidades	1	1	2	n = 13
TBC cavitaria bilat. Paro cardiorresp.	1	–	1	68,4%
Mucormicosis. Trombosis art. pulmonar	1	–	1	
Hipokalemia	2	–	2	
Hipoglicemia	1	–	1	Metabólicas
Hiperosmolaridad	1	–	1	n = 5
Encefalopatía metabólica de origen?	–	1	1	26,3%
Causa desconocida ¿Septicemia?	1	–	1	n = 1 5,3%
Total (n)	14	5	19	
(%)	9,5%	5,0%	7,7%	

MORTALIDAD

Como ya se ha señalado, las cifras de mortalidad de la cetoacidosis continúan elevadas y varían según las características de los Centros donde se atiende esta emergencia. En nuestra Unidad, con el tratamiento a dosis altas de insulina era de 9,5%, cifra que hemos disminuido a 5% con la terapia de microdosis; sin embargo, en otros Hospitales y Servicios de Urgencia de Santiago, la mortalidad es de 20% ó más. Las tasas actuales en grandes Centros diabetológicos del mundo desarrollado oscilan alrededor de un 5% (3, 8, 10).

En la Tabla 3 aparecen las causas de muerte y se comparan nuestras series tratadas con dosis altas y bajas de insulina. Con respecto a la mortalidad general, llama la atención la elevada cifra, 68,4%, correspondiente a infecciones graves, especialmente septicemias, lo que refleja la realidad de nuestro medio, propio de niveles socioeconómicos bajos. La menor mortalidad con el tratamiento a dosis bajas de insulina se debe a una disminución de los decesos por causa metabólica.

Factores pronósticos de importancia, además de la infección, son la edad de los pacientes y el estado de conciencia que presentan al ingreso. La mortalidad es significativamente más elevada en sujetos adultos mayores de 40 años, en especial cuando existe compromiso sensorial (6, 13). En enfermos inconscientes, la mortalidad en nuestro grupo fue de 36,8%, en cambio, en los que ingresaron lúcidos, la mortalidad fue 0%.

BIBLIOGRAFIA

1. Guijo Linares J, López Bote J, Serrano Ríos M: Coma cetoacidótico. Pathos 1981; 24: 14-39
2. Alberti KGMM, Hockaday TDR: Diabetic coma. A reappraisal after five years. Clin Endocrinol Metab 1977; 6: 421-55
3. Keller U: Diabetic ketoacidosis: current view on pathogenesis and treatment. Diabetologia 1986; 29: 71-7
4. Joner G, Patrick S: The mortality of children with Type I (insulin dependent) diabetes mellitus in Norway, 1973-1988. Diabetologia 1991; 34: 29-32
5. García de los Ríos M, Tapia JC, Mella I. y cols: Páncreas endocrino y diabetes mellitus. En: Purnarino H. ed: Endocrinología y Metabolismo, 2ª ed. Santiago, Chile: Editorial Andrés Bello 1984; pp 491
6. Tapia JC, Schwartstein E, García H, Tapia MA, García de los Ríos M: Cetoacidosis diabética grave. Experiencia de 30 años. Rev Méd Chile 1987; 115: 942-51
7. Alberti KGMM: The hyperglycemic diabetic comas: ketoacidotic and hyperosmolar non ketotic. En: Krall LP. ed: World Book of Diabetes in Practice. Amsterdam: Elsevier Science Publishers 1986; pp 117-22
8. Vignati L, Cader Asmal A, Black WL. y cols: Coma in diabetes. En: Marble A. y cols: ed: Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger 1985; pp 526-43
9. Peden NR, Braaten JT, McKendry JBR: Diabetic ketoacidosis during long-term treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Care 1984; 7: 1-5

10. Kreisberg RA: Diabetic ketoacidosis. En: Rifkin H, Porte D. eds: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. Theory and Practice. 4th ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1990; pp 591-605
11. Guerin JM, Meyer P, Segrestaa JM: Hypotermia in diabetic ketoacidosis [Letter]. Diabetes Care 1987; 10: 801-2
12. Rumbak MJ, Hughes TA, Kitabchi AE: Pseudo normoglycemia in diabetic ketoacidosis with elevated triglycerides. Am J Emerg Med 1991; 9: 61-3
13. Carroll P, Matz R: Uncontrolled diabetes mellitus in adults: Experience in treating diabetes ketoacidosis and hyperosmolar non ketotic coma with low-dose insulin and uniform treatment regimen. Diabetes Care 1983; 6: 579-85
14. Costamaillère L, Osorio L, Biagini L, Saldías F: Tratamiento de la cetoacidosis diabética con tres esquemas de dosis bajas de insulina cristalina. Rev Méd Chile 1980; 108: 417-23
15. Zavala C: Coma en diabetes mellitus. En: Veit O, Zavala C. eds: Actualización en Diabetes Mellitus. Series Clínicas Sociedad Médica de Santiago. Editorial Universitaria 1984; pp 107-27
16. Ruiz M, Ruiz J, Puchulu FE: Cetoacidosis diabética. En: Ruiz M. ed: Diabetes Mellitus. Buenos Aires: Editorial Arkadia 1986; pp 153-65
17. García de Los Ríos M, Durruty P, Tapia JC: Cetoacidosis diabética grave. Bol Hosp Viña del Mar. Chile 1985; 41: 5-22
18. Adrogue HJ, Barrero J, Knoyan GE: Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. JAMA 1989; 262: 2108-13
19. Fisher JN, Kitabchi AE: A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. J Clin Endocrinol 1983; 57: 177-80
20. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE: Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. Ann Intern Med 1986; 105: 836-40
21. Genuth S: Diabetic ketoacidosis. En: Podolsky S. ed: Clinical Diabetes: Modern Management. New York: Appleton-Century-Crofts 1980; pp 173
22. García de los Ríos M, Durruty P, Tapia JC: Cetoacidosis diabética grave: Tratamiento. Bol Hosp SJ de Dios 1987; 34: 336-44
23. Urda DL, Weathers L, Declue TJ, Malone JJ: Pathogenesis of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA): prolonged acidosis and recovery of serum glucose as contributing factors [Abstr] Diabetes 1991; 40[Suppl 1]: 43-A
24. Carroll P, Feinstein S, Nierenberg S, Matz R: The adult respiratory distress syndrome complicating diabetic ketoacidosis. Cardiovasc Rev Rep 1986; 7: 801-3
25. Moller-Petersen J, Thorgaard Andersen P, Hjorne N, Ditzel J: Non traumatic rhabdomiolisis during diabetic ketoacidosis. Diabetologia 1986; 29: 229-34

17 COMA HIPEROSMOLAR NO CETOSICO

Drs. Manuel García de los Ríos A. y Juan Carlos Tapia G.

El coma hiperglicémico hiperosmolar no cetósico es una complicación metabólica aguda de la diabetes, relativamente infrecuente, pero de gran importancia médica, ya que constituye una emergencia de elevada mortalidad. Si bien este cuadro fue observado por primera vez hace más de un siglo, sólo se reconoció como una entidad clínica definida en 1957, después de la publicación de Sament y Schwartz (1).

Este coma hiperglicémico se presenta casi exclusivamente en los diabéticos no insulinodependientes de edad media o avanzada, con una frecuencia levemente mayor en las mujeres, como lo indican todas las series publicadas. Ocasionalmente se ha informado de estos casos en los diabéticos jóvenes insulinodependientes, casi todos ellos secundarios a pancreatitis. Se observa especialmente en sujetos que desconocían su enfermedad, 65% en la serie de Arguedas (2), o a consecuencia de largos períodos sin tratamiento, y en general con la interacción de factores hiperglicemiantes diversos.

Si bien este coma representa un bajo porcentaje dentro de las descompensaciones diabéticas graves, 10 a 20% según Podolsky (3), su frecuencia está aumentando debido al número cada vez mayor de diabéticos no insulinodependientes de edad avanzada y al mejor conocimiento de esta patología, lo que a su vez ha permitido un diagnóstico exacto y más oportuno.

El síndrome hiperosmolar no cetósico también puede observarse, aunque con escasa frecuencia, en pacientes no diabéticos en condiciones tales como: diabetes insípida, asociado a trastornos del sistema nervioso central, durante la alimentación enteral con mezclas hiperproteicas, en hemorragias gastrointestinales, en quemaduras extensas y severas, como complicación de la infusión de grandes volúmenes de glucosa y manitol, en peritoneodiálisis y hemodiálisis con soluciones hiperosmolares.

Este cuadro se caracteriza por hiperglicemias severas, sobre 600 mg/dl, hiperosmolaridad generalmente sobre 340 mOsm/l, ausencia de cetoacidosis, profunda deshidratación y signos neurológicos diversos semejantes a los de un accidente vascular cerebral.

FISIOPATOLOGIA

La hiperglicemia, causa fundamental de la hiperosmolaridad, se correlaciona con el grado de incremento del glucagón plasmático. Esta elevada glicemia se explica por un *stress* diabetogénico sostenido en un paciente que inicialmente tiene reserva insulínica. Además, la hiperglicemia provoca glucosuria marcada, que es responsable de la deshidratación intensa por diuresis osmótica.

La osmolaridad normal del organismo oscila entre límites muy estrechos, 280 a 300 mOsm/l; su regulación se obtiene mediante el balance de agua. La glucosa osmóticamente activa sólo se encuentra en el extracelular; en caso de hiperglicemia, aumenta la osmolaridad de este compartimento y, para lograr el equilibrio, debe salir agua del intracelular. Como consecuencia, la célula se deshidrata para favorecer la expansión del líquido extracelular, el que se va eliminando a través de la diuresis osmótica. Si ésta es muy prolongada, se pierde más agua que sodio, lo que lleva inevitablemente a una deshidratación hipovolémica hipertónica, que si es extrema se acompaña de hipernatremia.

Los estudios del balance de agua, demuestran que en el coma hiperosmolar se pierde un promedio de 24,2% del agua total del organismo.

La diuresis osmótica también provoca un desplazamiento del potasio intracelular al plasma y su pérdida consiguiente por la orina, con grave depleción para el organismo (400-1.000 mEq totales).

Se ha comprobado que la deshidratación intracelular cerebral es responsable de los signos neurológicos; el grado de hiperosmolaridad plasmática guarda una estrecha relación con el estado de conciencia del sujeto. La gran mayoría de los pacientes con osmolaridad sobre 380 mOsm/l se encuentra en coma franco, hecho que también determina un severo pronóstico.

TABLA 1

FACTORES DESENCADENANTES Y ASOCIADOS DEL COMA HIPEROSMOLAR

Agentes terapéuticos	*Enfermedades crónicas*	*Patologías agudas*
Glucocorticoides	Insuficiencia renal	Infecciones
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca	– Septicemias
Difenilhidantoína	Hipertensión arterial	– Urinarias
Inmunosupresores	Secuelas de A.V.C.	– Pulmonares
Clorpromazina	Alcoholismo	– Gangrena diabética
Propranolol	Psiquiátricas	Quemaduras extensas
		Hemorragia digestiva
Procedimientos terapéuticos		Accidente vascular cerebral
Peritoneodiálisis		Infarto del miocardio
Hemodiálisis		Pancreatitis
Alimentación parenteral		
Cirugía		

Aún se desconoce la causa fisiopatológica de la ausencia de cetosis en el coma hiperosmolar. En estos casos se ha encontrado, tanto clínica como experimentalmente, concentraciones reducidas de ácidos grasos libres que son el sustrato para la formación de los cuerpos cetónicos, debido a que en el coma hiperosmolar existe, a diferencia de la cetoacidosis, un nivel mínimo de insulina endógena, que es incapaz de frenar la hiperglicemia, pero suficiente para inhibir la lipólisis. Este hecho se confirma por la existencia de concentraciones relativamente altas de insulina intraportal, la que ejercería una inhibición directa sobre la cetogénesis hepática (4). Sin embargo, en la sangre periférica no existen diferencias en los niveles insulínicos de los comas acidóticos y el que nos ocupa, situación que durante años hizo difícil comprender la fisiopatología de este coma hiperosmolar.

Gerich, por su parte, plantea que la falta de cetosis se debe a que en el coma hiperosmolar existen concentraciones menores de hormona del crecimiento y cortisol, hormonas lipolíticas, que en la cetoacidosis (5). Otros autores atribuyen la ausencia de cetogénesis tanto a la hiperosmolaridad como a la extrema deshidratación, trastornos que inhibirían directamente la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo. En consecuencia, es posible que en el coma hiperosmolar coexistan múltiples causas, las que en conjunto serían responsables de la ausencia de cetosis.

CAUSAS DESENCADENANTES Y PATOLOGIA SUBYACENTE

La gran mayoría de los enfermos que presentan un coma hiperosmolar padecen de alguna enfermedad crónica de base, o bien están sometidos a terapias potencialmente diabetogénicas. En otros casos lo desarrollan a raíz de alguna patología aguda, generalmente de tipo infecciosa. Es excepcional que no se encuentre ningún factor desencadenante. Al prescribir la terapia adecuada, se debe tener presente no sólo el coma mismo, sino también aquellos factores asociados que muchas veces son la causa de su elevada mortalidad (6).

En la Tabla 1 se mencionan los agentes medicamentosos, procedimientos terapéuticos y patologías asociadas más frecuentemente encontradas en este síndrome. En muchos casos coexisten dos o más condiciones que lo provocan. Estos factores no están ordenados en forma jerárquica, sino simplemente constituyen una enumeración. Deseamos enfatizar una vez más que el principal factor desencadenante en nuestro medio son las infecciones de origen diverso.

CUADRO CLINICO

Dado que estos sujetos no desarrollan cetosis, la fase de precoma es prolongada y durante días o semanas presentan poliuria y polidipsia crecientes, hasta que esta última desaparece por alteración del centro hipotalámico de la sed. Esta situación se debe a la hiperosmolaridad; la falta de ingesta agrava aún más la deshidratación, especialmente en el caso de ancianos que presentan compromiso de conciencia y reciben escasos cuidados. De allí que un número importante de casos proviene de asilos o "casas de reposo".

El paciente generalmente ingresa a un servicio de urgencia, profundamente deshidratado y habitualmente hipotenso; no es excepcional el estado de *shock* hipovolémico, el que depende del tiempo de evolución. Son frecuentes las náuseas, vómitos, dolor abdominal, gastroestasia e íleo, síntomas que ceden rápidamente con el tratamiento, salvo que exista alguna patología intraabdominal aguda. El compromiso sensorial varía desde un cierto grado de obnubilación o letargo, hasta el coma profundo; rara vez los individuos se encuentran lúcidos (7). La respiración es superficial, no acidótica y carece del típico aliento cetónico, característico de la cetoacidosis. A menudo, el paciente presenta hipotermia, la que puede enmascarar una infección. Por lo tanto, la existencia de un estado febril leve debe orientar a la búsqueda de un proceso infeccioso. Una neumopatía aguda en un individuo severamente deshidratado puede carecer de signos físicos y radiológicos, los que aparecen al iniciarse la hidratación. De allí la conveniencia de reexaminar periódicamente al sujeto durante el tratamiento.

Además de la depresión sensorial, existen trastornos neurológicos variados, a veces con focalización, tales como convulsiones, hemiparesias con signo de Babinsky, afasias, hemianopsias, nistagmus o fasciculaciones, signos que en un anciano generalmente hacen pensar en un accidente vascular encefálico. Por ende, todo Servicio de Urgencia debiera contar con los medios necesarios para realizar glicemias con cintas reactivas a todo paciente que ingrese en estado de coma. Las alteraciones sensoriales y neurológicas descritas desaparecen con el tratamiento. En nuestra experiencia, la recuperación es lenta, tarda días o semanas, lo que hace al clínico seguir buscando una afección neurológica, en general inexistente. Las convulsiones no deben tratarse con anticonvulsivantes, no sólo por su inefectividad, sino porque algunas de estas drogas son factores desencadenantes o agravantes del coma hiperosmolar mismo.

En el estado hiperosmolar se observa con frecuencia trombosis arteriales, trombosis de venas profundas y coagulación intravascular diseminada, debido a hipercoagulabilidad favorecida por la deshidratación y la hiperviscosidad. Tales complicaciones constituyen una importante causa de muerte en estos pacientes.

LABORATORIO

En este síndrome existen cuatro hechos fundamentales de laboratorio que, junto al cuadro clínico, permiten un diagnóstico de certeza: hiperglicemia, glucosuria importante, hiperosmolaridad plasmática y ausencia de cetoacidosis.

La glicemia sobrepasa los 600 mg/dl y muchas veces supera los 1000 mg/dl. La sangre es muy viscosa ("sangre de jarabe"), lo que hace que su extracción sea difícil. La glucosuria se encuentra muy elevada.

La osmolaridad plasmática supera siempre los 320 mOsm/l y puede llegar a valores superiores a 400 mOsm/l. Esta puede determinarse con un osmómetro o, si no se cuenta con este instrumento, se calcula con la fórmula que aparece al pie de la página.

Debe recordarse que alrededor del 80% de los individuos en coma hiperosmolar presenta cierto grado de uremia, tanto debido a una insuficiencia renal previa como a una uremia prerrenal por deshidratación. Esta situación eleva aún más la osmolaridad y puede causar cierto grado de acidosis metabólica.

Si bien no existe cetoacidosis, aproximadamente en la mitad de los casos se encuentra una discreta acidosis metabólica de causa múltiple: lactacidemia, uremia prerrenal y moderado aumento del ácido ß-hidroxibutírico circulante, que no se detecta con las pruebas de *Acetest* o *Ketostix*. En consecuencia, según la mayoría de los autores, el pH es normal o moderadamente bajo con un "anion gap" que aumenta al doble de las cifras normales (16 mEq/l). El hematocrito se encuentra elevado por hemoconcentración, lo que favorece los accidentes trombóticos anteriormente señalados; un hematocrito inicial normal sugiere la existencia de una anemia. Habitualmente el paciente presenta leucocitosis importante, con un recuento muchas veces superior a 20.000.

Las cifras iniciales de sodio y potasio no reflejan la verdadera depleción de electrólitos; en general, la natremia está normal o alta, sea por hemoconcentración o por otras causas que determinan que los an-

FORMULA PARA CALCULAR LA OSMOLARIDAD

$$mOsm/l = 2 \times (Na + K\ mEq/l) + \frac{Glicemia\ mg/dl}{18} + \frac{N.\ Ureico\ mg/dl}{2{,}8}$$

cianos presenten con cierta frecuencia niveles altos de sodio plasmático (8). La kalemia se encuentra normal o baja, dependiendo de las pérdidas por diuresis osmótica. Sin embargo, siempre existe un déficit real e importante de potasio, el que debe ser corregido precozmente (9).

TRATAMIENTO

El coma hiperglicémico hiperosmolar siempre significa una emergencia grave que obliga a hospitalizar al enfermo, de preferencia en una unidad de cuidados intensivos para su correcta monitorización. Las medidas terapéuticas generales son semejantes a las empleadas en la cetoacidosis diabética. Por tal motivo, sólo se comentará el tratamiento específico del cuadro.

Hidratación. Hasta hoy no existe una opinión unánime respecto al tipo de solución salina que se debe utilizar. La mayoría de los autores, por razones más bien teóricas, estima que la solución salina hipotónica medio normal (4,5 g/l) presenta ventajas en comparación con la solución isotónica (9 g/l), dado que existe un estado hiperosmolar. No obstante, la rápida corrección de la osmolaridad plasmática que se obtiene al normalizar la glicemia, junto a la administración de soluciones hipotónicas, puede provocar un pasaje masivo de agua al intracelular, con el riesgo de sobrehidratación de la célula, edema cerebral y muerte del paciente.

Nosotros hemos usado soluciones salinas hipotónicas e isotónicas y pensamos que lo más importante es medir la caída de la osmolaridad y controlar la presión venosa central, para evitar una falla cardíaca por sobrehidratación en pacientes de edad. En consecuencia, es recomendable emplear inicialmente y en forma exclusiva la solución salina medio normal en las siguientes situaciones: osmolaridad sobre 360 mOsm/l, hipernatremia severa, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca o renal preexistente. En caso de no disponer de solución al 4,5 g/l, se puede emplear solución fisiológica por vía endovenosa y, al mismo tiempo, aportar agua por sonda gástrica. Algunos autores, a fin de administrar agua libre de solutos, han usado con éxito agua estéril por catéter venoso central, sin observar hemolisis ni edema cerebral (10). Con excepción de las situaciones mencionadas, que exigen el empleo de soluciones hipotónicas, la hidratación se efectúa con solución salina isotónica.

El aporte de líquidos debe ser enérgico, 2.000 ml de solución salina hipotónica o normal, según el caso, en las primeras dos horas de tratamiento; luego un litro de solución isotónica cada dos horas, hasta que la glicemia descienda a cifras de 250 mg/dl, momento en que se reemplaza la infusión salina por solución glucosada al 5%. Debe infundirse la mitad del déficit de agua en las primeras 12 horas, aproximadamente seis litros para un adulto, y la otra mitad en las 24 horas siguientes. La corrección del volumen en el coma hiperosmolar prima sobre toda otra consideración. En caso de *shock* o hipotensión mantenida, se deberá usar sangre, plasma o expandidores de éste (11).

Insulina. Las dosis bajas de insulina han sido universalmente aceptadas en el tratamiento de la cetoacidosis diabética; no cabe aquí discusión alguna de su gran utilidad también en el coma hiperosmolar no cetósico. La insulina se puede administrar por infusión endovenosa continua, en bolo e.v. o intramuscular horaria, con lo que se obtienen resultados semejantes, con caída sostenida y uniforme de la glicemia. La vía de inyección depende de las facilidades con que cuente cada Centro, pero en caso de *shock* es imperativa la vía endovenosa.

Recomendamos iniciar la terapia con insulina cristalina 5 U endovenosa y 5 U intramuscular y luego administrar 5 U intramuscular cada hora, hasta que la glicemia alcance valores de 250 mg/dl, momento en el que se debe cambiar a vía subcutánea cada 4-6 horas, utilizando dosis variables de insulina, según los controles de glicemia. A las 24-72 horas de tratamiento se pasa a insulina intermedia (Lenta o NPH). La mayoría de estos individuos se controlan posteriormente con régimen exclusivo o con el agregado de sulfonilureas. Con este esquema terapéutico se obtiene la compensación metabólica al cabo de 6-8 horas, período algo más prolongado que en la cetoacidosis, ya que el paciente ingresa con glicemias mucho más elevadas (Figura 1).

Potasio. La administración de potasio sigue las mismas reglas que en la cetoacidosis. Se debe agregar 20-40 mEq de cloruro de potasio (3 g KCl) a cada litro de solución, tan pronto se haya restituido la diuresis, lo que habitualmente coincide con el segundo litro de infusión. Si existe hipokalemia inicial, es necesario utilizar potasio desde el comienzo de la hidratación. En términos generales, se administran alrededor de 150 mEq de potasio en las primeras 24 horas. Se debe continuar con potasio oral durante una semana después del coma.

Otras medidas. Cabe mencionar aquí el tratamiento de las afecciones causales. Dada la gran frecuencia de infecciones, algunos autores recomiendan emplear antibióticos de amplio espectro en todos los casos (12). Sin embargo, esta conducta no libera al clínico de buscar el agente etiológico con cultivos bacteriológicos y realizar un tratamiento causal, cada vez que sea posible.

En consideración a que este coma es propio de personas de edad avanzada y a la alta frecuencia de accidentes trombóticos, es necesario efectuar el tratamiento profiláctico con heparina en dosis de 5.000 U subcutánea, cada 8-12 horas.

COMPLICACIONES

1. *Edema cerebral.* El descenso muy rápido de la osmolaridad plasmática originado por la normalización de la glicemia con valores iniciales sobre 1000 mg/dl, podría provocar edema cerebral debido a la sobrehidratación celular y a otros factores que en el diabético se acompañan de hipoxia tisular. Entre las hipótesis que se han formulado para explicar esta grave complicación, Declue (13), sobre bases experimentales, postula que el edema cerebral se debe a un aumento de permeabilidad de las membranas celulares y no a cambios de la gradiente osmótica. Si bien el edema cerebral es infrecuente, tiene una elevada mortalidad, por lo que se recomienda evitar el descenso de la glicemia a cifras inferiores a 250-300 mg/dl durante la fase terapéutica aguda. Debe sospecharse el cuadro en los casos en que se acentúa el compromiso de conciencia durante el tratamiento, o si una vez recuperado parcialmente el sensorio, éste vuelve a comprometerse. La TAC tiene gran valor diagnóstico y confirma la sospecha clínica. Generalmente el edema cerebral severo es irreversible o deja al paciente en un estado vegetativo. El manitol y la córticoterapia habitualmente no dan resultados (14).

2. *Trombosis arterial y coagulación intravascular diseminada.* Como ya se ha señalado, los accidentes trombóticos son frecuentes en el coma hiperosmolar, pero su incidencia parece haber disminuido con la enérgica hidratación inicial preconizada en los últimos 15 años. La causa de estos trastornos parece radicar en alteraciones de los sistemas

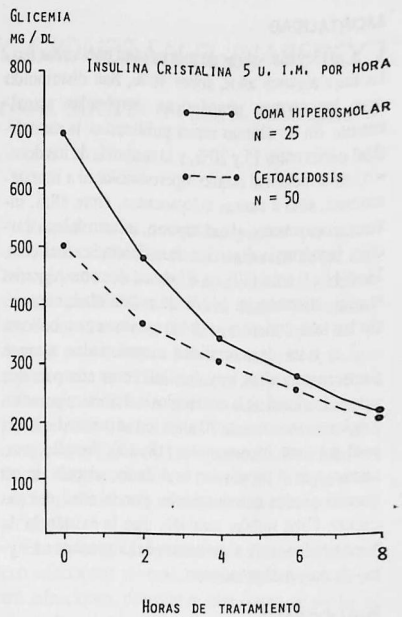


Figura 1. Coma hiperosmolar y cetoacidosis diabética grave. Descenso promedio de la glicemia.

hemostáticos, baja concentración de plasminógeno, trombocitopenia y elevación de los productos de degradación de la fibrina (15).

3. *Aspiración pulmonar de contenido gástrico.* Esta complicación se presenta a menudo, en especial cuando existe dilatación gástrica y vómitos. Para su prevención es indispensable la intubación nasogástrica precoz, con aspiración periódica.

4. *Insuficiencia renal.* En general es de origen prerrenal y responde rápidamente a una adecuada reposición de volumen. Cuando se mantiene la alteración de la función renal, puede deberse a nefropatía previa, daño renal por hipotensión arterial, infección, papilitis necrotizante o coagulación intravascular diseminada.

5. *Insuficiencia cardíaca congestiva.* Esta es secundaria a la administración excesiva de fluidos en pacientes muy deteriorados, la mayoría de ellos con daño miocárdico previo. La monitorización y el empleo adecuado de soluciones hidratantes constituyen la mejor profilaxis.

MORTALIDAD

Las elevadas cifras de mortalidad conocidas hasta hace algunos años, sobre 40%, han disminuido con las normas terapéuticas empleadas actualmente. En las últimas series publicadas, la mortalidad oscila entre 15 y 20%, y la mayoría de los decesos no se deben al estado hiperosmolar ni a su tratamiento, sino a causas subyacentes, entre ellas, infecciones severas, *shock* séptico, infarto del miocardio, hemorragia digestiva, insuficiencia renal (16). Hamblin y cols. (17), en 82 casos de coma hiperosmolar, informan un 14,6% de mortalidad; ninguno de los fallecimientos se debió a causas metabólicas.

Las tasas de mortalidad mencionadas, aunque parecen muy altas, son absolutamente comparables con la letalidad de la cetoacidosis diabética grave en pacientes mayores de 70 años, edad promedio habitual del coma hiperosmolar (18, 19). Por ello, pensamos que el pronóstico está dado, además de las causas citadas anteriormente, por la edad del paciente. Cabe señalar también, que la existencia de hipotermia severa al momento del ingreso es un signo de muy mal pronóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Sament S, Schwartz MD: Severe diabetic stupor without ketosis. S Afr Med J 1957; 31: 893-4
2. Arguedas C, Rodríguez G, Mora J. y cols: La descompensación aguda grave del paciente diabético. Prensa Med Argent 1984; 71: 29-34
3. Podolsky S: Hyperosmolar non-ketotic coma in the elderly diabetic. Med Clin North Am 1978; 62: 815-28
4. Keller U: Diabetic ketoacidosis: current views on pathogenesis and treatment. Diabetologia 1986; 29: 71-7
5. Gerich JE, Martin J, Recant L: Clinical and metabolical characteristics of hyperosmolar non-ketotic coma. Diabetes 1971; 20: 228-38
6. García de los Ríos M: Non-ketotic hyperosmolar coma. En: Krall LP, Alberti KGMM. eds: World Book of Diabetes in Practice. Amsterdam: Excerpta Medica 1982; pp 96-9
7. Small M, MacCuish AC: The hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome: some aspects of management. Scott Med J 1987; 32: 35-7
8. Neal A, Snyder MD, David W. y cols: Hypernatremia in elderly patients. Ann Intern Med 1987; 107: 309-19
9. Butts DE: Fluid and electrolyte disorders associated with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic coma. Nurs Clin North Am 1987; 22: 827-36
10. Worthley LI: Hyperosmolar coma treated with intravenous sterile water. Arch Intern Med 1986; 146: 945-7
11. Ellis EN: Concepts of fluid therapy in diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. Pediatr Clin North Am 1990; 37: 313-21
12. Wachted TJ, Silliman RA, Lamberton P: Predisposing factor for the diabetic hyperosmolar state. Arch Intern Med 1987; 147: 499-501
13. Declue TJ, Riggs D, Cook WR, Benford S: Increased membrane permeability as a proposed mechanism for cerebral edema during recovery from acute hyperglycemic hyperosmolarity [Abstr]. Diabetes 1991; 40 [Suppl 1]: 43 A
14. Arieff AI: Cerebral edema complicating non-ketotic hyperosmolar coma. Arch Intern Med 1986; 146: 945-7
15. Paton RC: Haemostatic changes in diabetic coma. Diabetologia 1981; 21: 172-7
16. Rimailho A, Riou B, Dadez E. y cols: Prognostic factors in hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome. Crit Care Med 1986; 14: 552-4
17. Hamblin PS, Topliss DJ, Chosich N. y cols: Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. Med J Aust 1989; 151: 439-44
18. Tapia JC, Schwartstein E, García de los Ríos M. y cols: Cetoacidosis diabética grave: Experiencia de 30 años. Rev Méd Chile 1987; 115: 942-51
19. Carroll P, Matz R: Uncontrolled diabetes mellitus in adults: Experience in treating diabetic ketoacidosis and hyperosmolar non-ketotic coma with low-dose insulin and uniform treatment regimen. Diabetes Care 1983; 6: 579-85

18 INFECCIONES EN EL DIABETICO

DRS. MANUEL GARCÍA DE LOS RÍOS A. y EMA BAIER S.

Es un hecho establecido que el diabético tiene mayor susceptibilidad que los no diabéticos a presentar infecciones bacterianas, virales y fúngicas, debido a alteraciones en sus mecanismos de defensa. Además, en estos pacientes la evolución de las infecciones es más severa y de peor pronóstico que en la población general.

En forma habitual, las infecciones en el diabético, independientemente del punto de origen, son causa desencadenante de trastornos metabólicos graves, aún cuando no hay un paralelismo absoluto entre la magnitud de la infección y el grado de descompensación metabólica. De este modo, infecciones poco sintomáticas, como la TBC pulmonar o infecciones urinarias crónicas, favorecen la aparición de trastornos metabólicos importantes y a la inversa, cuadros aparentemente más serios no los provocan.

En los diabéticos tipo I es habitual el descontrol metabólico debido a una infección, el que puede llegar a desencadenar una cetoacidosis. Al respecto, una investigación efectuada en nuestra Unidad, demostró que en 247 episodios de cetoacidosis, el 36% tuvo como causa una infección y que la mortalidad del coma (7,7%) se debió en el 62,4% de los casos a septicemias u otros cuadros infecciosos graves.

En los diabéticos tipo II, especialmente en los que desconocen su enfermedad, una infección severa los puede llevar a un coma hiperosmolar no cetósico, de elevada mortalidad.

La infección adquiere especial relevancia en el diabético sometido a cirugía. Dada la mayor vulnerabilidad de estos enfermos a las infecciones bacterianas, son candidatos habituales a las intervenciones quirúrgicas y, en el post operatorio, muchas veces presentan descompensaciones metabólicas sin causa aparente. En la mayoría de las oportunidades éstas se deben a abscesos o focos necróticos profundos, los que deben buscarse para su vaciamiento y debridación.

Respecto a la mortalidad general por infecciones, al estudiar las causas de muerte de los diabéticos y su correlación anatomoclínica (1), encontramos que la infección como diagnóstico clínico era la tercera causa de fallecimiento, pero en el examen necrópsico pasaba a ser la primera, lo que representaba el 27,9% del total de pacientes. Esta diferencia se debe a que las infecciones severas pueden pasar inadvertidas cuando coexisten con otra patología grave (cáncer, cirrosis). En los países desarrollados, como es el caso de EE.UU., la mortalidad por infección se mantiene en cifras cercanas al 5% (2).

El estudio de la expectativa de vida de diabéticos con infecciones severas, comparados con sus pares sin infecciones, constituye otra forma de medir el efecto de esta complicación aguda. Pudimos comprobar que los diabéticos infectados tienen una sobrevida que llega sólo al 50% de la esperada para los pacientes no complicados (3).

En base a todos los antecedentes señalados, se ha estudiado la existencia de posibles alteraciones inmunitarias en el diabético, que explicarían esta mayor gravedad y vulnerabilidad a las infecciones. A continuación nos referimos a estos aspectos en particular.

TRASTORNOS DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA EN EL DIABETICO

Existe consenso respecto a que en la diabetes aparecen múltiples defectos del sistema inmune, los que podrían ser consecuencia directa de la enfermedad, o bien, depender del control metabólico del paciente. Sin embargo, no está totalmente aclarada la forma en que algunos trastornos de los mecanismos de defensa del diabético contribuyen a favorecer la mayor susceptibilidad a las infecciones. Es posible que en los diabéticos mal controlados, actúe sinérgicamente una asociación de alteraciones inmunes, que favorecen el desarrollo de agentes patógenos o aumentan la severidad de una infección ya establecida.

Para una mejor comprensión, analizaremos los factores de defensa, que se han clasificado en dos tipos, inespecíficos y específicos:

I. INESPECIFICOS:

1. *Barreras mecánicas:* A. Integridad de piel y mucosas. B. Circulación sanguínea. C. Neuropatía periférica y autonómica.

2. *Celulares:* A. Polimorfonucleares. B. Macrófagos circulantes (monocitos) y tisulares del S. R. E.

3. *Humorales:* Complemento, opsoninas, properdina.

II. ESPECIFICOS:

1. Celulares: Linfocitos T y B.
2. Humorales: Anticuerpos.

I. FACTORES DE DEFENSA INESPECIFICOS

1. *Barreras mecánicas:* A. La integridad de la piel y la flora bacteriana normal hacen prácticamente impenetrables los tegumentos a la infección. Los diabéticos por la sequedad, pérdida del turgor y disminución de la elasticidad cutánea, presentan pequeñas fisuras de la piel que la hacen vulnerable a las infecciones y a la invasión de planos subyacentes.

B. *Circulación sanguínea.* La normalidad de la microcirculación es fundamental para mantener la oxigenación de los tejidos y un óptimo nivel nutricional. La insuficiencia vascular de los vasos medianos y pequeños favorece la pérdida de los mecanismos de defensa debido a la disminución del flujo sanguíneo periférico y a la hipoxia tisular. Esta situación facilita el desarrollo de organismos anaerobios y altera las funciones bactericidas leucocitarias dependientes de oxígeno.

C. *Neuropatía periférica.* Esta complicación desempeña un papel indirecto en la patogenia de la infección. La neuropatía distal se asocia a una alteración sensitiva que favorece los microtraumas y la invasión bacteriana.

2. *Sistema celular inespecífico.* La función fagocitaria del sistema inmune depende de los polimorfonucleares, los macrófagos circulantes (monocitos) y los macrófagos tisulares (células reticulares del bazo, macrófagos alveolares y células de Küpfer).

A. *Polimorfonucleares.* En los diabéticos, los granulocitos presentan algunas alteraciones funcionales que se hacen más manifiestas cuando existe descompensación metabólica, ya que tales granulocitos obtienen su energía del metabolismo de la glucosa. En esos estados se ha encontrado disminución de las reservas de glucógeno leucocitario, debido a una menor actividad de algunas enzimas claves en la vía glicolítica, tales como la fosfofructoquinasa y la pirúvicoquinasa. Estas anormalidades del metabolismo de los hidratos de carbono podrían explicar, en parte, la disfunción de los polimorfonucleares, aunque no se conoce el mecanismo bioquímico exacto. Sin embargo, autores como Rayfield (4), no han encontrado una correlación entre el trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono y las alteraciones de los leucocitos.

A pesar de la opinión señalada, la mayoría de los investigadores ha descrito anormalidades en las múltiples funciones de los polimorfonucleares: migración, quimiotaxis, adherencia, fagocitosis y lisis bacteriana.

Migración y quimiotaxis. Perillie (5) estudió la respuesta local, exudativa, producida experimentalmente en la piel de diabéticos descompensados y la comparó con sujetos normales o diabéticos bien controlados; pudo observar alteraciones de la quimiotaxis leucocitaria en pacientes mal controlados y en la cetoacidosis. En estos individuos, al corregir la situación metabólica, mejora la respuesta celular.

Poder de adherencia. Se ha demostrado que la falla del poder de adherencia de los polimorfonucleares provoca una respuesta inflamatoria anormal, lo que hace al diabético más susceptible de sufrir infecciones.

Asimismo, se ha comprobado, tanto en el hombre diabético como en la experimentación animal, que existiría una menor adhesión de los leucocitos al endotelio capilar. Estos factores también son posibles de corregir al normalizar el estado diabético.

Fagocitosis. Barañao y Rumi (6) observaron que la actividad fagocítica se encontraba disminuida en los diabéticos mal tratados, la que se normalizaba con el control metabólico. Incluso se ha demostrado que el suero de diabéticos descompensados disminuye la capacidad fagocítica de los granulocitos de sujetos normales y, a la inversa, el suero de individuos sanos mejora la función alterada de los diabéticos. De ello se deduce que la actividad fagocítica de los diabéticos estaría influenciada por los niveles glicémicos y por un factor sérico no identificado que favorecería la aparición de estos trastornos.

Poder bactericida o lisis bacteriana. Se ha demostrado la disminución de la capacidad bactericida en sujetos diabéticos para diversos microorganismos. Subbaiah ha señalado que este trastorno se debería a una alteración en la formación de vacuolas fagocíticas en los polimorfonucleares (7).

Nolan y cols. (8) estudiaron, *in vitro*, la muerte celular del *Staphylococcus aureus* y demostraron que los diabéticos tratados con terapia oral o insulina, tenían una disminución del poder bactericida para el *Staphylococcus*, comparados con sujetos normales. Esta anormalidad se revierte con el ajuste metabólico.

B. *Macrófagos circulantes. Monocitos.* El monocito puede fagocitar partículas y aumentar su poder fagocítico mediante receptores específicos de membrana para inmunoglobulinas y fracciones del complemento (9). *In vitro*, estos receptores macrofágicos de membrana para el fragmento Fc de la inmunoglobulina (Fc IgG) son modulados por la acción insulínica.

Se ha observado que los diabéticos descompensados tienen un defecto en la función monocitaria mediada por receptores (Fc IgG), en comparación con los monocitos de estos mismos pacientes una vez controlados. Además, se ha informado que tanto en la cetoacidosis como en el coma hiperosmolar no cetósico, existe una disfunción del receptor monocitario causada por la hiperglicemia, la acidosis metabólica y la hiperosmolaridad plasmática, también reversibles con la normalización metabólica.

3. *Sistema humoral inespecífico.* En este sistema participa el complemento, la opsonina y la properdina, los que forman parte de la respuesta de defensa normal del huésped. El complemento se puede activar por la vía clásica y por la vía alterna y su actividad biológica final es la lisis celular y la mediación en el proceso inflamatorio, lo que favorece la quimiotaxis, la fagocitosis y la agregación plaquetaria.

En el diabético no se ha comprobado que el sistema de complemento tenga un papel importante en la menor capacidad de defensa frente a la infección. En un estudio sobre los niveles de las fracciones C3-C4 del complemento en diabéticos con infección urinaria, no observamos diferencias significativas al compararlos con un grupo control no diabético con infección urinaria (10).

Respecto a las opsoninas, Baker y cols. (11) confirmaron una disminución de la opsonofagocitosis en diabéticos insulinodependientes susceptibles de experimentar infecciones por *Streptococcus* grupo B Tipo II.

II. FACTORES DE DEFENSA ESPECIFICOS

1. *Inmunidad celular específica*

Linfocitos T y B. Los porcentajes de subpoblaciones de linfocitos T y B no difieren entre los diabéticos y los sujetos sanos. Al estudiar a grupos de diabéticos, Cattaneo y cols. (12) encontraron en los DMID jóvenes una menor proporción de linfocitos T que en diabéticos de igual tipo, pero de mayor edad, lo que atribuyeron a una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes entre los primeros. Esos autores, utilizando la técnica de formación de rosetas en glóbulos rojos de carnero en diabéticos insulinodependientes mal controlados, comprobaron que tenían una menor capacidad de formar rosetas en relación a sujetos normales.

Diversas experiencias hacen suponer que existirían otros factores, como los anticuerpos linfocitotóxicos, que alterarían la función de los linfocitos T, ya que la hiperglicemia *per se*, demostrada *in vitro*, no modifica el roseteo en linfocitos normales.

Mac Cuish (13) comprobó que en los diabéticos insulinodependientes bien controlados, era normal la transformación blástica de los linfocitos frente a mitógenos como la fitohemoaglutinina. Sin embargo, en diabéticos descompensados observó una disminución significativa de esta respuesta, lo que indica, *in vitro*, una menor actividad de estos linfocitos. Esta anormalidad, al igual que otras, se revierte al obtenerse el control metabólico.

Respecto a los linfocitos B, Hann y cols. (14), mediante el uso de técnicas de rosetas-eritrocito-anticuerpos-complemento e inmunofluorescencia indirecta, no encontraron diferencias entre diabéticos y controles. Estos autores demostraron que en los diabéticos juveniles los linfocitos con IgG e IgA de superficie estaban aumentados y los con IgM, disminuidos.

2. *Inmunidad humoral específica*

Las investigaciones sobre anticuerpos en diabéticos portadores de infecciones o en casos de inmunización con vacunas bacterianas, son escasas y no definitivas.

En general, no se ha informado de deficiencia en la formación de anticuerpos, excepto en trabajos antiguos, como el de Bates y Weiss (15), quienes describieron en niños diabéticos descompensados un lento desarrollo y tasas bajas de antiestafilo lisinas, como respuesta a la toxina estafilocócica, alteración que se corregía al normalizar el proceso metabólico. Lederman (16), en cambio, no encontró diferencias en la formación de anticuerpos en diabéticos adultos y controles sanos que recibieron vacuna polivalente de neumococos. Este hallazgo es similar al publicado por Beam (17).

LOCALIZACIONES DE LAS INFECCIONES

En el diabético las infecciones comprometen todas las estructuras, pero en especial las del tracto urinario, la piel, el sistema óseo y los pulmones. Sin embargo, difieren de acuerdo a las características ambientales y nutricionales de los pacientes. A continuación analizaremos las distintas infecciones, según la frecuencia encontrada por nosotros. No nos referiremos al pie diabético, ya que por su importancia, es tratado en un Capítulo aparte.

Infecciones urinarias (ITU)

En el diabético el tracto urinario es el sitio más vulnerable a las infecciones y presenta una mayor incidencia en diabéticos mal controlados que en la población general. Sin embargo, en enfermos con buen control metabólico, Casey afirma que la ITU tiene igual frecuencia que en sujetos no diabéticos (18). Nosotros encontramos la localización urinaria en el 23,5% del total de diabéticos portadores de infecciones, con una proporción de 4 mujeres por 1 hombre.

En relación a la ubicación de la infección urinaria, Forland y cols. (19) han demostrado que en el 80% de los casos compromete el segmento superior de la vía urinaria.

El mayor riesgo de ITU en el diabético se debe a múltiples causas:

a. Vejiga neurogénica secundaria a neuropatía autonómica, asociada o no a reflujo vésico-ureteral.

b. Cateterismo vesical u otro tipo de instrumentación del tracto urinario.

c. Enfermedad vascular renal asociada a escasa perfusión del riñón por esclerosis vascular y daño renal crónico.

A los factores señalados, se debe agregar la hiperosmolaridad de la médula renal, secundaria a la hiperglicemia y asociada a los trastornos de inmunidad.

El compromiso de la vía urinaria se extiende desde un grado mínimo, como la bacteriuria asintomática, hasta su máxima expresión, la papilitis necrotizante.

Bacteriuria asintomática. Esta patología es de alta incidencia en la mujer diabética, dos a cuatro veces mayor que en las no diabéticas. En el hombre, en cambio, no existen diferencias entre los diabéticos y la población normal. Algunos estudios confirman que la frecuencia de este cuadro no está influenciada por el tipo de diabetes ni por la calidad del control metabólico (20).

Mella y cols. de esta Unidad, confirmaron que la bacteriuria en diabéticos sin otra forma de infección, tenía una positividad de 20% en la mujer y 0% en el hombre, cifras que concuerdan con las publicadas por Vejlsgaard (21).

En el caso de bacteriurias con más de 100.000 colonias, recomendamos una terapia de 15 días con un antibiótico de elección. En cambio, si los recuentos son inferiores a 100.000 colonias, sugerimos repetir el sedimento y el urocultivo al cabo de 48 a 72 horas; si persiste el mismo germen debe realizarse una terapia antibiótica, al menos durante 10 días hasta erradicar el agente causal.

En caso de bacteriuria fisiológica, recuento de menos de 10.000 colonias, se efectúan controles seriados de orina y se mantiene al sujeto en observación. Si se encuentran gérmenes más agresivos, como la *Serratia marscecens*, se iniciará terapia inmediata.

La bacteriuria asintomática se observa también en el 7% de las embarazadas diabéticas, con una elevada mortalidad perinatal, que alcanza al 50% en mujeres con bacteriuria y microangiopatía (22). En las embarazadas no diabéticas, existe una frecuencia aproximada de 4% de bacteriuria asintomática con un elevado número de abortos y muerte perinatal.

Infección urinaria baja. La cistitis en el diabético puede ser oligosintomática con escasa fiebre y sin síntomas urinarios. El sedimento se encuentra alterado, con leucocituria, piuria y el urocultivo revela generalmente la presencia de gérmenes gram (-): *Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Enterococo y Pseudomonas.* Asimismo, no son infrecuentes las infecciones por *Candida albicans* secundarias a sobreinfección.

Una vez tomados los exámenes de orina, el tratamiento se inicia de inmediato con quimioterápicos, nitrofurantoína, siempre que no existan contraindicaciones como nefropatía crónica o neuropatía periférica. El trimetoprim sulfa también es efectivo, aunque con esta droga hemos visto mayor incidencia de recidivas, al igual que con la ampicilina y derivados. Otra alternativa terapéutica, son las cefalosporinas de 1ª o 3ª generación, los aminoglucósidos, cuyas dosis dependen de la función renal previa, o las quinolonas, que se han demostrado altamente eficaces. Obviamente, una vez recibido el urocultivo, se hacen los ajustes necesarios.

Respecto a la duración del tratamiento, se recomienda que el primer episodio de ITU se trate por 15-20 días. En caso de recaída precoz al mismo germen, la terapia se prolongará durante 4 a 6 semanas; es preferible no usar planes acortados que facilitan la recidiva. Así, Finh y cols. (23) en un estudio con trimetoprim sulfa en sujetos no diabéticos con disuria, demostraron que el uso de una dosis no ofrecía ventajas en relación al tratamiento prolongado, salvo la escasa incidencia de efectos colaterales. La menor efectividad de una dosis única se debería al fracaso de la droga para erradicar la *E. coli* vaginal; de allí la recurrencia de la infección al cabo de pocas semanas.

En la ITU crónica se deben investigar otras patologías urológicas con estudios no invasivos primero (ecografía) e invasivos después, si son necesarios: citoscopia, pielografía descendente y estudio urodinámico. En la mujer debe descartarse la vulvovaginitis, que favorece la infección urinaria. En relación a la terapia, sugerimos emplear antibióticos o quimioterápicos en forma prolongada y en dosis bajas, con controles bacteriológicos y hematológicos seriados.

Cistitis enfisematosa. Es una patología excepcional, poco severa que se trata con antibióticos; es de pronóstico habitualmente favorable. En la radiografía se observa gas a nivel vesical en relación, a veces, con neumaturia. La infección se debe, en general, a gérmenes gram (-) y se presenta especialmente en mujeres; en los hombres, coexiste con una uropatía obstructiva.

Pielonefritis aguda. Este grave cuadro se caracteriza por compromiso del estado general, fiebre intermitente, calofríos, vómitos y dolor en la fosa renal, asociado a una franca descompensación metabólica. El paciente requiere hospitalización inmediata y tratamiento antibiótico enérgico y prolongado por 6 a 8 semanas, de preferencia con aminoglucósidos, cefalosporinas o quinolonas.

Absceso perinefrítico. Este tipo de absceso es frecuente en series extranjeras e infrecuente en nuestro medio. Del total de abscesos, más de 1/3 de ellos corresponde a pacientes diabéticos. Esta infección aparece en forma insidiosa y debe sospecharse en sujetos que no responden a una terapia antibiótica de 3 a 4 días y que presentan al mismo tiempo una masa abdominal palpable, la que se manifiesta en el 50% de los pacientes. El tratamiento quirúrgico oportuno es indispensable en los casos refractarios al tratamiento médico.

Papilitis necrotizante. Es una complicación grave de la pielonefritis aguda en el diabético, con una incidencia cinco veces mayor que en la población general. Nuestra serie de 43 casos presenta una mortalidad del 71%. La etiología corresponde, en general, a isquemia renal por trombosis de los vasos pequeños, asociada a infección y, en el hombre, a uropatía obstructiva (25).

El diagnóstico se plantea en diabéticos con ITU que no responden a la terapia antibiótica y desarrollan un deterioro progresivo de la función renal y oligoanuria asociada a fiebre persistente y dolor en el flanco. No es infrecuente la eliminación de fragmentos de tejido necrótico medular por la orina. Los exámenes de laboratorio revelan leucocitosis sobre 12.000, con desviación a izquierda, linfopenia y sedimentación elevada. El diagnóstico se confirma por pielografía retrógrada, que demuestra la presencia de una imagen en anillo por desaparición de la papila renal, dilatación del fórnix caliciario y extensión del medio de contraste al resto del parénquima. Actualmente es más útil la ecografía renal o la tomografía axial computarizada.

El curso habitual de la papilitis es agudo y tormentoso; la forma crónica es excepcional. En nuestro Departamento tenemos un solo caso de este tipo, con una sobrevida de 18 años.

Pielonefritis enfisematosa. Constituye una infección necrotizante que se caracteriza por la producción de gas alrededor del riñón. Más del 70% de los casos publicados ocurre en diabéticos. Los gérmenes etiológicos más frecuentes son gram (-), especialmente *E. coli*. Los síntomas habituales son: dolor en el flanco, masa palpable, náuseas, vómitos y diarrea. No es infrecuente la auscultación de crépitos en el ángulo costovertebral correspondiente.

La confirmación de gas, limitando el sistema colector, es indicación de tratamiento antibiótico exclusivo; la presencia de gas intraparenquimatoso requiere de nefrectomía precoz, ya que en estos casos la mortalidad es muy alta, si el paciente no es intervenido quirúrgicamente (26).

Infecciones fúngicas del tracto urinario (Candidiuria). La ITU por *Candida albicans* es infrecuente y la mayoría de las veces clínicamente poco significativa. Este tipo de infecciones es favorecido por el uso de antibióticos, la córticoterapia y otros factores locales. Entre éstos debemos señalar: la litiasis renal, el uso de catéteres, la cirugía génitourinaria y la vejiga neurogénica.

La diabetes ha sido relacionada con infecciones urinarias por *C. albicans* debido a la existencia de factores predisponentes, tales como el residuo urinario, el pH y el contenido de glucosa. La antibioterapia también contribuye a estas infecciones, ya que algunos de estos agentes estimularían el desarrollo del hongo y favorecerían la remoción de organismos productores de metabolitos antifúngicos (27). El cuadro clínico es variable y puede presentarse en forma asintomática o bien, como una ITU típica.

En el sedimento urinario se encuentra leucocituria, hematuria y gran cantidad de levaduras. Se considera una infección significativa cuando el recuento es mayor a 100.000 colonias/ml. La toma de muestra debe efectuarse con técnicas adecuadas y en algunos casos se recomienda la punción suprapúbica.

Una vez confirmado el diagnóstico, debe realizarse tratamiento específico y corregir los factores predisponentes. Si el recuento es menor a 100.000 colonias, se sugiere tomar sólo esta última medida y repetir el urocultivo. En caso de persistir la candidiuria, se recomienda efectuar estudio radiológico del tracto urinario, a fin de descartar colecciones renales, obstrucciones, pielonefritis y necrosis papilar.

La ITU puede ser localización de una candidiasis sistémica, la que es infrecuente en nuestro medio y debe confirmarse con hemocultivos. Descartada la infección sistémica, se emplea irrigación local con anfotericina B, en concentración de 50 µg/ml en agua estéril durante siete días. Si no se logran los resultados esperados, se iniciará tratamiento por vía general.

La anfotericina B es una droga de amplio espectro, activa contra todos los hongos de invasión sistémica, que se emplea en forma parenteral y cuyas dosis van de 0,5 a 1 mg/kg al día, o día por medio. Deben considerarse las reacciones adversas, tales como depresión medular, nefrotoxicidad e hipovolemia.

Es indispensable controlar la creatinina antes de iniciar su administración, con el objeto de adecuar las dosis de anfotericina al grado de función renal.

Otra alternativa terapéutica antimicótica es la 5-Fluocitosina, tanto en irrigación vesical como por vía oral. Es un medicamento bien tolerado, con menor incidencia de reacciones adversas que la anfotericina, aunque también se le ha descrito frenación medular. En caso de insuficiencia renal, la 5-Fluocitosina puede acumularse, ya que tiene fundamentalmente excreción renal; por ello se sugiere controlar la creatinina y medir los niveles plasmáticos de la droga, los que no deben sobrepasar los 100 mcg/ml.

Infecciones de la piel y tejido celular subcutáneo

Las infecciones cutáneas son más frecuentes en los diabéticos que en los individuos normales. Es un hecho común que frente a pacientes que presentan este tipo de infecciones a repetición, el médico solicite exámenes para descartar una diabetes. En un número importante de casos se llega al diagnóstico mediante esta vía, especialmente en el adulto.

Además de la mayor susceptibilidad general a las infecciones que muestran los diabéticos, en las localizaciones cutáneas influye el trastorno vascular y la neuropatía. Estas producen sequedad de la piel y favorecen el desarrollo de efracciones de los tegumentos, vía de penetración de los microorganismos.

El principal germen causal es el *Staphylococcus aureus.* Con menor frecuencia se encuentra el *Streptococcus* y algunos gram (-), tales como *Enterobacteriáceas, Proteus, Pseudomona y Bacteroides.* Las lesiones comúnmente observadas corresponden a furúnculos, abscesos, ántrax, celulitis y flegmones. Algunas veces la infección es tan agresiva que provoca necrosis de la piel y de los tejidos subyacentes, con participación de gérmenes anaerobios. Las infecciones asociadas a úlceras de los pies pueden provocar gangrena diabética.

En general, las lesiones menores son poco sintomáticas, muy localizadas y sin repercusión sistémica, aunque ocasionalmente se acompañan de fiebre moderada. Cuando el proceso es destructivo y necrótico, existe fiebre alta, compromiso del estado general y toxemia con mortalidad elevada, que en algunos estudios llega al 85% (18). A veces la lesión cutánea se transforma en el foco primario de una septicemia que, en nuestra serie, ocupa el segundo lugar en frecuencia, después de la vía urinaria.

Luego de tomar muestras para cultivo, se inicia el tratamiento antibiótico y se practica drenaje cuando el caso lo requiere. La oportunidad en que se inicia la terapia es de vital importancia para la solución del problema. Generalmente se usa una asociación de cloxacilina y gentamicina en dosis elevadas, hasta tener el resultado del cultivo, momento en el que se continúa el tratamiento de acuerdo al antibiograma. Cuando la infección de los miembros inferiores compromete el esqueleto, rara vez la terapia médica exclusiva tiene éxito y habitualmente se requiere de amputaciones menores o mayores.

Infecciones pulmonares

La neumonía es una patología de gran importancia en el diabético por su incidencia y letalidad. Según la experiencia de la Clínica Joslin de EE.UU., corresponde a la principal localización infecciosa.

En algunas series la neumopatía aguda es responsable del 25% de los casos fatales de pacientes con cetoacidosis. El citado Casey (18) encontró que los gérmenes más frecuentes eran el *Staphylococcus aureus* y la *Klebsiella pneumoniae,* causantes de la muerte del 40% de los pacientes. Por otra parte, en los sujetos con neumonía por *E. coli,* se demostró la presencia de diabetes en el 69% de los casos.

En esta Unidad, las neumopatías agudas constituyen el 9,7% de las infecciones y se presentan en sus formas típicas, atípicas y virales. La fagocitosis por el macrófago pulmonar es el principal sistema de defensa contra las bacterias inhaladas, el que se encuentra alterado en el diabético. Asimismo, la acidosis empeora los mecanismos bactericidas del pulmón, constituyendo un factor adicional de riesgo en el diabético no controlado.

Los agentes microbianos etiológicos son múltiples; existen notables diferencias según se trate de infecciones extrahospitalarias o intrahospitalarias. En las primeras el *Neumococo* sigue siendo el germen más común; el diabético tiene una mayor frecuencia de neumonías neumocócicas que la población general. Es importante destacar que en el último tiempo ha aumentado la incidencia del *Mycobacterium pneumoniae* en nuestro medio.

Los microorganismos anaerobios de la cavidad bucal, localizados en caries dentales y focos de periodontitis, también pueden ser responsables de neumopatías extrahospitalarias. Entre ellos destacan el *Fusobacterium nucleatum,* el *Peptostreptococcus* y el *Bacteroides melaninogenicus.*

Con respecto a las neumopatías intrahospitalarias, debemos señalar que son producidas por estos mismos agentes anaeróbicos y otros como el *Bacteroides fragilis* proveniente de la cavidad abdominal. La infección pulmonar por estos gérmenes se manifiesta en forma insidiosa y arrastrada con esputo de mal olor, formación de empiemas, abscesos, necrosis y compromiso sistémico.

Entre los bacilos gram (-) se destaca la *Klebsiella pneumoniae,* la *E. coli* y ocasionalmente la *Pseudomona aeruginosa.* La *Klebsiella* suele provocar compromiso pulmonar bilateral y cavitación, llegando en algunos casos al *shock.* El mecanismo habitual de producción es por aspiración.

Los principales agentes gram (+) causantes de las neumopatías intrahospitalarias son el *Staphylococcus aureus* y el *Streptococcus.* El primero provoca el 1% de las neumonías del adulto, incidencia que aumenta en el diabético. Ambos gérmenes producen broncorrea importante, cavitación única o múltiple y hemoptisis. En pacientes inmunodeprimidos se pueden observar neumonías por hongos como el *Criptococcus* y *Mucor,* siendo este último responsable de graves infecciones pulmonares con tendencia a la cavitación y hemorragia.

En toda neumopatía debe realizarse confirmación radiológica e investigación bacteriológica del desgarro mediante cultivo en medios aerobios, anaerobios y punción transtraqueal. Esta técnica se efectúa preferentemente en sujetos que no expectoran o cuando se sospecha neumonía por anaerobios.

En el tratamiento de las infecciones pulmonares son fundamentales las medidas generales y el empleo de antibióticos, de acuerdo al agente causal.

Las neumonías neumocócicas responden bien a la penicilina G, empleada durante 15 días. Como fármaco de segunda elección está la eritromicina o una cefalosporina de 1ª generación.

En infecciones por *Mycobacterium pneumoniae,* el antibiótico de elección es la eritromicina y, en segundo lugar, la tetraciclina.

TABLA 1
NEUMOPATIAS AGUDAS. GERMENES CAUSALES Y ANTIBIOTICOS

	Antibióticos de elección	*Antibióticos de alternativa*
Gérmenes aerobios gram (+)		
Pneumococcus	Penicilina G	Eritromicina Cefalosporinas 1ª generación
Staphylococcus aureus	Cloxacilina Flucloxacilina	Cefalosporinas 1ª generación Clindamicina
Staphylococcus aureus multirresistente	Cotrimazol + Fosfomicina Vancomicina	
Gérmenes anaerobios gram (+)		
Peptostreptococcus	Penicilina G	Cloramfenicol, Clindamicina
Hongos		
Mucor	Anfotericina B	
Gérmenes aerobios gram (-)		
Escherichia coli	Gentamicina	Amikacina Cefalosporinas 1ª generación
Klebsiella pneumoniae	Amikacina	Gentamicina Cefalosporinas 1ª generación
Mycoplasma pneumoniae	Eritromicina	Tetraciclina, Doxicilina
Gérmenes anaerobios bacilos gram (-)		
Bacteroides melaninogenicus	Penicilina G	Cloramfenicol, Clindamicina
Fusobacterium nucleatum	Penicilina G	Clindamicina
Bacteroides fragilis (cavidad abdominal)	Cloramfenicol	Clindamicina

En neumopatías por *Staphylococcus* se utiliza la cloxa o flucloxacilina en dosis elevadas y, como alternativa, las cefalosporinas de 1ª generación, la clindamicina o la vancomicina; esta última es de gran utilidad para los *Staphylococcus* multirresistentes.

En infecciones por *Klebsiella* se prefiere un aminoglucósido, como la amikacina, ya que se ha visto mayor resistencia con gentamicina; los antibióticos de segunda línea son las cefalosporinas de 1ª o 2ª generación.

Si se sospecha la presencia de anaerobios respiratorios, se emplea la bencil penicilina; como antibióticos de alternativa, ante la posibilidad de *Bacteroides fragilis*, el cloramfenicol o la clindamicina. En infecciones mixtas, como las neumonías por aspiración, se sugiere la combinación de penicilina en altas dosis con aminoglucósidos.

Para una mayor comprensión, en la Tabla 1 se indican las alternativas terapéuticas según los microorganismos etiológicos de las neumonías.

Tuberculosis pulmonar. Esta patología constituyó un serio problema en los años 1920-1930 y era 3 a 16 veces más frecuente en el diabético que en el no diabético. En países desarrollados prácticamente ha desaparecido; en la Clínica Joslin, ya en los años 1958-1962 se diagnosticaba sólo en el 0,12% de los pacientes. En nuestro medio, en series clínicas y anatomopatológicas se presenta en el 10% de los casos, cifra 15 veces superior a la población chilena (28).

Los factores condicionantes de la TBC en el diabético son los mismos que están presentes en otras infecciones. En la diabetes descompensada se ha visto, además, un aumento del glicerol que favorece el desarrollo del bacilo de Koch.

La TBC se presenta a cualquier edad, pero es más frecuente en el diabético joven insulinodependiente; sin embargo, también se observa en pacientes de edad más avanzada, adquiriendo en ellos un carácter insidioso. El diagnóstico debe sospecharse en diabéticos sintomáticos respiratorios, con

tos y expectoración de más de 15 días de evolución. Asimismo, se debe plantear en sujetos que presentan una descompensación metabólica persistente sin causa aparente; éstos se deben someter a estudios radiográficos y bacteriológicos en contenido gástrico.

En general, la evolución de la tuberculosis es poco sintomática, con localizaciones pulmonares atípicas; con frecuencia se encuentran lesiones basales que tienden a la cavitación si no son tratadas oportunamente.

En relación a la terapia antituberculosa, no disponemos de datos tabulados sobre la efectividad de los tratamientos cortos; no obstante, como la diabetes predispone a la resistencia o recaída de la TBC, pensamos que es preferible el esquema prolongado. Slavutzky y cols. (29) apoyan esta presunción al demostrar que los tratamientos de 9 meses presentan menos recidivas que los de 6 meses.

En la TBC pulmonar y extrapulmonar es indispensable el control metabólico estricto y la corrección del estado nutricional, por lo que se recomienda tratamiento insulínico en el diabético no insulinodependiente, hasta erradicar la tuberculosis.

Septicemia

La diabetes es una patología que favorece la septicemia, la que es de mal pronóstico en pacientes deficientemente controlados y con larga evolución de la enfermedad.

La sepsis se plantea en un diabético febril, deshidratado, intoxicado, anémico, con compromiso de la conciencia y portador de una infección urinaria u otra, cuyo cuadro tenga una severidad mayor a la infección de base. El hemograma muestra generalmente leucocitosis sobre 15.000, desviación a izquierda, linfopenia y sedimentación elevada. En nuestra experiencia, el principal foco primario es el urinario, especialmente en la mujer (70,3%) y luego el pie diabético, el cutáneo y el pulmonar. Los focos secundarios suelen ser múltiples y comprometen: pulmones, hígado, articulaciones, bazo, columna, etc.

Es fundamental sospechar la existencia de la septicemia y tomar hemocultivos previos al tratamiento; la identificación del germen mejora sustancialmente el pronóstico. Es así como en 40 enfermos tratados en la Unidad en el período 1975-1985, tuvimos una mortalidad del 67% cuando los hemocultivos no se realizaron o eran negativos, y de sólo un 17% cuando fueron positivos.

Entre los agentes causales encontramos generalmente bacilos gram (-): *E. coli* (55%), *Proteus*, *Klebsiella* y *Pseudomonas;* hallazgos similares a los publicados en el extranjero. Asimismo, destacan la mayor frecuencia y gravedad de las septicemias por gram (-) en los diabéticos.

En las sepsis por *E. coli*, *Proteus* y *Klebsiella* se recomienda emplear aminoglucósidos combinados con cefalosporinas de 1ª o 3ª generación (cefotaxima). Leibovici y cols. (30) recomiendan cobertura terapéutica para *Klebsiella*, en los DMNID que presentan una bacteremia secundaria a ITU por catéter vesical.

En la septicemia, en que el microorganismo etiológico es la *Pseudomona*, la asociación debe hacerse con una cefalosporina de 3ª generación, como la ceftazidima o cefaperazona.

Todos estos tratamientos se prolongan por más de seis semanas, con estricto y periódico control de la función renal, debido tanto a la nefrotoxicidad de estas drogas como al posible daño previo del riñón que suelen presentar los diabéticos. Es conveniente recordar que no es aconsejable usar aminoglucósidos durante más de dos semanas.

En nuestra serie, la septicemia por gram (+) es de menor frecuencia (20%), no así en el extranjero, como lo demostraron Cluff y cols. (31), al encontrar que la diabetes era la segunda enfermedad asociada a sepsis por *Staphylococcus aureus*. Este germen, según Mecklenburg y cols. (32), es también responsable del *shock* tóxico por bacteremia que se puede originar en los abscesos cutáneos por colocación del catéter de bombas infusoras de insulina. El mismo autor señala que el 66% de los casos eran portadores de *Staphylococcus* nasales, situación que favorece las furunculosis repetidas, las bacteremias y otras infecciones de la piel. En estos casos, Wheat y cols. (33) recomiendan efectuar profilaxis con rifampicina y cloxacilina durante 10 días, con el fin de eliminar la condición de portador.

También merece destacarse el mayor riesgo de *shock* séptico que tienen las mujeres diabéticas que usan tampones vaginales, causado por la colonización de *Staphylococcus aureus* en ese órgano.

El tratamiento de la sepsis por este microorganismo se hace con una combinación de cloxacilina y gentamicina. Si el *Staphylococcus* es multirresistente, existen tres antibióticos de alternativa: lincomicina, vancomicina y fosfomicina, asociados a gentamicina.

TABLA 2
SEPTICEMIAS. GERMENES CAUSALES Y ANTIBIOTICOS

Bacilos gram (-)					
Escherichia coli *Klebsiella* *Proteus*	Gentamicina o Amikacina	+	Cefalosporinas de 1ª generación		
Pseudomonas	Gentamicina o Amikacina	+	Cefalosporinas de 3ª generación (Ceftazidima o Cefoperazona)		
Coccus gram (+)					
Staphylococcus aureus	Cloxacilina	+	Gentamicina		
Staphylococcus multirresistente	Vancomicina o Lincomicina o Fosfomicina	+	Rifampicina		
Enterococcus	Penicilina o Ampicilina	+	Gentamicina		
Sepsis a germen desconocido *Hemocultivos (-)*	Extrahospitalarias: Penicilina	+	Gentamicina		
	Intrahospitalarias: Cefalosporinas	+	Amikacina	+	Quinolonas
Sepsis a germen desconocido, con sospecha anaerobios	1) Penicilina	+	Cloramfenicol *(Bacteroides fragilis)*	+	Gentamicina
	2) Clindamicina	+	Gentamicina		
	3) Metronidazol	+	Gentamicina		

En casos de septicemia extrahospitalaria de origen desconocido, se recomienda iniciar la terapia con penicilina y gentamicina y, si se sospecha la presencia de gérmenes anaerobios, como el *Bacteroides fragilis* proveniente de la cavidad abdominal, se agrega cloramfenicol. Si la sepsis es intrahospitalaria, es útil la asociación de cefalosporinas de 1ª ó 2ª generación y amikacina. Cuando existen agentes multirresistentes, una alternativa es el uso de ciprofloxacino. En la Tabla 2 se resumen los aspectos terapéuticos del cuadro al que nos hemos referido.

Infecciones fúngicas

Las infecciones por hongos se consideran saprófitas y no patógenas. Sin embargo, se han descrito como oportunistas entre los sujetos con trastornos inmunitarios, como diabéticos, portadores de enfermedades malignas y alcohólicos.

La candidiasis es muy frecuente en los diabéticos crónicamente descompensados, especialmente en la mujer, como asimismo con los tratamientos antibióticos prolongados a los que a veces se someten estos enfermos. La candidiasis compromete distintos sectores del organismo: la cavidad bucal (algorra), esófago, estómago, intestino, los genitales y la vía urinaria, ya mencionada.

La esofagitis por *Candida* se localiza preferentemente en el tercio distal del esófago; el 50% de los pacientes presenta algorra bucal previa. Se manifiesta por disfagia, dolor retroesternal a la deglución, náuseas y vómitos, la principal complicación es la neumonía por aspiración; rara vez se produce perforación esofágica. El diagnóstico de esta afección se realiza mediante endoscopia y biopsia.

En el último tiempo, hemos tenido varios casos de esofagitis por *Candida*, que han evolucionado muy bien con nistatina oral, aunque la mayoría de los autores recomienda la 5-Fluocitosina por vía endovenosa.

La localización gastrointestinal de este hongo provoca ulceraciones múltiples y profundas, en las cuales se aloja la *Candida*.

Sin duda, la forma más común de candidiasis es la vulvovaginitis en la mujer diabética que presenta grandes glucosurias. Se caracteriza por abundante leucorrea cremosa. El aspecto de los genitales es rojo, edematoso, lustroso e intensamente pruriginoso y doloroso. Ultimamente ha aumentado esta forma de infección, en comparación con la tricomoniasis u otras de origen bacteriano inespecífico. El control metabólico constituye la medida terapéutica más eficaz, a la que debe agregarse el uso de antimicóticos tópicos.

En el hombre, la contaminación por este hongo produce bálanopostitis, que puede conducir a la fimosis en los casos de infecciones repetidas. Esta

complicación se observa en más del 20% de los niños diabéticos.

Otras localizaciones de esta levadura son los intértrigos (axilares, perianales e inguinales), la onixis y la perionixis. Todas las formas superficiales de candidiasis responden satisfactoriamente a los tópicos locales: nistatina, tolnaftato, cotrimazol o miconazol. En la onixis y en las formas mucocutáneas crónicas se debe emplear ketoconazol por vía oral, 200 mg diarios, bajo estricto control de la función hepática.

Candidiasis sistémica. La diseminación sistémica de esta levadura es menos común en el diabético que en pacientes neoplásicos o transplantados renales. La invasión hematógena de la *Candida* puede dar origen a infecciones del sistema nervioso central, endoftalmitis, endocarditis, miocarditis y microabscesos renales.

Los hemocultivos son positivos sólo en el 30% y el diagnóstico definitivo es histopatológico. El tratamiento, como ya se mencionó, es con anfotericina B.

Especial importancia tienen en el diabético las dermatofitosis (tiñas), no sólo por su elevada incidencia, sino porque las lesiones interdigitales de los pies constituyen a menudo la puerta de entrada a infecciones bacterianas graves que dan origen al pie diabético. El tratamiento debe ser prolongado, hasta su erradicación. Si los tópicos locales no logran curar las lesiones, debe recurrirse a la griseofulvina oral 500 mg diarios durante 12 meses o más.

Mucormicosis. La mucormicosis es una forma rara, pero extraordinariamente grave de infección sistémica por hongos. Es causada por un agente poco patógeno del orden de los *Zygomicetos*, del que se conocen tres tipos: *Absidia, Rhizopus* y *Mucor*. Estos se encuentran en los orificios orgánicos y están ampliamente distribuidos en la naturaleza (frutas con alto contenido de azúcar, abonos, vegetales en descomposición, etc.).

La mucormicosis se presenta en sujetos muy comprometidos o inmunodeprimidos por otras patologías o por el empleo de antimetabolitos (leucemias, linfomas y quemaduras extensas). El 40% de las mucormicosis se observa en diabéticos, especialmente cetoacidóticos y son del tipo rinocerebral; la mortalidad es elevada. La forma pulmonar es más propia de otras enfermedades debilitantes.

El cuadro se inicia en forma aguda con intenso dolor periorbitario, edema facial, quemosis, lagrimeo, epistaxis, fiebre, deshidratación, disminución de la visión y letargo. Se comprometen las fosas nasales con invasión de los senos paranasales, la órbita y secundariamente el sistema nervioso central vía seno cavernoso. En el examen se aprecia necrosis de los cornetes nasales, del septum y a veces del paladar. Se debe hacer precozmente el diagnóstico mediante biopsia transnasal para iniciar el tratamiento en forma oportuna, con debridamiento quirúrgico y anfotericina por vía intravenosa.

Con respecto a esta afección, nuestra experiencia se limita a pocos pacientes, los que perdimos, pese a seguir los esquemas recomendados. Atribuimos el fracaso a la tardanza en confirmar el diagnóstico. La serie más larga publicada (13 casos), con un éxito terapéutico del 85%, corresponde a la de Pillsbury y Fischer (34), quienes insisten en que el pronóstico depende exclusivamente de la precocidad y agresividad del tratamiento antibiótico-quirúrgico. Contreras y cols. (35) en Chile, cumpliendo estas pautas, han logrado la recuperación del 75% de los pacientes tratados.

Infecciones periodontales

En el diabético, la infección periodontal tiene una frecuencia y severidad muy superior a la población general.

Los factores que influyen en el desarrollo de estas infecciones son múltiples y podrían dividirse en generales y locales. Entre los primeros se deben señalar: la edad de los pacientes, la antigüedad de la diabetes, el descontrol metabólico crónico y la microangiopatía.

Como factor local, es fundamental la formación de la placa bacteriana, proceso irritativo en el que se acumulan microorganismos aerobios y anaerobios causantes de la gingivitis. A ello se suma la microangiopatía con engrosamiento de la membrana basal y obliteración vascular, lo que da por resultado final la enfermedad periodontal severa con periodontitis, reabsorción ósea, luxación y pérdida de piezas dentales.

Debe destacarse que las infecciones orales severas provocan descompensaciones metabólicas inexplicables e incluso pueden constituir el foco primario de una septicemia.

Según lo indicado es muy importante que el clínico examine siempre la cavidad bucal y refiera al paciente oportunamente al odontólogo, para prevenir compromisos mayores o realizar desfocaciones

si fuera necesario. En los casos de cirugía oral es indispensable realizar tratamiento antibiótico perioperatorio para prevenir septicemias. Con respecto al proceso de cicatrización quirúrgica, éste es semejante al no diabético, aunque más lento.

Otitis externa maligna

Es tal vez la única infección que, aunque de baja frecuencia, ocurre casi exclusivamente en diabéticos, generalmente de edad avanzada.

El cuadro se inicia como una otitis externa banal, pero con dolor persistente y eliminación de secreción purulenta abundante y continua. Se observa aumento inflamatorio de las partes blandas e invasión de los tejidos profundos de carácter necrotizante, fiebre, trombosis vascular y estado de postración.

En el 50% de los casos existe compromiso de pares craneanos, con parálisis facial, lo que constituye un signo de mal pronóstico. La parálisis de otros nervios traduce lesión ósea de la base del cráneo, llegando a producirse osteomielitis temporal. La meningitis es una complicación excepcional.

El diagnóstico es esencialmente clínico por cuanto el estudio radiológico del oído y la mastoides muestra lesiones en etapas ya muy avanzadas.

El germen causal más habitual es la *Pseudomona aeruginosa*. El *Staphylococcus* y otros agentes gram (-) sólo están presentes en el 15% de los casos.

El tratamiento es médico-quirúrgico con amplio drenaje, pese a lo cual la mortalidad es muy alta y alcanza al 80%. La asociación de antibióticos más útil es gentamicina-carbenicilina. Como alternativa de esta última, se puede ensayar una cefalosporina de 3ª generación (ceftazidima y cefaperazona).

Nuestra experiencia personal se refiere a un solo paciente, en el que se usó el plan terapéutico anotado, sin lograrse la recuperación del enfermo.

Faerman (36) informó de 6 casos, todos provocados por *Pseudomona*, con mortalidad de 20%, que es la más baja publicada. En su casuística no hizo tratamiento quirúrgico, sino sólo antibioterapia, curación con aspiración de secreciones, acidificación y crioterapia de las granulaciones locales.

Colecistitis aguda

Si bien la infección biliar tiene similar frecuencia en el diabético y en la población general, nos referimos especialmente a ella, porque en el diabético adquiere características particulares. Generalmente es poco sintomática, con alzas febriles moderadas y escasa o nula reacción peritoneal, debido a la neuropatía autonómica, lo cual lleva en algunas oportunidades a postergar el acto quirúrgico con graves consecuencias para el paciente.

Lo anteriormente señalado ha hecho que algunos autores recomienden la colecistectomía profiláctica en diabéticos con colelitiasis asintomática, por la mayor morbimortalidad de la colecistitis aguda. No obstante, otros como Ransohoff (37) consideran discutible la indicación de cirugía profiláctica basados en estudios retrospectivos en que no encontraron diferencias en complicaciones y mortalidad, al comparar diabéticos y no diabéticos sometidos a cirugía.

Según nuestra experiencia y debido a las condiciones socioculturales de los pacientes hospitalarios, creemos que los diabéticos portadores de litiasis biliar deben ser colecistectomizados preventivamente con el fin de evitar severas complicaciones secundarias: colangitis, absceso subfrénico, fístula biliar e incluso *shock* bacterémico.

Una forma grave de colecistitis aguda es el tipo enfisematoso, caracterizada por la presencia de gas alrededor de la vesícula que se evidencia en el estudio radiológico. Del total de colecistitis enfisematosas, el 30% se observa en diabéticos. Corresponde a una infección biliar mixta por gérmenes aerobios *(Streptococcus, Staphylococcus* y *Enterobacterium)* y anaerobios *(Clostridium, Peptostreptococcus y Bacteroides).*

Esta variedad de colecistitis es preponderante en el sexo masculino y tiende a la perforación. La gangrena vesicular es 30 veces más frecuente que en la colecistitis clásica. Se manifiesta por fiebre, náuseas, vómitos y prácticamente no presenta signos peritoneales. El tratamiento, para reducir su alta mortalidad, requiere de colecistectomía precoz y antibióticos en dosis elevadas; una buena asociación es la clindamicina con un aminoglucósido.

BIBLIOGRAFIA

1. Guevara J, García de los Ríos M, Reid A: Necropsia en 86 diabéticos. Bol Hosp SJ de Dios 1974; 21: 195-201
2. Bonar JR: Infections in the diabetic. En: Bonar JR. ed: Diabetes. A Clinical Guide. Bern, Stuttgart, Vienna: Hans Huber Publishers 1977
3. García de los Ríos M, Valiente S, Canessa I, Mella I, Taucher E: Complicaciones degenerativas y sobrevida en los diabéticos. Rev Méd Chile 1972; 100: 733–40

4. Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT: Infection and diabetes: The case for glucose control. Am J Med 1982; 73: 439-50
5. Perillie PE, Nolan JP, Finch SC: Studies of the resistance to infection in diabetes mellitus: local exudative cellular response. J Lab Clin Med 1962; 59: 1008-15
6. Barañao RI, Rumi LS: Inmunidad celular en diabetes mellitus. Rev Clin Esp 1984; 174: 7-11
7. Subbaiah PV, Bagdade JD: Host defense in diabetes mellitus: Defective membrane synthesis during phagocytosis. Horm Metab Res 1982; 14: 445-50
8. Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JD: Further characterization of impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes 1978; 27: 889-94
9. Gómez Rodríguez F, Ruiz Alcantarilla P, Zamora Madiaria E: Deficiencia funcional del receptor Fc (IgG) de los monocitos humanos en sangre periférica en la diabetes mellitus descompensada. Rev Clin Esp 1986; 179: 343-6
10. Weinberger M, Durruty P, Pinto ME, García de los Ríos M: Niveles séricos de complemento C3-C4 en diabetes mellitus tipo II y su relación con infección urinaria. Bol Hosp SJ de Dios 1986; 33: 385-92
11. Baker CJ, Webb BJ, Kasper DL: The role of complement and antibody in opsono phagocytosis of type II group B *Streptococci*. J Infect Dis 1986; 154: 47-54
12. Cattaneo R, Saibene V, Pozza G: Peripheral T-lymphocytes in juvenile onset diabetes (JOD) and maturity-onset diabetes (MOD). Diabetes 1976; 25: 223-6
13. Mac Cuish AC, Urvaniak SJ, Campbell CJ, Duncan LJP, Irvine WJ: Phytohemagglutinin transformation and circulating lymphocyte subpopulations in insulin-dependent diabetic patients. Diabetes 1974; 23: 708-12
14. Hann S, Kaye R, Falkner B: Subpopulations of peripheral lymphocytes in juvenile diabetes. Diabetes 1976; 25: 101-3
15. Bates G, Weiss C: Delayed development of antibody to *Staphylococcus* toxin in diabetic children. Am J Dis Child 1941; 62: 346-51
16. Lederman MM, Schiffman G, Rodman NM: Pneumococcal immunization in adult diabetics. Diabetes 1981; 30: 119-21
17. Beam TR: Pneumococcal vaccination in diabetes. JAMA 1981; 245: 920-1
18. Casey JI: Host defense and infections in diabetes mellitus. En: Ellenberg M, Rifkin H. eds: Diabetes Mellitus. New York: Medical Examination Publishing Co Inc 1990; pp 619-25
19. Forland M, Thomas V, Shelokow A: Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. JAMA 1977; 238: 1924-6
20. Zhanel GG, Harding GK, Nicolle LE: Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. Rev Infect Dis 1991; 13: 150-4
21. Vejlsgaard R: Studies in urinary infection in diabetes. I. Bacteriuria inpatients with diabetes mellitus and in control subjects. Acta Med Scand 1966; 179: 173-82
22. López H: Infección y diabetes. En: Ruiz M. ed: Diabetes Mellitus. Buenos Aires: Editorial Arkadia 1986; pp 387-92
23. Fihn SD, Johnson C, Roberts L: Trimethoprim-sulfamethoxazole for acute dysuria in women. Ann Intern Med 1988; 108: 350-7
24. Ankel F, Wolfson AB, Stapczynski JS: Emphysematous cystitis: a complication of urinary tract infection occurring predominantly in diabetic women. Ann Emerg Med 1990; 19: 404-6
25. Gupta KL, Sakhuja V, Khandelwal N, Somasekhar M: Renal papillary necrosis in diabetes mellitus. J Assoc Physicians India 1990; 38: 908-11
26. Cook DJ, Achong MR, Dobranowski J: Emphysematous pyelonephritis. Complicated urinary tract infection in diabetes. Diabetes Care 1989; 12: 229-32
27. Fischer JF, Chew WH, Smith S: Urinary tract infections due to *Candida albicans*. Rev Infect Dis 1982; 4: 1107-15
28. García de los Ríos M: Infección, diabetes y cirugía. Cuad Cir 1975; 19: 138-43
29. Slavutzky I, González JL, Fernández JH. y cols: Tratamiento de corta duración de la tuberculosis pulmonar en los pacientes diabéticos. Rev Soc Argent Diabetes 1980; 14[Supl]: 106 [Abstr]
30. Leibovici L, Samra Z, Konisberger H, Pitlik SD: Bacteremia in adult diabetic patients. Diabetes Care 1991; 14: 89-94
31. Cluff LE, Reynolds RC, Page DL, Breckenridge JL: Staphylococcal bacteremia and altered host resistance. Ann Intern Med 1968; 69: 859-73
32. Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW. y cols: Acute complications associated with insulin infusion pump therapy: Report of experience with 161 patients. JAMA 1984; 252: 3265-70
33. Wheat LJ, Kohler RB, Luft FC. y cols: Long-term studies of the effect of Rifampicin on nasal carriage of coagulase-positive *Staphylococci*. Rev Infect Dis 1983; 5: 459-62
34. Pillsbury HC, Fisher ND: Rhino cerebral mucormycosis. Arch Otolaryngol 1977; 103: 600-4
35. Contreras O, González M, Yrarrázaval V. y cols: Mucormicosis rinocerebral. Libro de resúmenes LXII Congreso Chileno e Internacional de Cirugía. Sociedad de Cirujanos de Chile 1989; 7
36. Faerman I, Razumny J: Otitis maligna externa en diabéticos. Rev Soc Argent Diabetes 1982; 16[Supl]: 66 [Abstr]
37. Ransohoff DF, Miller GL, Forsythe SB: Outcome of acute cholecystitis in patients with diabetes mellitus. Ann Intern Med 1987; 106: 829-32

COMPLICACIONES CRONICAS DE LA DIABETES 19

Drs. Hernán García V. y Manuel García de los Ríos A.

La diabetes genera daño circulatorio y orgánico sistémico desde el momento que se inicia. Se pueden observar lesiones histológicas en diversos tejidos a los cinco años de evolución de la enfermedad; este compromiso comienza a manifestarse clínicamente alrededor de los diez años de diabetes, particularmente en los pacientes crónicamente descompensados. El daño se produce a nivel micro y macrovascular, con especial relevancia en la retina, el riñón y el sistema nervioso. En esta forma se establecen las complicaciones de la diabetes, que pueden conducir a la invalidez y la muerte del paciente. No obstante, el buen control metabólico puede prevenir o retardar la aparición de complicaciones. Es así como el uso de bombas infusoras de insulina y los transplantes pancreáticos logran un efecto favorable, preferentemente en las etapas iniciales del daño crónico de la enfermedad.

No todas las complicaciones tienen la misma base patogénica y es posible que factores genéticos desempeñen un papel importante, así como es probable que varias alteraciones metabólicas y funcionales interactúen en forma sinérgica en la etiología de la micro y macroangiopatía.

Los estudios clínicos prospectivos y la experimentación animal, como también el descubrimiento de mecanismos bioquímicos alterados precozmente en la diabetes, indican que la hiperglicemia sería el principal factor responsable de las complicaciones crónicas. Incluso éstas pueden aparecer en casos de disminución de la tolerancia a la glucosa y en las diabetes secundarias. Las investigaciones de los últimos años indican que la hiperglicemia constante o intermitente, a través de la glicosilación no enzimática de proteínas, de la acción de la lisil-oxidasa y de la acumulación de sorbitol y fructosa, podría conducir al desarrollo del daño vascular y neurológico en el diabético. Otro mecanismo deletéreo a nivel celular estaría mediado por la gran reactividad de los radicales libres.

Estudios recientes han demostrado que existen alteraciones precoces, de tipo funcional, que comprenden modificaciones de la microcirculación, tanto de los vasos como de los componentes sanguíneos, generalmente reversibles con un buen control metabólico. Posteriormente aparecen alteraciones estructurales, a menudo irreversibles, cuya expresión morfológica característica es el engrosamiento de la membrana basal capilar.

En este capítulo se analizan las diversas hipótesis patogénicas sobre esta materia y las evidencias experimentales que las confirman.

PATOGENIA DE LAS COMPLICACIONES CRONICAS

Como ya se ha señalado, la hiperglicemia es el principal factor responsable del desarrollo de las complicaciones crónicas. Debe destacarse que una vez establecidas, el buen control metabólico es incapaz de revertir este proceso e incluso a veces, de detener su progresión (1). Existen a lo menos tres mecanismos mediante los cuales la hiperglicemia conduce al daño tisular irreversible, que se analizan en forma separada.

Vía del poliol

La mayor concentración de glucosa intracelular que se produce en los tejidos que no requieren insulina para su transporte, determina una mayor actividad de las vías metabólicas insulinoindependientes, cuyos metabolitos pueden afectar la función celular. Un ejemplo de este mecanismo de consumo de glucosa es el aumento del flujo de la vía del poliol, que participa en la patogenia de las complicaciones en ciertos tejidos, tales como la membrana basal glomerular, el cristalino, la mielina y el axón de los nervios periféricos (2).

Existen dos enzimas claves en la vía del poliol: la aldosa-reductasa y la sorbitol-deshidrogenasa. La primera convierte los aldehídos en su alcohol correspondiente, como glucosa en sorbitol, lo que requiere de NADPH. La segunda transforma sorbitol en fructosa en presencia de NAD para producir la oxidación (Figura 1). El mayor flujo de esta vía

metabólica, propia de los diabéticos con hiperglicemia crónica, aumenta la formación de sorbitol y fructosa, que quedan atrapados en el interior de la célula, debido a que la membrana celular es impermeable a estos polioles. La acumulación de sorbitol provocaría edema tisular por efecto osmótico.

Esta alteración metabólica es responsable de los trastornos observados en el cristalino, con formación de cataratas. Además del efecto osmótico, en los nervios se ha encontrado disminución de las concentraciones intracelulares del mioinositol, el glutatión reducido, el ATP y la actividad de la sodio-potasio-ATPasa. Estas anomalías provocan primero los trastornos funcionales y luego las alteraciones orgánicas en dichas estructuras.

La hipótesis osmótica de la acción del sorbitol se ha aplicado a otros tejidos y órganos que también desarrollan complicaciones crónicas: la retina, los capilares en general, el riñón, los nervios y los tendones. En la pared de los vasos retinianos, en que existe aldosa reductasa, se puede producir acumulación de sorbitol a nivel de las células endoteliales y pericitos, lo que contribuye al engrosamiento de la membrana basal capilar (3).

Normalmente hay receptores insulínicos a nivel microvascular que permiten los efectos metabólicos de la hormona (4). La microangiopatía en el diabético se debería a un déficit de la acción insulínica; sin embargo, la enfermedad microvascular también puede aparecer en otras patologías, independientemente de la alteración insulínica, como en algunos casos de lupus eritematoso, insuficiencia cardíaca congestiva y otras.

La glucosa es transportada fuera del lumen vascular por un sistema que no requiere insulina. La metabolización de la glucosa a nivel de las células perivasculares está especialmente dirigida hacia la formación de glicoproteínas, las que generan el engrosamiento de la membrana basal capilar. En esta alteración también influiría la acumulación de polioles en el interior de la célula endotelial, afectando las actividades enzimáticas intracelulares y secundariamente la biosíntesis de macromoléculas en la matriz extracelular (5). Ante tal situación, disminuye la síntesis de un proteoglicano, el heparán sulfato, que es un constituyente normal de la membrana basal y, al mismo tiempo, aumenta la producción local del colágeno tipo IV. No sólo se produce engrosamiento de la membrana basal, sino además, cambia su composición histoquímica, lo que sumado al efecto deletéreo de la acumulación de sorbitol, provoca daño y muerte endotelial.

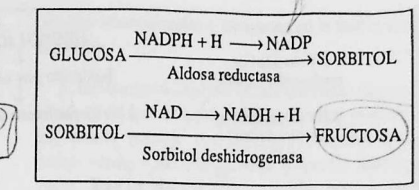


Figura 1. Vía del poliol.

Algunos autores han encontrado que la vía del poliol también está implicada en la proteinuria de la nefropatía diabética. En el riñón se ha encontrado un mayor contenido de sorbitol, una reducción de mioinositol glomerular y una menor actividad sodio-potasio-ATPasa. Los podocitos del glomérulo se observan tumefactos y deformados por la presencia de sorbitol (6).

En la neuropatía diabética se encuentra degeneración de los axones, con desmielinización segmentaria y remielinización, junto a oclusión de los vasa nervorum (7). Como consecuencia, se produce una disfunción en la velocidad de conducción nerviosa, sensitiva y motora, que disminuye progresivamente.

En la hiperglicemia aumenta la concentración de glucosa, sorbitol y fructosa en el interior del nervio periférico. Sin embargo, no es significativo el efecto osmótico con acumulación de agua, porque dicho aumento de concentración alcanza sólo a niveles micromolares en los tejidos nerviosos. Por lo tanto, se sostiene que el daño del nervio ocurre como consecuencia de otras alteraciones provocadas por la hiperglicemia.

La utilización de glucosa por el nervio no requiere insulina; no obstante, en la diabetes se reduce el metabolismo oxidativo del nervio en un 25-30%, lo que induce una reducción de la actividad sodio-potasio-ATPasa. Además, en la neuropatía diabética disminuye el mioinositol, sustrato indispensable para la síntesis de fosfatidil-inositol, que es necesario para la producción microsomal de la Na-K-ATPasa (Figura 2).

En la génesis de otra complicación de la diabetes, la "quiroartropatía", también participaría la vía del poliol. La excesiva hidratación, secundaria a la acumulación de sorbitol, provocaría endurecimiento y rigidez del colágeno, constituyente de los tendones y estructuras periarticulares de la mano,

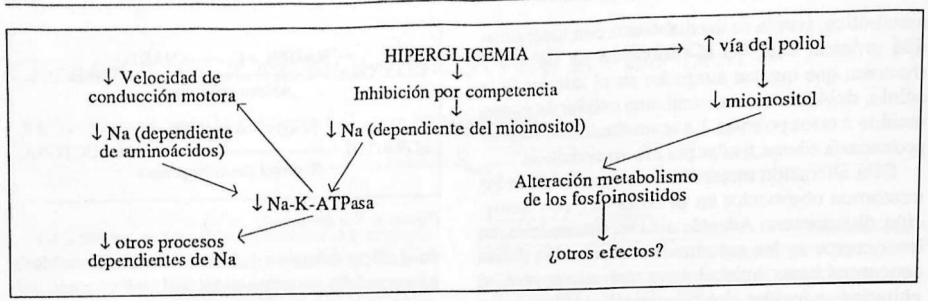


Figura 2. Trastornos observados a nivel del nervio periferico.

que se manifiesta por una limitación de la flexión y extensión de los dedos (8).

En los últimos veinte años se han estudiado diversas drogas que podrían inhibir la aldosa-reductasa y prevenir o atenuar las complicaciones derivadas de la acción de la vía del poliol (9). Los resultados han sido sólo parcialmente satisfactorios, tanto en la experimentación animal como en el tratamiento de los diabéticos (10). Actualmente se considera que estas drogas aún se encuentran en etapa de investigación.

Glicosilación no enzimática de proteínas

En este proceso, que constituye otra importante consecuencia directa de la hiperglicemia, la glucosa se une químicamente a ciertas proteínas, sin necesidad de la participación de enzimas. Como resultado, se forman productos estables que afectan a las proteínas intracelulares, las estructuras de la membrana celular y las proteínas circulantes (1).

La glicosilación no enzimática se inicia con la unión de la glucosa a los grupos amino NH_2 de las proteínas, formándose un compuesto denominado base de Schiff, que es lábil y refleja directamente la concentración de glucosa del ambiente. La velocidad de producción es igual a la de disociación. Después de un período de semanas, por reordenamiento de Amadori se va formando un complejo glucosa-proteína más estable, químicamente poco reversible, cuya acumulación no continúa indefinidamente, ya que se alcanza un equilibrio después de varias semanas (Figura 3).

Mediante este mecanismo, las proteínas de larga vida media, cuyo recambio es muy lento, forman productos terminales de glicosilación avanzada que se van acumulando indefinidamente hasta que la proteína se degrada. Presentan una fluorescencia característica y participan en uniones irreversibles con otras proteínas plasmáticas o tisulares, originando grandes complejos glicoproteicos. Estos complejos, junto con reacciones oxidativas de lípidos y uniones mediadas por enzimas, van modificando el tejido conectivo tisular (11). La formación excesiva de productos glicosilados explicaría la relación entre la hiperglicemia mantenida y los diversos procesos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes.

A continuación se analizan algunos de los principales efectos biológicos de la glicosilación no enzimática de las proteínas:

a. Inactivación de ciertas enzimas, como ocurre con la ribonucleasa A, la catepsina B y otras.

b. Inhibición de la afinidad de algunas moléculas reguladoras de naturaleza proteica, como es el caso del 2-3-difosfoglicerato y la antitrombina III.

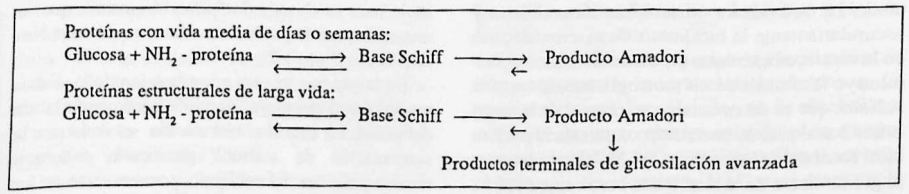


Figura 3. Glicosilación no enzimática de proteínas.

c. Entrecruzamiento de proteínas glicosiladas y formación de macromoléculas. Esto se observa en el cristalino con su consiguiente opacificación y en la tubulina (proteína microtubular neuronal). La albúmina y la IgG son capaces de fijarse al colágeno glicosilado y mantener su capacidad inmunogénica.

d. Menor degradación de proteínas glicosiladas. Tanto el engrosamiento de la membrana basal glomerular como de la matriz mesangial, se debe a un aumento de las proteínas glicosiladas, que se degradan a una menor velocidad. Este mecanismo también se aplica al colágeno, cuya degradación es lenta. La glicosilación excesiva del fibrinógeno circulante impide la acción fibrinolítica de la plasmina, lo que provoca una acumulación de fibrina en diversos tejidos.

e. Asimismo, aunque en menor grado, puede ocurrir glicosilación de los ácidos nucleicos, alterándose las funciones del DNA, lo que provocaría mutaciones y senescencia celular precoz. Es posible que el mismo mecanismo explique las anomalías congénitas en los hijos de madres diabéticas.

f. En las células endoteliales, macrófagos y monocitos, existen receptores de superficie destinados a reconocer señales químicas de hormonas y neurotrasmisores. La glicosilación de las proteínas de estos receptores impide ese reconocimiento, con el consiguiente deterioro de las actividades intracelulares.

En igual forma, se ha demostrado que las células endoteliales de los microvasos diabéticos captan rápidamente la albúmina glicosilada circulante, lo que podría explicar la alteración precoz de la barrera hémato-retinal en la retina de estos pacientes. Por otra parte, con respecto a dislipidemias, se produce un mayor depósito y menor remoción de las LDL debido a la alteración de sus receptores a nivel de fibroblastos y otras células; el aumento plasmático compensatorio de LDL puede conducir a una acelerada aterogénesis. Las LDL glicosiladas del diabético son internalizadas y atrapadas en la matriz extracelular.

g. Inmunogenicidad. El enlace covalente de proteínas autólogas con pequeñas y diversas moléculas, podría generar compuestos conjugados que serían capaces de inducir una respuesta autoinmune. Esta teoría permite especular que ciertos productos de glicosilación podrían causar autoanticuerpos relacionados con las complicaciones crónicas.

Estudios muy recientes sugieren que el hecho patogénico central en la génesis de las complicaciones es la acelerada formación de productos finales de la glicosilación no enzimática en los tejidos. A continuación nos referimos tanto a la forma en que los productos glicosilados actúan sobre los macrófagos, como a su participación en la patogenia de la micro y macroangiopatía.

Los macrófagos derivados de los monocitos desempeñan un importante papel en la regulación del recambio de las proteínas de la matriz extracelular y de las células mesenquimáticas. Los macrófagos tienen receptores de membrana que reconocen específicamente las proteínas glicosiladas y estimulan la remoción y reemplazo de estas macromoléculas senescentes y desnaturalizadas. La insulina es un potente supresor de esta actividad de los macrófagos y se postula como un mecanismo que explica la tendencia a la arterioesclerosis en sujetos hiperinsulinémicos con leve disminución de la tolerancia a la glucosa.

La fijación de proteínas glicosiladas a los receptores de los macrófagos, induciría la síntesis y secreción de interleukina-1 (monokina) y de un factor de necrosis tumoral. Estas sustancias actúan sobre las células mesenquimatosas adyacentes, las que sintetizan y liberan colagenasa y otras proteasas. Además, esas monokinas también estimulan la degradación de proteoglicanos de otros tejidos más distantes. Sin embargo, el proceso de remoción de productos glicosilados avanzados se encuentra con-

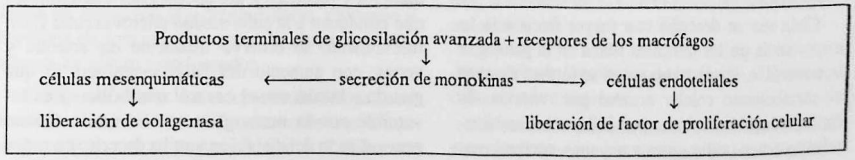


Figura 4. Glicosilación de proteínas y actividad de los macrófagos.

trabalanceado pues las monokinas hacen que los macrófagos liberen un factor de crecimiento que favorece la síntesis proteica y la mitosis de las células vasculares (Figura 4).

La interleukina-1 induce la proliferación de fibroblastos, células musculares estriadas, células mesangiales y células endoteliales, activando la síntesis de colágeno tipo IV en la membrana basal capilar del glomérulo. El factor de necrosis tumoral estimula la liberación del factor de crecimiento, derivado de las plaquetas, que favorece la agregación plaquetaria y las trombosis debido a modificaciones de la superficie de la célula endotelial. Además, estas sustancias suprimen el efecto de la proteína C anticoagulante, estimulan la producción de un factor tisular procoagulante y la síntesis de un inhibidor del plasminógeno.

Tanto las proteínas glicosiladas como las monokinas generan una disfunción de la célula endotelial y de la matriz extracelular, lo que provoca un aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos. Estos van ocluyéndose progresivamente debido a la menor remoción proteica, al mayor depósito de nuevas proteínas y a la estimulación de la proliferación celular (12).

En el colágeno se forman enlaces, no sólo por la glicosilación no enzimática, sino también por la acción de la enzima lisil-oxidasa. Este proceso es normal y se exacerba en el diabético (13). Dicha enzima interviene en la formación de enlaces de residuos de lisina e hidroxilisina, transformándolos en los correspondientes semialdehídos: alisina e hidroxialisina (14).

Recientemente se han investigado derivados químicos de la aminoguanidina, que serían capaces de bloquear la glicosilación proteica temprana antes que se formen los productos de glicosilación avanzada responsables del daño tisular. En el mismo sentido actuaría la vitamina E, hecho que ha llevado a algunos investigadores a usarla con fines preventivos (15).

Radicales libres

Cada vez se describe con mayor frecuencia la importancia de los radicales libres en la patología humana (16). Estos compuestos se forman durante el metabolismo celular normal por reacción de óxido-reducción, o bien, por influencias ambientales externas (radiaciones ionizantes, contaminantes atmosféricos). El oxígeno molecular se reduce ganando un electrón y así se forma el anión radical superóxido: O_2°. Se caracterizan por actuar como agentes oxidantes o reductores, con efecto local o a distancia; algunos tienen una vida media de segundos y otros son más estables. Pueden dañar diversas estructuras celulares, al alterar los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos. No obstante, el organismo posee sistemas de protección, tales como la vitamina E y las enzimas superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa.

En cualquier situación en que se forma una cantidad de radicales libres mayor a lo normal, que sobrepasa la capacidad defensiva de la célula, se produce daño o muerte celular. Su acción nociva se observa en diferentes enfermedades: patología pulmonar secundaria al uso de oxígeno, *distress* respiratorio del adulto, enfisema, infarto del miocardio, injuria tisular, daño cerebrovascular, ateroesclerosis, envejecimiento, carcinogénesis y muchas manifestaciones provocadas por la exposición a tóxicos externos. También se ha planteado la participación de los radicales libres en la patogenia de las complicaciones crónicas de la diabetes. Las proteínas glicosiladas de larga vida (colágeno, albúmina y globulinas) serían más susceptibles a la acción nociva de estos compuestos, observándose agregación y degeneración proteica (17, 18). Con respecto a la vía del poliol, se ha postulado que, al existir competencia por los mismos coenzimos (NADPH), podrían acumularse radicales libres con incapacidad del tejido para eliminar oxidantes, como el H_2O_2. En consecuencia, el efecto deletéreo de la vía del poliol se debería más a los fenómenos asociados a la formación misma de sorbitol que a su acumulación (19).

ALTERACION DE LA MICROCIRCULACION

Trastornos funcionales

Los trastornos hemodinámicos funcionales de la microcirculación aparecen desde el comienzo de la diabetes y preceden a las alteraciones estructurales que conducen a la enfermedad microvascular (20). Inicialmente se observa dilatación de arterias y venas, con aumento del flujo sanguíneo, lo que guarda relación con el control metabólico y es reversible con la normoglicemia. Es un fenómeno generalizado del diabético y se ha descrito en todos los órganos y sistemas: retina, glomérulo, músculo esquelético, tejido adiposo, conjuntiva bulbar, lecho capilar ungueal, etc. Diversos mecanismos pueden contribuir a esta vasodilatación sostenida de la microcirculación:

1. Alteración del sistema renina-angiotensina. En diabéticos insulinodependientes se ha descrito una disminución de un 50% de la actividad de la renina plasmática en relación a los sujetos normales. Esta diferencia se ha observado en todas las condiciones de volemia, excepto en depleciones severas. En ratas diabéticas descompensadas disminuye la secreción de renina a la restricción de sodio. Además, existe menor respuesta vascular a la angiotensina II debido, probablemente, a un defecto en los receptores vasculares de esta última, que no aumentan su densidad frente a niveles circulantes bajos de angiotensina II. La alteración de la respuesta a la restricción de sodio y el defecto en la regulación de los receptores son reversibles con el tratamiento insulínico.

2. En la diabetes también es anormal la reactividad vascular a las catecolaminas. Hay una menor respuesta contráctil a la epinefrina y disminución de la densidad de los receptores alfa adrenérgicos en la membrana de los hepatocitos.

3. La expansión crónica del extracelular descrita en los DMID de diagnóstico reciente puede contribuir a la vasodilatación sistémica.

4. Además de la depresión de los mecanismos vasoconstrictores y de la expansión del volumen extracelular, se ha encontrado un aumento de la producción de sustancias vasodilatadoras que contribuyen a la hiperperfusión tisular de los diabéticos, como la prostaglandina E, producida por las plaquetas en respuesta a la estimulación con ácido araquidónico, adenosin-difosfato, epinefrina o colágeno. La prostaciclina y las prostaglandinas E2 y F2α aumentan como consecuencia de la hiperglicemia.

5. Los trastornos hormonales que acompañan a la homeostasis alterada de la glucosa también pueden influir en la microcirculación del diabético. Tanto las hormonas glucorreguladoras, glucagón y hormona de crecimiento, como la glucosa *per se*, ejercen un efecto vasodilatador.

6. Hipoxia tisular. La microcirculación es muy sensible a las variaciones locales en la tensión de oxígeno y, como respuesta, aumenta el diámetro capilar para asegurar un flujo vascular apropiado y una normal entrega de oxígeno a los tejidos. En el diabético descompensado, el consumo de oxígeno total está elevado en un 10-12%. Paralelamente, se ha encontrado un aumento importante de la concentración de 2-3-difosfoglicerato en el glóbulo rojo y elevaciones de los niveles de hemoglobina, que son fenómenos de adaptación a la hipoxia. Estos hechos indicarían que efectivamente existe hipoxia tisular en el diabético con mal control metabólico.

Alteraciones a nivel del glóbulo rojo

La función normal del glóbulo rojo se puede alterar al circular en un ambiente con mayor concentración de glucosa. La elevada viscosidad del medio modifica las características de su membrana, la que presenta mayor glicosilación de proteínas, disminución del ácido siálico y del colesterol, y fijación de la molécula de hemoglobina a esta estructura (21). El engrosamiento de la membrana plasmática hace que el eritrocito pierda su deformabilidad normal, cualidad que le permite pasar a través de poros de cinco micrones y circular a través de capilares cuyo lumen es menor que el diámetro del glóbulo rojo.

Los trastornos en la composición de la membrana traen como consecuencia diversos cambios en la superficie y en la función de los eritrocitos. Se ha encontrado una disminución de los receptores de membrana, un aumento de la agregación eritrocitaria con disminución de su movilidad y una deficiente adhesión a los endotelios con dificultad en la entrega de oxígeno. Todos estos trastornos hacen que el eritrocito provoque una acción irritativa en la célula endotelial.

El aumento significativo de la hemoglobina glicosilada que presentan los diabéticos mal controlados, se debe a la disminución de un derivado del metabolismo intraeritrocitario de la glucosa, el 2-3-difosfoglicerato, componente de la hemoglobina normal; en su reemplazo, se une glucosa a la molécula, formándose la hemoglobina glicosilada, que tiene gran afinidad por el oxígeno. En consecuencia, la carencia de 2-3-DPG favorece la hipoxia tisular.

Alteración de las células endoteliales, plaquetas y coagulación sanguínea

El endotelio está activamente involucrado en la síntesis de factores que limitan o previenen la progresión de la coagulación sanguínea, con la acti-

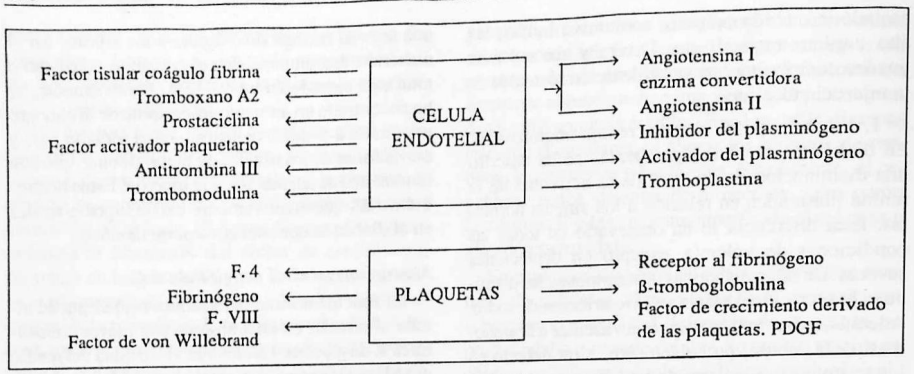


Figura 5. Función plaquetaria y de la célula endotelial en la coagulación.

vación de las plaquetas y con el sistema de formación del coágulo (22).

Todas estas funciones pueden alterarse en el estado diabético.

A continuación se presenta una breve reseña de los mecanismos normales de la coagulación (Figura 5), para destacar posteriormente los puntos en los cuales se han descrito alteraciones en los diabéticos.

La participación de las plaquetas en la formación del coágulo comienza con su adhesión a las áreas subendoteliales expuestas al flujo sanguíneo. Las plaquetas circulantes no interactúan con el endotelio intacto. La adhesión de las plaquetas requiere de la presencia del factor de von Willebrand, glicoproteína sintetizada por las células endoteliales, ubicada en organelos conocidos como cuerpos de Weibel-Palade. Luego se produce la agregación plaquetaria que lleva a la formación del trombo blanco. La adhesión y agregación plaquetaria son inhibidas por la insulina y estimuladas por la hormona de crecimiento.

La agregación se produce en dos etapas: una onda primaria con reacción de superficie, reversible; una onda secundaria, que requiere ADP, colágeno, ácido araquidónico y epinefrina. La última fase se acompaña de liberación de sustancias trombogénicas y es irreversible (21).

La inducción de la agregación necesita de tres mediadores: tromboxano A2, ADP y factor activante plaquetario.

El tromboxano A2, sintetizado y liberado por las células endoteliales, es un potente activador plaquetario, estimulador del tapón plaquetario y vasoconstrictor arterial. Además, mantiene un equilibrio con la prostaciclina, que inhibe la adhesión y agregación plaquetaria.

También el endotelio libera un factor activador plaquetario, de efecto contrario a la ADPasa de membrana, que previene su agregación.

En el sistema de formación del coágulo, moléculas semejantes a la heparina fijadas a la superficie endotelial, actúan como cofactores para la liberación de antitrombina III, sustancia anticoagulante con estructura α-globulina, que adsorbe la trombina liberada en la formación del coágulo, inhibiendo su efecto sobre el fibrinógeno. Del mismo modo, la trombomodulina, producida por el endotelio, activa la vía de la proteína C anticoagulante.

El endotelio expuesto a la trombina sintetiza tromboplastina, la que activa la retracción del coágulo. Además, la célula endotelial produce un factor tisular que inicia la vía dirigida a la formación del coágulo de fibrina. Este factor es inducido por la interleukina-I.

En cuanto al sistema fibrinolítico, se sabe que las células endoteliales producen tanto activadores como inhibidores del plasminógeno.

En el paciente diabético se ha demostrado una alteración de la reactividad plaquetaria que podría desempeñar un importante papel en el desarrollo de la micro y macroangiopatía (23).

En los sujetos con hiperglicemia e hipoinsulinemia las plaquetas elevan su concentración de glucosa en forma paralela al aumento de la glucosa sanguínea, determinando la glicosilación de la membrana plaquetaria y de los productos liberados por ella.

Varios factores confluyen para que en el diabético se produzca una mayor adhesión y agregación plaquetaria, fenómeno que lleva a la hipercoagulabilidad con propensión a la formación de trombos y oclusión vascular (24).

Se ha descrito un incremento del factor de von Willebrand, en relación con la edad del paciente y duración de la enfermedad. Su liberación de la célula endotelial aumenta en situaciones de stress agudo (hipoglicemia, cetoacidosis, ejercicio exagerado), como también en el *stress* crónico propio del estado diabético. La glicosilación excesiva podría aumentar la producción de este factor en la célula endotelial, pero no su función, que permanece normal.

En pacientes diabéticos se ha demostrado una mayor síntesis de tromboxano A2 y una menor producción de prostaciclina por las células endoteliales.

El factor IV, liberado de los α gránulos plaquetarios, neutraliza la heparina debido a su elevado contenido de residuos de lisina vecinos al carboxilo terminal, que le confiere un carácter fuertemente catiónico. Así, se favorece la unión al factor de von Willebrand, que es aniónico, uniéndolo a la superficie de las plaquetas agregadas, que tienden a adherirse al colágeno. También se fija a los glicosaminoglicanos de las células endoteliales y, de este modo, aumenta la permeabilidad capilar. El factor IV y la ß-tromboglobulina están elevados en los diabéticos (23). Estas proteínas específicas de las plaquetas constituyen los elementos más útiles para evaluar la actividad plaquetaria.

La actividad de la antitrombina III está reducida en el diabético, debido a glicosilación no enzimática en su sitio activo (22). Lo mismo ocurre con la actividad fibrinolítica plasmática, posiblemente por efecto del incremento de los activadores endoteliales del plasminógeno, que es el precursor inactivo de la plasmina. Además, la fibrina glicosilada es más resistente a la degradación inducida por la plasmina. El depósito de ésta que ocurre como consecuencia de la menor actividad fibrinolítica, desempeña un papel importante en el desarrollo de la microangiopatía diabética.

La glicosilación de la membrana plasmática plaquetaria inducida por la hiperglicemia, modifica sus receptores y aumenta la reactividad a la agregación y liberación de proteínas plaquetarias. Junto a las alteraciones endoteliales descritas, se favorecen las microtrombosis, las oclusiones vasculares y las reacciones endoteliales por depósito de plaquetas (23). Asimismo, en el diabético se ha detectado aumento de varios factores de la coagulación: V, VIII, IX, X, XI, que contribuyen al estado de hipercoagulabilidad.

Además de las alteraciones proteicas descritas, que modifican los mecanismos de formación y disolución del coágulo, en el diabético aumentan los niveles de proteínas sanguíneas, lo que provoca una mayor viscosidad del plasma. Como reflejo de otros efectos de la hiperglicemia, aumenta la concentración de glicoproteínas circulantes, fibrinógeno y haptoglobina, que elevan la resistencia al flujo sanguíneo. Aumentan también las ß-lipoproteínas, la ceruloplasmina y la α-2-macroglobulina; las dos últimas favorecen la agregación eritrocitaria (21).

Alteraciones morfológicas y funcionales del endotelio

Las células endoteliales del diabético pueden lesionarse debido a la alteración de algunos componentes de la circulación, como el exceso de glucosa y glóbulos rojos de pared rígida. El endotelio, más que una barrera entre la sangre y los tejidos, es una estructura con múltiples propiedades, particularmente en lo que se refiere a la integridad vascular, el sistema de coagulación, la remoción de lípidos circulantes, el sistema renina angiotensina, el sistema endocrino y la respuesta inmune (22).

En el paciente diabético existen evidencias morfológicas de alteraciones endoteliales, como proliferación y obliteración de los *vasa nervorum* y de las arterias coronarias. Se ha demostrado que la concentración elevada de glucosa circulante reduce la síntesis de DNA y retarda la replicación de las células endoteliales. Normalmente, las áreas vasculares que han perdido el endotelio por injuria son reparadas mediante la migración y replicación de células endoteliales vecinas, para establecer la densidad celular original. La muerte de las células endoteliales está aumentada en los diabéticos, y las capas subendoteliales son incapaces de replicarse para reparar la zona dañada.

Las células endoteliales pueden tolerar períodos prolongados de hipoxia, ya que metabolizan la glucosa principalmente por vía anaerobia. Sin embargo, en el diabético, al aumentar la concentración de glucosa intracelular, disminuye el consumo de oxígeno, lo que puede comprometer la función celular. Además, se potencia la vía del poliol, con acumula-

ción de sorbitol y daño por acción osmótica. Pese a que el ingreso de glucosa a la célula endotelial no requiere de insulina, en ellas se ha comprobado la existencia de receptores a la insulina, sugiriendo que a este nivel la hormona desempeñaría otras funciones. También se ha demostrado que la hiperinsulinemia, propia de la insulinorresistencia del DMNID, puede provocar crecimiento de la pared endotelial. Esta acción podría estar mediada por los receptores de los factores de crecimiento.

En el endotelio de vasos grandes y pequeños existen además receptores a factores de crecimiento semejantes a la insulina, cuya función es regular el transporte y procesamiento de moléculas a través del endotelio, como es la incorporación de timidina al DNA de los microvasos. En el diabético, la célula endotelial tiene una menor sensibilidad a la insulina y a estas sustancias insulinosímiles (25, 26).

El endotelio vascular sintetiza la enzima convertidora de angiotensina, que es una glicoproteína circulante, cuya función es transformar la angiotensina I en angiotensina II e inactivar la bradikinina (22). Sus niveles se encuentran elevados en los diabéticos, lo que se ha asociado a una mayor prevalencia de retinopatía y nefropatía, sugiriendo que el daño endotelial de la microangiopatía diabética es generalizado.

La angiogénesis consiste en la migración de células endoteliales de capilares preexistentes hacia secciones avasculares de tejidos vecinos, donde proliferan para formar nuevos vasos. Fisiológicamente, este proceso ocurre en el desarrollo embrionario y en el endometrio durante el ciclo menstrual. También se observa angiogénesis en heridas, inflamaciones, quemaduras, tumores y en la retinopatía diabética. En esta última hay neovascularización en grandes áreas no perfundidas, en cuyos bordes aparecen microaneurismas hipercelulares, como un intento abortivo de desarrollo de vasos de neoformación. Se ha postulado que la retina isquémica liberaría un factor que favorece esta neoproliferación, el que se ha denominado factor de crecimiento fibroblástico angiogénico (22). Además, hay una serie de sustancias que estimulan la migración y/o neovascularización endotelial: PGE1 y PGE2, angiotensina II, productos de degradación del ácido hialurónico, líquido folicular humano, fibronectina y gangliósidos.

El endotelio es la estructura que controla y distribuye el paso de grandes y pequeñas moléculas entre el lumen capilar y la red de linfáticos que drenan el intersticio, conduciéndolas al sistema venoso, y a la inversa, otras sustancias, como las hormonas, pasan de las células hacia el lumen capilar (22).

Los pacientes con microangiopatía presentan una hiperpermeabilidad de la pared capilar a moléculas de diferentes tamaños, desde pequeños iones hasta la dopamina, fluoresceína, albúmina e IgG.

El escape transcapilar de albúmina en la microangiopatía se debe a varias causas. La albúmina glicosilada es captada más ávidamente por las células endoteliales mediante el fenómeno de la endocitosis; además, la glicosilación de los componentes de la membrana de estas células aumenta el ingreso de albúmina glicosilada, la que forma vesículas intracitoplasmáticas.

Se ha observado que la permeación de la albúmina disminuye al inhibir la aldosa-reductasa, lo que sugiere que el metabolismo del sorbitol desempeña algún papel en el paso de la albúmina a través de la pared capilar.

En el capilar del glomérulo, las células endoteliales están cubiertas por proteoaminoglicanos. Estos derivados son polímeros heterosacáridos que cumplen diversas funciones: organizan la estructura cuaternaria del colágeno, influyen en la permeabilidad capilar, ejercen un efecto antitrombótico y fijan macromoléculas a complejos inmunes de la circulación. Los proteoglicanos son polianiones cuyos grupos sulfato tienen una carga negativa y se localizan en la interfase célula-superficie de la membrana basal (21). En esta membrana se encuentra el ácido siálico, entre las células epiteliales, cubriendo también al endotelio. Normalmente se constituye una barrera polimérica aniónica negativa que rechaza la molécula de albúmina, cargada también negativamente. En el diabético se alteran los proteoglicanos y se pierden las cargas negativas de la membrana, lo que favorece una mayor permeabilidad a la albúmina (27).

Todos los trastornos descritos, que determinan un aumento de la permeabilidad de la albúmina, pueden observarse en las etapas iniciales de la diabetes y son reversibles con el tratamiento insulínico.

Las proteínas y otras macromoléculas que migran a través del endotelio se depositan en la membrana basal, contribuyendo a su engrosamiento, lo que es considerado un rasgo típico de la microangiopatía diabética.

Alteraciones de la membrana basal

La membrana basal capilar es una estructura que se distribuye ampliamente en todo el organismo. Además de los capilares, también existe como elemento de sostén, en las glándulas sudoríparas, los testículos, los conductos mamarios, los túbulos y la cápsula de Bowman (28). Asimismo, se encuentra en las células de Schwann de los nervios periféricos, en las fibras musculares estriadas, en el epitelio alveolar y en el epitelio velloso placentario. Llama la atención que la alteración de la membrana basal en la placenta puede aparecer en menos de nueve meses.

El espesor de la membrana basal varía según el territorio estudiado. No obstante, se pueden dar como promedios normales cifras de 700-1800 Å ó 60 nm. Además de las funciones de sostén de las células endoteliales ya señalado, actúa a modo de filtro de diversas sustancias y se encuentra en contacto con los pericitos, fibroblastos, células del mesangio, células musculares lisas y estriadas, y adipocitos (21).

A la microscopia electrónica, la membrana basal es una estructura heterogénea, constituida por una membrana, una zona translúcida y una capa fibrilar, con filamentos que se extienden al intersticio; pero también puede localizarse en áreas intercelulares, como en el glomérulo y en los capilares del sistema nervioso central (entre células endoteliales y células epiteliales o gliales).

Respecto a su composición histoquímica, la membrana basal está formada por glicoproteínas con un 10% de hidratos de carbono del tipo monosacáridos (glucosa, galactosa, manosa y fucosa) y azúcares aminados (glucosamina y galactosamina). Además, posee derivados del ácido neuramínico y del ácido siálico. El 90% restante está constituido por péptidos ricos en hidroxiprolina e hidroxilisina (28). Este material, si bien es semejante al colágeno fibrilar, difiere por cuanto contiene tres veces más hidroxilisina y mayor proporción de carbohidratos. El azúcar se divide en dos tipos de unidades: un complejo heteropolisacárido ligado a la asparragina que contiene galactosa, manosa, fucosa, ácido siálico y glucosamina en cadenas peptídicas con escasa similitud al colágeno, y unidades disacáridas de glucosa-galactosa ligadas a la hidroxilisina.

Se ha demostrado que la membrana basal está constituida por un gran número de componentes, con peso molecular de 25.000 a 200.000 Dalton; la composición de estas subunidades varía considerablemente. Algunas son ricas en aminoácidos, similares al colágeno, como la cisteína, la tirosina y el ácido aspártico, que serían productos de la digestión proteolítica de un gran número de estas subunidades de la membrana basal.

En la membrana basal glomerular existen tres cadenas de colágeno α-1, por lo que se la ha clasificado como colágeno tipo IV. La membrana basal de otras estructuras contiene una cadena α-1 y dos cadenas α-B, y constituye el tipo V.

La lesión de la membrana basal en el diabético es un fenómeno generalizado que compromete todos los tipos de membrana, aunque con diferente frecuencia y extensión en el organismo (28). Este proceso es lentamente progresivo y necesita años para consolidarse. Es probable que las anomalías del recambio de la membrana basal se inicien simultáneamente con el comienzo de la diabetes. A los dos años de enfermedad, su espesor aumenta en un 10-15%, a los 5 años un 30% y posteriormente puede alcanzar 3-5 veces su grosor normal.

Este proceso no es exclusivo de la diabetes genética, también se observa en las diabetes secundarias a pancreatopatías o a la ingestión de tóxicos, como rodenticidas (29) y, en menor grado, en las diabetes secundarias a endocrinopatías. Además, el engrosamiento de la membrana basal capilar se ha descrito en otras patologías no diabéticas, tales como la insuficiencia cardíaca congestiva de larga evolución, las macroglobulinemias, las anemias "sickle cell" y en ancianos. En todos los casos, este trastorno aumenta con la distancia al corazón, es decir, es mayor en las extremidades inferiores.

Diversas experiencias han demostrado que, en el diabético, la membrana basal se engrosaría por mayor síntesis y menor degradación de sus componentes (30).

Debido a la hiperglicemia, se eleva la oferta de glucosa en los tejidos que no requieren insulina para su transporte. Estas altas concentraciones de glucosa aceleran la síntesis de la membrana basal. Las unidades de disacáridos ligadas a la lisina se forman por acción de enzimas específicas post ribosomales; los residuos de lisina son hidroxilados debido a una mayor actividad de la lisil-hidroxilasa. La mayor concentración de glucosil-transferasa en los diabéticos reflejaría una mayor síntesis de membrana basal.

vacor-induced diabetes mellitus. J Clin Invest 1986; 78: 102-7
30. Rifkin H: Why control diabetes? Med Clin North Am 1978; 62: 747-52
31. Hogeman B, Voss B, Abtenwerth FJ. y cols: Concentration of 7s collagen and laminin P1 in sera of patients with diabetes mellitus. Klin Wochenschr 1986; 64: 382-5
32. Camerini-Dávalos RA, Velasco CA, Glasses M. y cols: Enzyme activities as a predictor of diabetic vasculopathy. Am J Med 1986; 80: 574-82
33. Knecht KJ, Dunn JA, McFarland KF. y cols: Effect of diabetes and aging on carboxymetyl lysine levels in human urine. Diabetes 1991; 40: 190-6
34. Tilton RG, Fuller AM, Burkhardt JK. y cols: Pericyte degeneration and acellular capillaries are increased in the feet of human diabetic patients. Diabetologia 1985; 28: 895-900
35. Young JL, Pendergast DR, Steinbach J: Oxygen transport and periphery microcirculation in long-term diabetes. Proc Soc Exp Biol Med 1991; 196: 61-8
36. Nardelli CM, Guestamacchia E, Di Paolo S. y cols: Plasmatic levels of fibronectin in diabetic with and without retinopathy. Correlation with some hormonal and metabolic parameters. Acta Diabetol Latinoam 1987; 24: 255-62
37. Cohen MP, Saini R, Kleyser H. y cols: Fibronecting binding to glomerular basement membrane is altered in diabetes. Diabetes 1987; 36: 758-63
38. Setiady H, Wautier J, Courillon A. y cols: Increased adhesion to fibronectin and MO-1 expression by diabetic monocytes. J Immunol 1987: 138: 3230-4
39. Tarsis JF, Reger LA, Furcht LT: Decreased interaction of fibronectin type IV collagen, and heparin due to nonenzymatic glycation. Implications for diabetes mellitus. Biochemistry 1987; 26: 1014-20
40. Barnett AH: Pathogenesis of diabetic microangiopathy. Am J Med 1991; 90[Suppl 6A]: 675-735

20 DISLIPIDEMIA Y DIABETES MELLITUS

Dr. Carlos Zavala U.

Las alteraciones de la lipemia en la diabetes fueron descritas inicialmente por Bloor, en 1916, en la cetoacidosis diabética (1). Desde entonces, los avances en la investigación experimental, clínica y epidemiológica han permitido reconocer que la dislipidemia en la diabetes compromete a todas las lipoproteínas, que son de alta frecuencia y no existe una forma común para todos los diabéticos. Se ha comprobado que las alteraciones de las lipoproteínas no sólo afectan las concentraciones de lípidos sanguíneos, sino que, además, los complejos lipoproteicos ven modificada su composición y estructura. Estos cambios alteran su metabolización y producen trastornos en el flujo de las lipoproteínas circulantes, lo que de alguna manera influye en la aterogénesis. Por otra parte, la asociación entre ateroesclerosis y dismetabolismo hidrocarbonado comienza ya en los rangos más sutiles de la disminución de la tolerancia a la glucosa, alcanzando su máxima expresión en la diabetes clínica.

La ateroesclerosis se presenta con mayor frecuencia y a edades más tempranas en diabéticos de ambos sexos; asimismo, se caracteriza por una mayor extensión y gravedad. En la actualidad la ateroesclerosis se ha constituido en la principal causa de morbimortalidad en estos sujetos, cualquiera sea el tipo de diabetes (2), de tal manera que es imprescindible investigar y tratar precozmente los trastornos de los lípidos, por su reconocido efecto aterogénico.

ESTRUCTURA Y METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS

Los triglicéridos y el colesterol son sustancias lipídicas insolubles en agua; su transporte en el plasma, que es un medio acuoso, se realiza en forma de complejos lipoproteicos denominados lipoproteínas, en cuya estructura se reconoce un núcleo no polar e hidrófobo constituido por ésteres del colesterol y triglicéridos, envuelto en una capa polar e hidrófila formada por colesterol libre, proteínas y fosfolípidos.

Las proteínas que participan en esta envoltura se denominan apolipoproteínas, las que cumplen papeles estructurales y funcionales. Además, facilitan la circulación de los lípidos en el plasma, son activadores enzimáticos y reconocen receptores específicos en las membranas celulares, permitiendo la internalización y metabolización intracelular de los lípidos transportados (Tabla 1).

TABLA 1
LIPOPROTEINAS Y APOPROTEINAS.

Apoproteína	*Lipoproteína*	*Función*
A - I	Q, HDL	Cofactor LCAT (lecitin-colesterol-acil-transferasa). Rol estructural HDL.
A - II	Q, HDL	Cofactor lipasa hepática. Rol estructural HDL
A - IV	Q	?
Lp(a)	LDL, HDL	?
B - 48	Q	Estructural en Q
B - 100	VLDL, IDL, LDL	Se fijan y reconocen el receptor. Rol estructural VLDL y LDL
C - I	Q, VLDL, HDL	Cofactor LCAT
C - II	Q, VLDL, HDL	Activador de la LPL (lipoproteín-lipasa)
C - III	Q, VLDL, HDL	Inhibe la LPL. Rol en captación de QR.
D	HDL	Transfiere colesterol esterificado a otras lipoproteínas
E	Q, VLDL, IDL, HDL	Reconocimiento de receptores
F	HDL	?
G	HDL	?
H	Q	Cofactor LPL

Q: quilomicrones; QR: remanente quilomicrones; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

vacor-induced diabetes mellitus. J Clin Invest 1986; 78: 102-7
30. Rifkin H: Why control diabetes? Med Clin North Am 1978; 62: 747-52
31. Hogeman B, Voss B, Abtenwerth FJ. y cols: Concentration of 7s collagen and laminin P1 in sera of patients with diabetes mellitus. Klin Wochenschr 1986; 64: 382-5
32. Camerini-Dávalos RA, Velasco CA, Glasses M. y cols: Enzyme activities as a predictor of diabetic vasculopathy. Am J Med 1986; 80: 574-82
33. Knecht KJ, Dunn JA, McFarland KF. y cols: Effect of diabetes and aging on carboxymetyl lysine levels in human urine. Diabetes 1991; 40: 190-6
34. Tilton RG, Fuller AM, Burkhardt JK. y cols: Pericyte degeneration and acellular capillaries are increased in the feet of human diabetic patients. Diabetologia 1985; 28: 895-900
35. Young JL, Pendergast DR, Steinbach J: Oxygen transport and periphery microcirculation in long-term diabetes. Proc Soc Exp Biol Med 1991; 196: 61-8
36. Nardelli CM, Guestamacchia E, Di Paolo S. y cols: Plasmatic levels of fibronectin in diabetic with and without retinopathy. Correlation with some hormonal and metabolic parameters. Acta Diabetol Latinoam 1987; 24: 255-62
37. Cohen MP, Saini R, Kleyser H. y cols: Fibronecting binding to glomerular basement membrane is altered in diabetes. Diabetes 1987; 36: 758-63
38. Setiady H, Wautier J, Courillon A. y cols: Increased adhesion to fibronectin and MO-1 expression by diabetic monocytes. J Immunol 1987: 138: 3230-4
39. Tarsis JF, Reger LA, Furcht LT: Decreased interaction of fibronectin type IV collagen, and heparin due to nonenzymatic glycation. Implications for diabetes mellitus. Biochemistry 1987; 26: 1014-20
40. Barnett AH: Pathogenesis of diabetic microangiopathy. Am J Med 1991; 90[Suppl 6A]: 675-735

20 DISLIPIDEMIA Y DIABETES MELLITUS

Dr. Carlos Zavala U.

Las alteraciones de la lipemia en la diabetes fueron descritas inicialmente por Bloor, en 1916, en la cetoacidosis diabética (1). Desde entonces, los avances en la investigación experimental, clínica y epidemiológica han permitido reconocer que la dislipidemia en la diabetes compromete a todas las lipoproteínas, que son de alta frecuencia y no existe una forma común para todos los diabéticos. Se ha comprobado que las alteraciones de las lipoproteínas no sólo afectan las concentraciones de lípidos sanguíneos, sino que, además, los complejos lipoproteicos ven modificada su composición y estructura. Estos cambios alteran su metabolización y producen trastornos en el flujo de las lipoproteínas circulantes, lo que de alguna manera influye en la aterogénesis. Por otra parte, la asociación entre ateroesclerosis y dismetabolismo hidrocarbonado comienza ya en los rangos más sutiles de la disminución de la tolerancia a la glucosa, alcanzando su máxima expresión en la diabetes clínica.

La ateroesclerosis se presenta con mayor frecuencia y a edades más tempranas en diabéticos de ambos sexos; asimismo, se caracteriza por una mayor extensión y gravedad. En la actualidad la ateroesclerosis se ha constituido en la principal causa de morbimortalidad en estos sujetos, cualquiera sea el tipo de diabetes (2), de tal manera que es imprescindible investigar y tratar precozmente los trastornos de los lípidos, por su reconocido efecto aterogénico.

ESTRUCTURA Y METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS

Los triglicéridos y el colesterol son sustancias lipídicas insolubles en agua; su transporte en el plasma, que es un medio acuoso, se realiza en forma de complejos lipoproteicos denominados lipoproteínas, en cuya estructura se reconoce un núcleo no polar e hidrófobo constituido por ésteres del colesterol y triglicéridos, envuelto en una capa polar e hidrófila formada por colesterol libre, proteínas y fosfolípidos.

Las proteínas que participan en esta envoltura se denominan apolipoproteínas, las que cumplen papeles estructurales y funcionales. Además, facilitan la circulación de los lípidos en el plasma, son activadores enzimáticos y reconocen receptores específicos en las membranas celulares, permitiendo la internalización y metabolización intracelular de los lípidos transportados (Tabla 1).

TABLA 1
LIPOPROTEINAS Y APOPROTEINAS.

Apoproteína	*Lipoproteína*	*Función*
A - I	Q, HDL	Cofactor LCAT (lecitin-colesterol-acil-transferasa). Rol estructural HDL.
A - II	Q, HDL	Cofactor lipasa hepática. Rol estructural HDL
A - IV	Q	?
Lp(a)	LDL, HDL	?
B - 48	Q	Estructural en Q
B - 100	VLDL, IDL, LDL	Se fijan y reconocen el receptor. Rol estructural VLDL y LDL
C - I	Q, VLDL, HDL	Cofactor LCAT
C - II	Q, VLDL, HDL	Activador de la LPL (lipoproteín-lipasa)
C - III	Q, VLDL, HDL	Inhibe la LPL. Rol en captación de QR.
D	HDL	Transfiere colesterol esterificado a otras lipoproteínas
E	Q, VLDL, IDL, HDL	Reconocimiento de receptores
F	HDL	?
G	HDL	?
H	Q	Cofactor LPL

Q: quilomicrones; QR: remanente quilomicrones; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

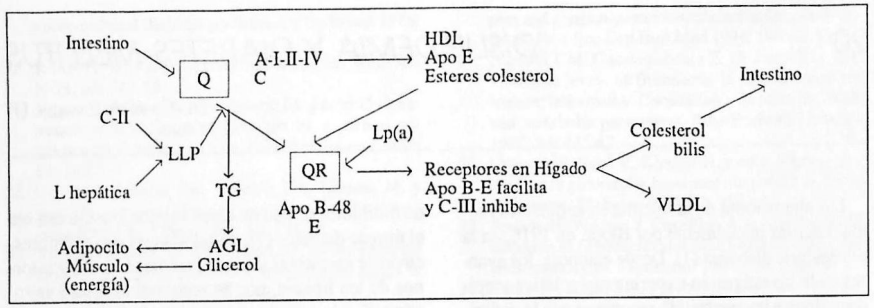


Figura 1. Lípidos exógenos. Quilomicrones.

Las lipoproteínas circulantes no son homogéneas y difieren de tamaño, contenido de lípidos y proteínas. Estas variables les confieren características fisicoquímicas particulares, lo cual ha permitido individualizar 6 grupos diferentes mediante técnicas de electroforesis y ultracentrifugación.

1. *Quilomicrones*

Son las partículas de mayor tamaño (600 a 700 nm) y tienen una densidad inferior a 0,94 g/ml. No poseen carga eléctrica, por lo que no migran en la electroforesis. Se sintetizan en el intestino y se componen de triglicéridos y colesterol alimentarios (exógenos), los que son transportados al tejido adiposo. Los quilomicrones, al interactuar con la lipoteín-lipasa endotelial, son hidrolizados a ácidos grasos y glicerol, quedando un remanente de quilomicrones. Desaparecen totalmente de la circulación al cabo de 12 horas de ayuno (Figura 1).

2. *Remanentes de quilomicrones*

Los quilomicrones remanentes son partículas residuales que progresivamente han perdido sus triglicéridos y contienen una proporción mayor de colesterol y de sus ésteres. Dentro de la circulación constituyen la vía de transporte del colesterol alimentario hacia el hígado, donde son metabolizados (Figura 1).

3. *Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o pre-beta-lipoproteínas*

El tamaño de las VLDL oscila entre 30 y 70 nm y su densidad es inferior a 1,006 g/ml. Migran en la zona pre-beta de la electroforesis y representan el 10% del colesterol circulante. Son sintetizadas por el hígado y están compuestas por triglicéridos hasta un 65%; alrededor de un 20% corresponde a colesterol. Las VLDL transportan triglicéridos a los tejidos donde se utilizan como fuente de energía o se depositan como grasa.

El metabolismo de las VLDL es similar al de los quilomicrones. Luego de interactuar con la lipoteín-lipasa, se produce un remanente de VLDL que es removido por el hígado o convertido en LDL (Figura 2).

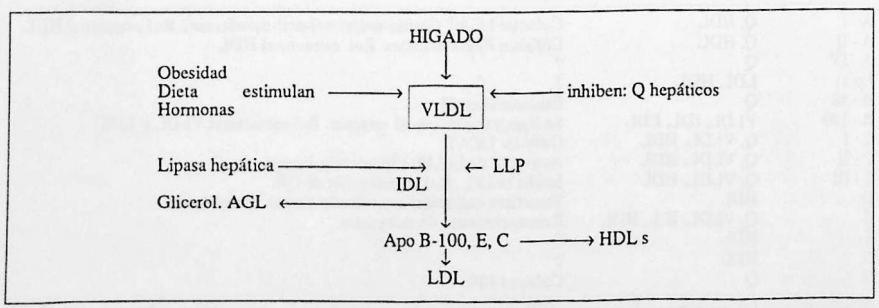


Figura 2. Lípidos endógenos. VLDL.

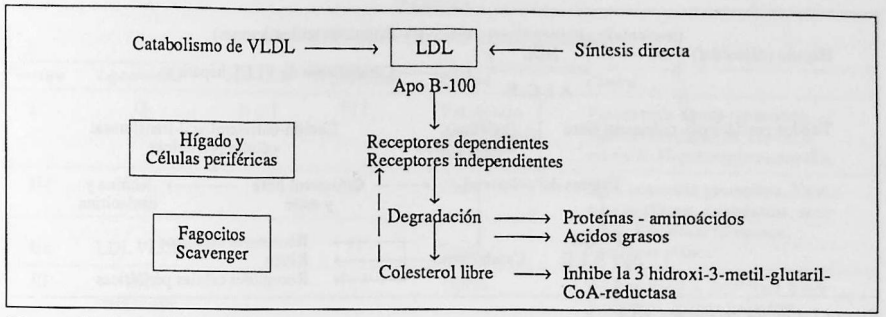


Figura 3. Lípidos endógenos. LDL.

4. *Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) o beta ancha*

Las IDL son partículas diferentes a los quilomicrones remanentes y provienen de las VLDL hidrolizadas en el endotelio vascular por acción de la lipasa lipoproteica. Tienen una densidad entre 1,006 y 1,019 g/ml, y su movilidad electroforética coincide con las beta globulinas; transportan colesterol y triglicéridos en igual proporción. Existe una transferencia total de las Apo B-100 de las VLDL a las IDL. La vida media de estas partículas es efímera y no se detectan normalmente en la circulación. Son fuente de origen de las LDL (Figura 2).

5. *Lipoproteínas de baja densidad (LDL) o beta-lipoproteínas*

Las LDL tienen una movilidad electroforética beta. Su tamaño es de 20 nm y su densidad oscila entre los 1,006 y 1,063 g/ml. Se han descrito dos tipos: LDL 1 (densidad 1,006 a 1,019) y LDL 2 (densidad 1,019 a 1,063). Constituyen el 75% del colesterol circulante; están compuestas en un 50% por colesterol, un 10% de TG, un 20% de fosfolípidos y un 20% de apoproteínas; entre éstas, la Apo B-100 es la más importante. Las LDL llevan el colesterol hacia los tejidos con el objeto de reponer las membranas celulares o sintetizar las hormonas esteroidales y sales biliares. Existen receptores de LDL de alta afinidad que controlan la captación de colesterol por parte de la célula. Cuando el nivel de colesterol plasmático de las LDL es elevado, se produce una inhibición competitiva de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa, enzima hepática responsable de la biosíntesis del colesterol, como asimismo la reacción inversa, de tal manera que el receptor de las LDL controla la síntesis intracelular del colesterol. La mayor parte de las LDL se metaboliza en el hígado y, en menor grado, en los tejidos extrahepáticos. Las LDL son las lipoproteínas más aterogénicas (Figura 3).

6. *Lipoproteínas de alta Densidad (HDL) o alfa-lipoproteínas*

Estas partículas migran en la zona alfa de la electroforesis, su tamaño es de 8 a 10 nm y su densidad oscila entre 1,063 y 1,210 g/ml. Están compuestas por proteínas en un 55%, de las cuales las apoproteínas A-I y A-II son las más importantes. El colesterol constituye el 27% del material lipídico, los fosfolípidos el 30% y los triglicéridos el 5%.

Las HDL se sintetizan en el hígado e intestino; la partícula primitiva, denominada HDL naciente, tiene forma discoidal. Al captar colesterol y apoproteínas A-I, A-II, C y E del catabolismo de las VLDL y quilomicrones, pasa a denominarse HDL-3, que capta y esterifica el colesterol de los tejidos periféricos, por acción de la LCAT. La HDL-3 se va enriqueciendo en ésteres de colesterol, los cuales, por ser más hidrofóbicos que el colesterol libre, pasan al interior de la estructura discoidal, la que toma forma esférica, menos densa y más grande. Se trata de las denominadas HDL-2, cuya concentración es variable y depende del sexo, las hormonas, la dieta y la actividad física. El colesterol de esta partícula se metaboliza en el hígado para reconvertirse en HDL-3 o excretarse como ácidos biliares; finalmente, se puede transferir a las VLDL, junto a apoproteínas, como la C-II. De este modo, la síntesis de HDL se relaciona con el transporte de triglicéridos en el plasma (Figura 4).

El estudio de Framingham ha demostrado una fuerte correlación negativa entre los niveles de HDL

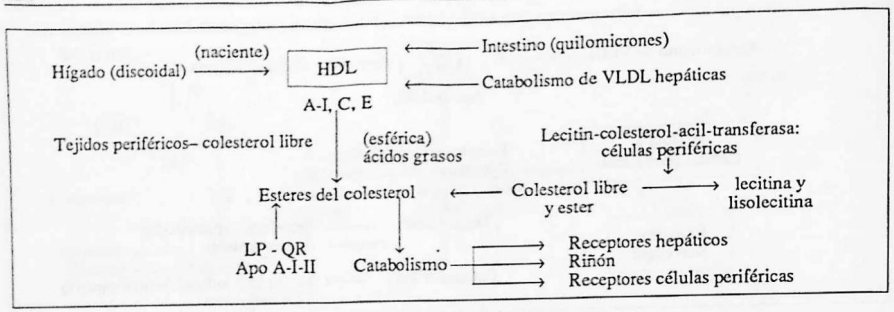


Figura 3. Lípidos endógenos. HDL.

y la incidencia de cardiopatía coronaria. La fracción HDL-2 es la que se relaciona con la protección del riesgo de ateroesclerosis.

Los niveles de HDL se elevan durante el ejercicio, con la ingesta de alcohol, con el uso de estrógenos y algunas drogas hipolipemiantes. También se ha demostrado una mayor concentración de HDL en la raza negra. Por el contrario, las HDL circulantes disminuyen en la adolescencia masculina, menopausia, obesidad, tabaquismo, sujetos vegetarianos, diabetes, sedentarismo, insuficiencia renal, hemodiálisis y con el uso de gestágenos. La composición de las lipoproteínas normales, que se acaban de comentar, aparecen resumidas en la Tabla 2.

Vías de transporte de los lípidos

Existen dos vías de transporte de lípidos hacia los tejidos: una es exógena, desde el intestino hacia la periferia, y la otra endógena, desde el hígado hacia la periferia. Además, existe una vía de transporte del colesterol desde la periferia hacia el hígado, denominada vía retrógrada del colesterol.

1. *Vía exógena*

La grasa de los alimentos se hidroliza en el lumen intestinal y se reesterifica en el enterocito, incorporándose a los quilomicrones. Estos ingresan a la linfa y luego a la circulación general, dándole al plasma el aspecto lechoso que se observa después de ingerir una comida rica en grasa. Los quilomicrones contienen fundamentalmente triglicéridos de la dieta y apoproteínas A y B-48. En la circulación los quilomicrones intercambian apoproteínas con las HDL: el quilomicrón le entrega apoproteína A y recibe de la HDL apoproteína C y E. De este modo, los quilomicrones llevan apoproteínas B-48, C-II, C-III y E. Estos cambios van a facilitar su ulterior metabolización (Figura 1).

La apoproteína C-II activa a la lipasa lipoproteica extrahepática del endotelio capilar, que tiene la capacidad de hidrolizar quilomicrones, permitiendo la entrada de glicerol y ácidos grasos a la célula adiposa.

La apoproteína E, presente en los remanentes de quilomicrones, favorece la unión de éstos con los

TABLA 2
COMPOSICION DE LAS LIPOPROTEINAS EN INDIVIDUOS NORMALES

Lipoproteína	*Densidad g/ml*	*Electroforesis*	*Composición de lipoproteínas (% del peso)*				
			Apoproteína	*TG*	*Colesterol*		*Fosfolípidos*
					Libre	*Ester*	
Quilomicrones	- 0.94	Origen	1-2 A-I-IV, C, E	85-95	1-3	2-4	3-6
VLDL	0.94-1.006	Prebeta	6-10 B, C, E.	50-65	4-8	16-22	15-20
LDL	1.006-1.063	Beta	18-22 B	4-8	6-8	45-50	18-24
HDL	1.063-1.210	Alfa	45-55 A-I-II, C, E	2-7	3-5	15-20	26-32

TABLA 3
CLASIFICACION DE LAS DISLIPIDEMIAS

Fenotipo	*Lipoproteína*	*Colesterol*	*Triglicéridos*	*Plasma*	*Clínica*
I	Q	No ↑	↑↑↑	Turbio con sobrenadante cremoso	Pancreatitis aguda recurrente. Xantomas eruptivos. Lipemia retinalis. Hepatoesplenomegalia.
IIa	LDL	↑↑↑	N	Claro	ATE coronaria prematura. Xantomas tendíneos, xantelasma, arco senil. Xantomas tuberosos, xantomas planos
IIb	LDL VLDL	↑↑↑	↑↑	Turbio	
III	IDL remanente Q	↑↑↑	↑↑↑	Turbio	ATE coronaria, periférica grave y cerebral. Estrías palmares, xantomas palmares y plantares.
IV	VLDL	No ↑	↑↑↑	Turbio	ATE discutibles. Sin xantomas.
V	Q VLDL	No ↑	↑↑↑	Turbio y cremoso	Pancreatitis recurrente. Riesgo ATE coronaria. Xantoma eruptivo

receptores de la célula hepática para internalizarlos en el hígado y facilitar así su remoción plasmática. Las partículas remanentes son proporcionalmente más ricas en colesterol y sus ésteres; de este modo, el colesterol de los alimentos, que es transportado en los quilomicrones remanentes, ingresa al hígado para ser excretado por la bilis. Además, este órgano regula la captación y la síntesis de colesterol, mediante una modificación en el número de receptores de la membrana celular del hepatocito.

2. *Vía endógena*

Las VLDL sintetizadas en el hígado contienen menos triglicéridos que los quilomicrones y, proporcionalmente, más colesterol y apoproteínas. Transportan triglicéridos y colesterol desde el hígado a la periferia. En las VLDL están presentes las apoproteínas B-100, C-II, C-III y E. Una vez en circulación, las VLDL intercambian componentes con las HDL, recibiendo de éstas una mayor cantidad de apoproteínas C y E. El sistema de la lipasa lipoproteica endotelial hidroliza las VLDL en circulación, generando una lipoproteína intermedia denominada IDL, que tiene la misma proporción de colesterol y triglicéridos. La mitad de las IDL son eliminadas de la circulación después de unirse a receptores hepáticos. La otra mitad de las IDL se convierte en LDL, posiblemente en la circulación. La LDL es la lipoproteína más rica en colesterol; la apoproteína predominante es la B-100 y sus concentraciones en la sangre se relacionan directamente con la ateroesclerosis coronaria (Figuras 2 y 3).

3. *Vía retrógrada del colesterol*

Las HDL transportan el colesterol desde los tejidos periféricos al hígado. En este paso metabólico actúa el sistema enzimático de la LCAT, el que es activado por la apoproteína A-I. Esta enzima permite esterificar el colesterol, transformándose la HDL naciente en HDL-3. Esta última se enriquece en la circulación con colesterol y se convierte en HDL-2, incorporando apoproteína E, que permite la unión de HDL-2 a receptores hepáticos, para finalmente metabolizar el colesterol en el hígado. Esta vía de transporte retrógrada del colesterol juega un papel importante en la prevención de la aterogénesis (Figura 4).

CLASIFICACION DE LAS DISLIPIDEMIAS

Hasta hace algún tiempo se hablaba de hiperlipoproteinemia, pero actualmente se prefiere emplear la denominación de dislipidemias, ya que el trastorno también involucra la deficiencia de algunas lipoproteínas.

Hiperlipidemias

Fredrickson clasificó las hiperlipoproteinemias, según su fenotipo, en seis tipos diferentes. Los mecanismos de producción son múltiples; pueden ser hereditarios o secundarios a diversos factores, tales como trastornos dietarios, hormonales, metabólicos y patologías hepáticas, pancreáticas, renales, cardiovasculares u otras. Además, un tipo puede cambiar a otro en un mismo individuo, como ocurre en los diabéticos, dependiendo del grado de control

metabólico y de la alimentación. El fenotipo no es patognomónico de un tipo genético determinado. Esta clasificación tiene utilidad clínica y permite seguir la evolución y respuesta a los tratamientos (Tabla 3).

El Tipo I es excepcional y se debe a un déficit de lipasa lipoproteica o una deficiencia de Apo C-II, que activa esta enzima. La característica fundamental es la presencia de quilomicrones en ayunas. Esta anormalidad se relaciona con crisis de pancreatitis aguda.

El Tipo II se subclasifica en IIa y IIb. El IIa se caracteriza por aumento de las LDL e hipercolesterolemia. El Tipo IIb presenta, además de estas alteraciones, un aumento de las VLDL y una elevación moderada de los triglicéridos.

El Tipo III es raro y se manifiesta por una elevación del colesterol y de los triglicéridos en proporción similar; también se encuentran aumentados los remanentes de VLDL o lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).

El fenotipo IV presenta mayores niveles de VLDL. Puede ser consecuencia de una producción excesiva de estas lipoproteínas, de un déficit en su catabolismo o de una combinación de ambos trastornos. El colesterol puede ser normal o moderadamente alto, pero los triglicéridos están siempre elevados.

El Tipo V se caracteriza por la presencia de quilomicrones y VLDL. Los triglicéridos están extraordinariamente elevados. Clínicamente puede acompañarse de xantomas eruptivos y lipemia retinalis.

En la Tabla 4 aparecen las causas de hiperlipidemias secundarias.

TABLA 4
CAUSAS DE HIPERLIPIDEMIAS SECUNDARIAS

Hipercolesterolemia	*Hipertrigliceridemia*
Dieta	Obesidad
Hipotiroidismo	Diabetes
Nefrosis	Alcoholismo
Uremia	Hepatitis aguda
Ictericia obstructiva	Lupus
Hepatoma	Lipodistrofia
Anorexia Nerviosa	Glucogenosis
Corticoides	Estrógenos y anticonceptivos
	Tiazidas y betabloqueadores

Hipolipoproteinemias

Se han descrito cuatro anormalidades de este tipo: abeta-lipoproteinemia, hipobeta-lipoproteinemia, analfa-lipoproteinemia e hipoalfa-lipoproteinemia. Esta última, que se considera un factor de riesgo coronario, puede determinarse genéticamente y obedece a causas muy variadas, entre ellas, la diabetes mellitus.

FISIOPATOLOGIA DE LAS DISLIPIDEMIAS EN EL DIABETICO

Es un hecho reconocido que la insulina interviene en el metabolismo de las lipoproteínas a diferentes niveles: a) Activa el sistema de la lipasa lipoproteica endotelial, que hidroliza los quilomicrones y las VLDL; b) En el hígado, activa la lipasa hepática que participa en el metabolismo de las lipoproteínas remanentes y permite la unión de estas últimas con receptores hepáticos para apoproteína E. Además, promueve la síntesis de VLDL; c) Inhibe la lipasa hormonosensible del tejido adiposo; d) Activa el sistema de la lecitin-colesterol-acil-transferasa; e) Favorece la remoción periférica de colesterol por las HDL; f) Evita la glicosilación no enzimática de las LDL; g) Contribuye a mantener la composición normal de las apoproteínas en las lipoproteínas (C-II/C-III y A-I/A-II); h) Interviene en la captación de lipoproteínas por los receptores para apoproteínas B y E.

El análisis de las acciones de la insulina sobre el metabolismo de los lípidos en el estado diabético, permite comprender los mecanismos responsables de las alteraciones de las lipoproteínas, los que a su vez dependen del tipo de diabetes, el grado de deficiencia insulínica y el control metabólico.

1. DISLIPIDEMIAS EN LA DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE (DMID)

En la DMID, las anormalidades de las lipoproteínas son consecuencia de la insulinopenia.

VLDL. La deficiencia aguda de insulina, como sucede en la cetoacidosis diabética, produce varios cambios en el metabolismo de las VLDL. Inicialmente, hay un rápido aumento en la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo, lo que provoca una mayor síntesis de las VLDL en el hígado. Cuando el déficit insulínico es más prolongado, este órgano aumenta la conversión de ácidos grasos en cuerpos cetónicos y disminuye la producción de VLDL. Al mismo tiempo, la baja actividad de la lipoproteín-lipasa, debido a la deficiencia insulínica, provoca una menor remoción de triglicéridos del plasma, los que se acumulan en forma de VLDL y quilomicrones.

El metabolismo de las VLDL en los individuos tratados con insulina depende del grado de control metabólico. En los sujetos descompensados, pero sin cetoacidosis, se observa un aumento de las VLDL por una sobreproducción y una disminución de su catabolismo. Con la terapia insulínica convencional los triglicéridos y VLDL plasmáticos, en general, se encuentran normales o levemente elevados, e incluso subnormales en casos de tratamiento insulínico intensificado.

LDL. En los pacientes DMID con moderado o buen control metabólico, los niveles de LDL y Apo-B están comúnmente en el rango normal. En los sujetos descompensados, las cifras de LDL se encuentran aumentadas, porque son un producto metabólico de las VLDL; además, la glicosilación de la apoproteína B interfiere en la unión de las LDL con su receptor, retardando su catabolismo en el hígado. Por el contrario, la terapia insulínica intensificada produce un descenso de las concentraciones de LDL y Apo-B. Otra causa común de aumento de LDL es la existencia de nefropatía diabética y síndrome nefrótico.

HDL. La concentración de HDL en el diabético insulinopénico descompensado está disminuida por la menor degradación de VLDL y quilomicrones; además, en estos casos decrecen los niveles de Apo A-I. En cambio, con el aporte exógeno de insulina, la euglicemia se acompaña de normalización de la lipemia con aumento de los niveles de HDL-2, HDL-3 y Apo A-I, que incluso pueden superar las concentraciones de individuos normales (3).

2. DISLIPIDEMIAS EN LA DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE (DMNID)

Las dislipidemias en la DMNID se generan por mecanismos patogénicos diferentes a los que ocurren en la DMID y se asocian a obesidad e hiperinsulinismo.

VLDL. La anormalidad más común en la DMNID es la hipertrigliceridemia, causada por el aumento de los niveles de VLDL. La mayor biosíntesis de ésta se debería al mayor flujo de glucosa y ácidos grasos hacia el hígado; es improbable que se deba al hiperinsulinismo, ya que la insulina tiene efecto inhibitorio sobre la producción hepática de VLDL. En los DMNID mal controlados se reduce el catabolismo de las VLDL, lo que acentúa la hipertrigliceridemia. Además, en los DMNID existiría cierta proporción de VLDL con una estructura anormal; estas partículas, denominadas beta-VLDL, son ricas en apoproteína E y colesterol, y tendrían un alto poder aterogénico. La sobreproducción de VLDL y su menor remoción pueden normalizarse al controlar la hiperglicemia.

LDL. Estas partículas a menudo están aumentadas debido a un clearance disminuido, cuyo mecanismo sería el mismo que en el DMID. El catabolismo de las LDL es tanto menor cuanto mayor es la hiperglicemia.

HDL. Existe una disminución de las HDL que afecta especialmente a las HDL-2, lo que se debe a menor producción y aumento de su catabolismo. En los DMNID las cifras de las HDL son iguales en ambos sexos, por lo que la disminución es más marcada en las mujeres. Los niveles de HDL se correlacionan inversamente con la insulinorresistencia. Con el tratamiento antidiabético tienden a normalizarse las concentraciones de HDL, pero a menudo permanecen bajas.

En la Tabla 5 figuran las principales alteraciones de las lipoproteínas en los diabéticos insulinodependientes y no insulinodependientes en tratamiento.

FACTORES QUE INCIDEN EN LA DISLIPIDEMIA DEL PACIENTE DIABETICO

1. *Glicosilación anormal de las lipoproteínas*

En los diabéticos, un aspecto interesante en la génesis de la dislipidemia y su papel aterogénico, es la glicosilación anormal de las proteínas. Durante la descompensación metabólica se producen residuos amino libres de lisina glicosilados que constituyen la glicitil-lisina, la cual se encuentra en diversas apoproteínas: A-I, A-II, B, C-I, C-II y E. La glicosilación implica cambios que modifican la estructura, la función y el metabolismo de las lipoproteínas, las que no son reconocidas por sus receptores. Este trastorno determina alteraciones en la interacción y activación enzimática, unión a lípidos e incluso, cambios en la regulación de la proliferación celular (4).

TABLA 5

LIPOPROTEINAS SERICAS Y APOPROTEINAS EN PACIENTES DIABETICOS TRATADOS

	Diabetes insulinodependiente		*Diabetes no insulinodependiente*	
	Buen control	*Mal control*	*Buen control*	*Mal control*
VLDL	Normal o baja	Aumentada	Algo aumentada	Aumentada
LDL	Normal o baja	Normal o alta	Normal	Aumentada
HDL	Normal o alta	Baja	Disminuida	Baja
Apo B	Disminuida	Aumentada	Normal	Aumentada
Apo A-I	Normal o alta	Disminuida	Disminuida	Baja

La glicosilación de la apoproteína B es conocida y disminuye su degradación. En la apoproteína E se requiere de la presencia de un residuo específico de lisina para la unión a sus receptores; cuando ese residuo se glicosila, las lipoproteínas ricas en triglicéridos reducen su catabolismo. Es posible que las lipoproteínas glicosiladas interactúen con el endotelio vascular, favoreciendo así el proceso aterogénico (5).

2. *Obesidad*

La obesidad favorece la aparición de dislipidemias en la diabetes mellitus no insulinodependiente; su patrón lipídico es aterogénico y las HDL se encuentran reducidas (6). Los mecanismos que explican las bajas concentraciones de HDL en la obesidad no están bien establecidas; sin embargo, la normalización del peso corrige el trastorno. Algunos autores señalan que la reducción de peso aumenta la actividad de la lipasa lipoproteica endotelial (7).

3. *Dieta mal planificada*

Frecuentemente, con el objeto de reducir el aporte de hidratos de carbono y mantener las calorías necesarias, se puede llegar a dietas muy desbalanceadas, con mayor proporción de grasas saturadas y colesterol. Los regímenes de estas características aumentan el colesterol circulante y hepático, lo que reduce los receptores para LDL y partículas remanentes IDL.

4. *Alcohol*

Las bebidas alcohólicas son un componente tradicional de la alimentación chilena. Cuando su consumo es excesivo, más de 50 g al día, ocurren alteraciones en el metabolismo lipídico que son desfavorables para el hígado y el páncreas. En el metabolismo del alcohol se produce NADH, que participa en la síntesis de ácidos grasos, precursores de los triglicéridos y VLDL, generando la hipertrigliceridemia alcohólica.

Las variaciones en las subclases de HDL, tras la ingesta de alcohol, presentan diferencias en los distintos sujetos, y dependen del consumo previo de etanol y de la sobrecarga empleada. El consumo moderado de alcohol se asocia a una menor incidencia de enfermedad coronaria y a niveles altos de HDL-3, más que de HDL-2. El exceso de alcohol en sujetos con hígado sano, provoca un aumento de los niveles de HDL, especialmente de HDL-2; en individuos con hepatopatía, se produce un descenso de las distintas fracciones de HDL, en circunstancias que en estos pacientes no existe ningún efecto protector (8). Los aspectos señalados deben ser considerados en el paciente diabético.

5. *Tratamiento de la diabetes*

a. *Insulinoterapia*. En DMID no tratados se han observado niveles bajos de HDL, los que se normalizan con el tratamiento insulínico, aún cuando no se logre la euglicemia. Las concentraciones de HDL-2 están reguladas por la lipasa lipoproteica endotelial y hepática, que son activadas por la insulina. La mayor actividad de esta enzima endotelial aumenta el catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos, lo que genera HDL. La lipasa lipoproteica hepática aumenta la remoción de HDL circulante.

Se ha postulado que el hiperinsulinismo exógeno o endógeno es aterogénico. Además, los sujetos no diabéticos con isquemia coronaria, cerebral o vascular periférica, presentan hiperinsulinismo (9). En los DMID y DMNID, la ateroesclerosis es más frecuente y grave que en la población general; sin embargo, los estudios prospectivos no han logrado demostrar en forma fehaciente que el hiperinsulinismo *per se* desempeñe algún papel en este proceso (10).

b. *Hipoglicemiantes orales*. En la DMNID las concentraciones de HDL pueden estar disminuidas, lo que depende de la obesidad e hipertrigliceridemia, fenómenos frecuentes en este tipo de diabetes. El tratamiento con sulfonilureas reduce las concentraciones sanguíneas de triglicéridos en la DMNID; no obstante, existe controversia en torno a este punto. Respecto al colesterol HDL, hay estudios que revelan un aumento significativo en la DMNID tratada con clorpropamida y glipizida (11), lo que no ocurre con los otros hipoglicemiantes.

6. *Nefropatía diabética*

La proteinuria observada en DMID y DMNID se relaciona con una mayor morbimortalidad por enfermedad coronaria y vascular periférica (12). La proteinuria en los márgenes de microalbuminuria, también ha sido evaluada en DMNID, reflejando ser un índice de daño micro y macroangiopático, que constituye un predictor importante de mortalidad (13). La razón de esta asociación se debe a la suma de otros factores de riesgo aterogénico; es así como en los DMNID con proteinuria se observan concentraciones disminuidas de colesterol HDL. La hipertensión en estos sujetos es más frecuente y la fuga transcapilar de macromoléculas podría tener un efecto aterogénico.

En los nefrópatas, el colesterol total, colesterol LDL, VLDL, Apo B y triglicéridos se encuentran elevados, especialmente cuando existe proteinuria en rango de síndrome nefrótico (14). El colesterol HDL está disminuido aún con tratamiento adecuado, debido a la pérdida urinaria de HDL-3 y al aumento del catabolismo por glicosilación no enzimática de su apoproteína. La hipoalbuminemia del síndrome nefrótico se acompaña de un descenso de la presión oncótica, lo que estimula la síntesis hepática de proteínas y de VLDL (15). La actividad de la lipasa lipoproteica endotelial está disminuida y, por lo tanto, el catabolismo de las VLDL también se reduce en el síndrome nefrótico. El perfil lipídico descrito implica, sin lugar a dudas, un mayor riesgo coronario. Además, la insuficiencia renal se acompaña de trastornos de la agregación plaquetaria, aumento de la viscosidad sanguínea y del fibrinógeno plasmático, que contribuyen también a la ateroesclerosis. De allí que se plantee el transplante renal precoz en los diabéticos con nefropatía e insuficiencia renal.

7. *Oxidación de lipoproteínas*

En animales y seres humanos diabéticos se ha observado un aumento de los peróxidos lipídicos y una disminución de la capacidad antioxidante del plasma. Las fracciones VLDL y LDL exhibirían citotoxicidad mediada por monocitos. La normalización de la glicemia con insulinoterapia, por una parte, y el empleo de antioxidantes como la Vitamina E, por otra, revierten el proceso (16).

PREVALENCIA DE LAS DISLIPIDEMIAS EN LA DIABETES MELLITUS

La frecuencia de las dislipidemias en la diabetes oscila entre el 20 y el 68% de los casos. Este amplio rango depende de múltiples variables que provocan el trastorno lipídico, entre otras, el grado de control metabólico, la alimentación, presencia de obesidad, estados patológicos asociados y fármacos utilizados (tiazidas, betabloqueadores, etc.).

La dislipidemia más habitual y propia de la diabetes mellitus es la hipertrigliceridemia, la que puede estar o no asociada a hipercolesterolemia. En la diabetes, el más frecuente es el tipo IV, seguido por el IIb, IIa y III. El 60 a 75% de los casos tipo III, que es la más aterogénica de las dislipidemias, se observa en diabéticos.

En el Servicio de Salud Metropolitano Oriente, encontramos en 100 DMNID cifras promedio de triglicéridos de 196 mg/dl (VN < 150 mg/dl) y colesterol 204 mg/dl (VN < 220 mg/dl). En los sujetos obesos, los valores de triglicéridos fueron de 214 mg/dl; en cambio, el colesterol no presentó diferencias al compararlo con individuos de peso normal. Un estudio efectuado en nuestro país en 126 DMNID, demostró una prevalencia de dislipidemia de 83,3% en los obesos y 25% en los no obesos (17). En general, el colesterol HDL está disminuido en los DMNID obesos hipertrigliceridémicos y en los DMID sin tratamiento, pero en estos últimos tiende a aumentar con la terapia insulínica (18).

A continuación se describen las dislipidemias observadas con mayor frecuencia en la diabetes.

1. *Lipemia diabética*. En la DMID descompensada se observa hipertrigliceridemia tipo IV (19). Ocasionalmente se asocia con hiperquilomicrone-

mia, constituyendo el patrón V. Los enfermos presentan xantomas eruptivos, lipemia retinalis, hepatomegalia por hígado graso, disminución acentuada del tejido adiposo y atrofia muscular. La dieta restringida en grasa y la insulinoterapia revierten los signos clínicos y bioquímicos.

2. *Síndrome de quilomicronemia.* Chait y Brunzell han descrito, en forma excepcional, la presencia de hiperquilomicronemia patrón I en diabéticos descompensados. Los pacientes presentan dolor abdominal, confusión mental y pérdida de memoria, cuadro que mejora con la insulinoterapia (20).

3. *Hipertrigliceridemia en la cetoacidosis diabética.* En esta complicación aguda se puede observar una hipertrigliceridemia menos grave que las anteriores y que regresa con el tratamiento.

4. *Hipercolesterolemia.* Esta alteración no es propia de la diabetes; en algunas oportunidades se presenta en un grado moderado difícil de interpretar, en relación con aumento de VLDL, LDL, IDL o HDL. El riesgo de aterogénesis es variable, dependiendo de la fracción comprometida.

5. *Hiperlipoproteinemia en la lipodistrofia y lipoatrofia diabética.* En estos excepcionales cuadros coexiste hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hiperquilomicronemia e hipercolesterolemia, asociadas a una resistencia marcada a la insulina. Junto a la pérdida de tejido adiposo subcutáneo y profundo, hay xantomas eruptivos y hepatoesplenomegalia. El tratamiento es desalentador (21).

LIPOPROTEINAS Y ATEROGENESIS EN LA DIABETES

La ateroesclerosis es una complicación frecuente y grave de la diabetes; sin embargo, el trastorno lipídico exclusivo no basta para explicar su alta prevalencia y sus diversas manifestaciones. De ahí que en la actualidad se estudie el papel aterogénico de diversos factores, tales como la hiperglicemia *per se*, la glicosilación anormal, la oxidación de las lipoproteínas, los factores de la coagulación y las plaquetas, el hiperinsulinismo y la microalbuminuria.

Las hiperlipoproteinemias encontradas en la diabetes interactúan con las células del endotelio vascular, lo que contribuye al depósito de colesterol en la íntima, generando la placa de ateroma, por un complejo mecanismo celular y bioquímico.

La diabetes cursa en algunas oportunidades con triglicéridos elevados. El papel patogénico de este trastorno en la aterogénesis es controvertido. La hipertrigliceridemia se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, pero en la mayoría de las investigaciones no constituye un factor de riesgo independiente de aterogénesis, salvo en las mujeres del estudio de Framingham (22). No obstante, la investigación de París, con un seguimiento de 11 años, en sujetos con disminución de la tolerancia a la glucosa y diabéticos, evidencia que los niveles de triglicéridos constituyen el único factor que se asocia positivamente y de manera significativa con la mortalidad coronaria (23).

En términos generales, la hipertrigliceridemia en los diabéticos se agrega a otros factores de riesgo, tales como hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, disminución de HDL y Apo A-I y aumento de Apo B y partículas remanentes IDL.

En el sujeto normal las VLDL no se consideran aterogénicas; sin embargo, en el diabético estas partículas desempeñarían un papel en este sentido (24), pues son más grandes y de estructura anormal, retardando su movilización a LDL y tendiendo a depositarse fácilmente en los macrófagos y en la pared arterial.

En algunos DMNID se encuentra elevada la LDL, que es la lipoproteína aterogénica por excelencia. En los diabéticos con ateroesclerosis, están aumentadas las Apo B y E. La Apo B permite que entre colesterol a la célula y, al sobrepasar la capacidad de eliminación, se acumula colesterol en su interior (25). En el diabético, el colesterol libre está en una proporción mayor en las VLDL y LDL, lo que disminuye su transporte desde la periferia hacia el hígado (vía reversa del colesterol) para ser catabolizado, aumentando así el colesterol en el endotelio (26). Las modificaciones lipoproteicas observadas en el diabético favorecen la acumulación de colesterol, pero se desconoce su papel patogénico.

DIAGNOSTICO DE LAS DISLIPIDEMIAS

El diagnóstico habitualmente se hace con exámenes de laboratorio. Las manifestaciones clínicas, como los xantomas y xantelasmas, son poco frecuentes y los pacientes a menudo no presentan síntomas específicos.

Los lípidos sanguíneos deben investigarse de rutina en los diabéticos. Con este fin se hace un perfil lipídico básico que comprende colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos. El examen más completo incluye determinaciones de lipoproteína (a), apoproteínas A, B y E; en forma excepcional es necesario efectuar el estudio de receptores de lipoproteínas.

TABLA 6

VALORES DE LIPIDOS SERICOS

	Normal	*Riesgo moderado*	*Alto riesgo*
Colesterol total (mg/dl)	< 200	200-250	> 250
Colesterol LDL (mg/dl)	< 130	130-160	> 160
Colesterol HDL (mg/dl)	> 40	35- 40	< 35
Colesterol total/HDL	< 5	6- 7	> 7
Triglicéridos (mg/dl)	< 150	150-200	> 200

La determinación de lípidos se realiza en condiciones basales con 14 horas de ayuno, peso estable y al menos 15 días con dieta normal y 3 meses después de alguna enfermedad aguda grave o cirugía, excepto una pancreatitis.

Los valores normales de lípidos son aquéllos que "protegerían" al sujeto contra el riesgo de arteriosclerosis. En el diabético las cifras de riesgo para la ateroesclerosis coronaria se evalúan con mayor rigurosidad que en la población general, por cuanto la diabetes *per se* constituye un factor de riesgo. En la Tabla 6 aparecen los valores de lípidos séricos normales y de riesgo.

En relación a pancreatitis aguda, se consideran peligrosos los niveles de triglicéridos superiores a 500 mg, en presencia de quilomicrones (27).

MANEJO DE LAS DISLIPIDEMIAS EN LA DIABETES

El tratamiento de las dislipidemias en el diabético debe ser más enérgico que en la población general, tanto por los antecedentes expuestos como por el hecho de que los primeros frecuentemente presentan otros factores de riesgo: hiperinsulinismo, hipertensión arterial, obesidad, nefropatía y tabaquismo. Además, se sabe que la interacción de los factores de riesgo es aditiva y multiplicadora.

Inicialmente, el tratamiento intenta corregir los factores condicionantes de dislipidemia y ateroesclerosis. Las medidas generales son: 1. Optimizar el control metabólico de la diabetes; 2. Fomentar una dieta equilibrada; 3. Controlar la obesidad; 4. Erradicar el alcoholismo; 5. Eliminar el tabaquismo; 6. Tratar las patologías asociadas: hipertensión arterial, nefropatía, hipotiroidismo (Tabla 4); 7. Evitar los fármacos hiperlipemiantes (tiazidas, beta-bloqueadores), sustituyéndolos por otros que no favorezcan las dislipidemias; 8. Incentivar la práctica de ejercicio físico programado.

La actividad física, como una caminata de 30 minutos diarios, está especialmente indicada en individuos con sobrepeso. Además, el ejercicio favorece la elevación de las HDL.

La dieta en la diabetes tiene por objetivo principal lograr un estado nutricional aceptable con normalización de la glicemia y lipemia. Para asegurar el cumplimiento del régimen es básica la asistencia del médico y nutricionista a objeto de reeducar al paciente y modificar sus hábitos alimentarios.

Según las recomendaciones de la American Heart Association Diets (28), la dieta es el primer paso para el manejo de la hiperlipidemia y, en muchos casos, constituye el único tratamiento. En una primera etapa se limita el colesterol a menos de 300 mg diarios, con un aporte calórico de origen graso bajo 30% e ingesta de grasas saturadas inferior al 10%. (Tabla 7). Si después de 3 meses no se ha obtenido la respuesta esperada, se pasa a la segunda etapa, que restringe el colesterol a 200 mg diarios y las grasas saturadas a menos del 7% de las calorías totales diarias.

TABLA 7

TRATAMIENTO DIETARIO DE LAS HIPERLIPIDEMIAS

	Etapa 1	*Etapa 2*
Grasas totales	< 30%	< 30%
Saturadas	< 10%	< 7%
Poliinsaturadas	< 10%	< 10%
Monoinsaturadas	10-15%	10-15%
Hidratos de carbono	50-60%	50-60%
Proteínas	10-20%	10-20%
Colesterol	< 300 mg	< 200 mg

TABLA 8

FARMACOS NORMOLIPEMIANTES

Genérico	*Producto*	*Presentación*	*Dosis diaria*
Clofibrato	Azyonil - Lipopresan	500 mg	1000-2000 mg
Gemfibrozilo	Lopid - Zentrum	300 y 600 mg	600-1200 mg
Bezafibrato	Oralipin	200 mg	400-600 mg
Bezafibrato Retard	Oralipin Retard	400 mg	400 mg
Fenofibrato	Fenofibrato - Ediafena	100 mg	200-300 mg
Etofibrato	Lipo Merz Retard	500 mg	500 mg
Probucol	Bifenabid	250 mg	500-1000 mg
Acido Nicotínico	Niacina	50 mg	300-3000 mg
Acipimox	Olbetam	250 mg	500-750 mg
EPA-DHA	Nutromega	350 - 150 mg	2-4 cáps.
αTocoferol-EPA-DHA	Epasan	1 UI - 200 - 150 mg	2-4 cáps.
αTocoferol-EPA-DHA	Maxepa	8 UI - 180 - 120 mg	2-4 cáps.
Lovastatina	Mevacor	20 mg	20-80 mg
Colestiramina	Questran	4 g	24-32 g
Colestipol	Colestid	5 g	20-30 g
Neomicina	Neomicina	250 mg	2000 mg
Benfluorex	Lipascor	150 mg	300-600 mg

Los fármacos normolipemiantes (Tabla 8) se indican en aquellos pacientes que persisten con niveles altos de lípidos, después de haber normalizado sus glicemias y realizado una dieta dirigida a tratar la dislipidemia.

A continuación se revisa el tratamiento específico de los distintos fenotipos, haciendo referencia en primer lugar a los más frecuentemente observados en los diabéticos.

TRATAMIENTO DE LOS FENOTIPOS IV y V

La hipertrigliceridemia e hiperquilomicronemia no son inocuas, especialmente en la diabetes. Inicialmente el tratamiento es dietético y luego farmacológico, cuando las medidas alimentarias son insuficientes para corregir la hipertrigliceridemia.

Dieta. La normalización de los triglicéridos se consigue suprimiendo la sacarosa, glucosa y fructosa, que promueven la síntesis de VLDL y triglicéridos. Se debe eliminar el alcohol en la hipertrigliceridemia endógena, ya que en su metabolización se produce NADH que estimula la síntesis de triglicéridos. Una cantidad moderada, no mayor de 30 g de etanol al día, se puede permitir en los casos leves. Las calorías totales se disminuyen en el obeso; en los sujetos de peso normal se indican según la actividad física. La proporción de carbohidratos, proteínas y grasas aparece en la Tabla 7. Las grasas se distribuyen proporcionalmente en tercios de grasas saturadas, monoinsaturadas y poliinsaturadas. Cuando existe hiperquilomicronemia, la grasa se restringe drásticamente a un 10 ó 20% de las calorías totales y se incrementan los hidratos de carbono, lo que no altera en forma importante el control de la glicemia.

Es importante reducir la grasa saturada de la alimentación, porque su metabolización favorece el aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL y Q) y bloquea la depuración de LDL. Se limitan los alimentos ricos en grasa animal provenientes de carne de vacuno o ave, y se elimina el cordero, cerdo, tocino, manteca, vísceras, embutidos, yema de huevo, leche entera y sus derivados: crema y queso. Es útil aumentar la grasa poliinsaturada sin caer en excesos, lo que se logra consumiendo aceites vegetales, margarina y pescado. El aceite de oliva aporta grasa monoinsaturada. El pescado contiene ácidos grasos poliinsaturados omega 3, que han demostrado tener propiedades hipolipemiantes, al reducir preferentemente los triglicéridos y, en menor grado, el colesterol. Otros efectos favorables de los omega 3 serían su acción antiagregante plaquetaria y vasodilatadora, aun cuando estos aspectos son controvertidos (29).

Fármacos normolipemiantes. La intervención farmacológica se plantea en la hipertrigliceridemia si después de seis meses de dieta exclusiva, el nivel de triglicéridos persiste sobre 500 mg/dl o el índice

TABLA 9

EFECTO DE LOS FARMACOS NORMOLIPEMIANTES SOBRE LAS LIPOPROTEINAS

Fármaco	*LDL*	*VLDL*	*HDL*
Clofibrato	No varía	Disminuye	No varía
Gemfibrozilo	No varía	Disminuye	Aumenta
Probucol	Disminuye	No varía	Disminuye
Acido Nicotínico	Disminuye	Disminuye	Aumenta
Lovastatina	Baja considerable	Disminuye	Aumenta
Colestiramina	Disminuye	Aumenta	No varía
Colestipol	Disminuye	Aumenta	No varía

colesterol total/HDL es superior a 5. En la Tabla 9 se aprecia el efecto sobre las lipoproteínas de los diversos fármacos existentes en el país.

Los fibratos son los más convenientes y se usan ampliamente en nuestro medio. Reducen la síntesis de VLDL y aumentan su catabolismo por activación de la lipasa lipoproteica; además, aumentan el colesterol HDL. Al iniciar la terapia, es necesario tomar algunas precauciones ya que pueden producir náuseas y diarrea, trastornos hepáticos, miositis en presencia de insuficiencia renal y potenciar el efecto de los anticoagulantes. Si no se emplean en forma permanente, su interrupción eleva los lípidos a las concentraciones previas al tratamiento. Estos fármacos se consideran de primera línea para tratar la hipertrigliceridemia del diabético.

También se ha usado el ácido nicotínico en el tratamiento de la hipertrigliceridemia endógena; sin embargo, su empleo está limitado por sus efectos colaterales, los que provocan hasta un 40% de rechazo. A dosis terapéuticas, se produce enrojecimiento facial, el que se atenúa evitando alimentos calientes y agregando 500 mg de aspirina al día; además, se puede observar sequedad de la piel, irritación ocular, reactivación de enfermedad ulcerosa, descompensación de la diabetes, hiperuricemia y alteración de las transaminasas. Hace algún tiempo se ha introducido en nuestro medio el Acipimox, un análogo sintético del ácido nicotínico, que tiene menos efectos colaterales. Su acción antilipolítica se traduce en una reducción de los ácidos grasos libres circulantes, lo que traería como consecuencia una disminución de la biosíntesis de VLDL y, probablemente, una mejoría de la sensibilidad tisular a la acción de la insulina (30). Aún se requiere de mayor información sobre las propiedades del fármaco para determinar su efecto en la prevención de la cardiopatía coronaria.

En los últimos años se ha extendido el uso de aceites de pescado omega-3, en base a múltiples estudios efectuados en esquimales, cuya alimentación fundamental es de origen marino. En ellos se ha observado una reducción importante de VLDL, moderada disminución de LDL y ausencia de accidentes coronarios, si se les compara con poblaciones de otras latitudes y con otros tipos de alimentación. Pese a su amplio consumo actual, es controvertida la aceptación de estos aceites marinos para tratar las dislipidemias y prevenir la arterioesclerosis. Se necesitan estudios clínicos controlados para precisar las dosis y sus efectos colaterales a largo plazo (29).

MANEJO DE LOS FENOTIPOS IIa y IIb

Dieta. La restricción del colesterol y las grasas saturadas es la medida principal. La disminución del colesterol dietario reduce su concentración en el hígado y aumenta el número de receptores hepáticos. El régimen, como medida exclusiva, logra descensos de 8 a 16% en las cifras de colesterol, según el grado de restricción alimentaria. Este hecho es de gran trascendencia, si se considera que el riesgo de enfermedad coronaria en la población general baja en 2% al disminuir la colesterolemia en 1%, cuando el rango de colesterol sérico está entre los 250 y 300 mg (31). El colesterol de la dieta normalmente alcanza o excede los 1000 mg, el que debe reducirse a 300 ó 200 mg diarios.

La fibra contenida en los alimentos es un arma terapéutica de real interés para el tratamiento de las dislipidemias y su agregado a la dieta logra reducir la colesterolemia en 5 a 10% (32). Además, presenta escasos efectos colaterales y un costo mínimo. La fibra es un constituyente de la pared celular de los vegetales, compuesta por polisacáridos, diferentes del almidón, los que no son digeridos por las

TABLA 10

TIPOS Y PROPIEDADES DE LA FIBRA DIETARIA

Fibra	*Fuente de origen*	*Propiedades*
Celulosa	Salvado, harina integral, porotos, raíces vegetales, manzanas	Aumentan la masa fecal y el tránsito intestinal
Hemicelulosa	Centeno, cereales y granos enteros	Aumentan la masa fecal y el tránsito intestinal
Pectinas	Manzana, frutas cítricas, bayas, damascos, plátanos, zanahoria y camote	Reducen la absorción de colesterol y retienen agua
Gomas y Mucílagos	Harina de avena, legumbres secas	Reducen la absorción de colesterol y retienen agua
Ligninas	Hortalizas, trigo	No digerible por bacterias.

enzimas del tubo digestivo humano y producen residuos.

Todos los tipos de fibra no reducen la colesterolemia, sólo lo hacen las solubles: pectinas, gomas y mucílagos. Entre las fuentes naturales ricas en pectina se cuentan las frutas cítricas, manzanas, frutillas, plátanos, damascos y ciertas raíces y tubérculos, como las zanahorias y camotes. El mucílago y las gomas se encuentran en el poroto de guarda, legumbres y avena (Tabla 10).

En Chile existen diferentes tipos de salvado (trigo, avena y lupino), que se utilizan como suplementos para aumentar el contenido de fibra de la alimentación. En el extranjero, la fibra se agrega a los alimentos en forma de jarabe o polvo, como la goma guar y el psyllium. No obstante, la mayor efectividad se logra con el aporte de fibra natural contenida en los alimentos. La alimentación occidental suministra un promedio bajo de fibra, alrededor de 8 a 10 g diarios, cantidad que aumenta en los meses de verano debido al mayor consumo de hortalizas y frutas, alcanzando a 20-30 g al día.

Fármacos en la hipercolesterolemia. El empleo de drogas se plantea después de seis meses de observación, si las medidas generales y alimentarias no alcanzan las cifras de colesterol que previenen el riesgo coronario (Tabla 8 y 9).

En general, con cifras de colesterol inferiores a 350 mg/dl, se observa una buena respuesta con los fibratos. Sobre estas cifras, las drogas de elección son las resinas que secuestran ácidos biliares (colestipol y colestiramina). Asociadas a ellas se pueden usar fibratos, ácido nicotínico, acipimox e inhibidores de la HMG-CoA. Una alternativa a nuestro alcance, por su bajo costo, es la neomicina, que actuaría en forma similar a las resinas.

Colestiramina y Colestipol. En experiencias a largo plazo se ha demostrado que estas drogas reducen el colesterol y el riesgo coronario, en 15 a 30%. No se absorben y no tienen efectos generales, pero presentan intolerancia gastrointestinal y producen deficiencias de vitaminas liposolubles, que deben ser suplementadas en la dieta y en forma medicamentosa, alejadas del momento en que se administra el fármaco. Actúan como resinas de intercambio aniónico e interrumpen el circuito enterohepático al unirse con los ácidos biliares en el lumen intestinal. Esta inhibición estimula la síntesis de ácidos biliares a partir de colesterol, disminuyendo el reservorio de colesterol intrahepático y produciendo un aumento de los receptores de LDL en el hígado, un mayor catabolismo de estas partículas y una disminución de su concentración plasmática. Su utilidad es limitada en el caso de los homocigotos, que carecen de receptores para LDL. El tratamiento con resinas estimula la síntesis de VLDL en el hígado y aumenta los triglicéridos plasmáticos, que en la diabetes tienden a estar elevados, lo que obliga a agregar ácido nicotínico o acipimox para reducir la síntesis de VLDL. El mismo resultado se alcanza con derivados del ácido fíbrico y estatina, los que provocan menos efectos colaterales en el diabético. La colestiramina se emplea en dosis de 8 g por 3 a 4 veces al día, mezcladas con agua o jugo de fruta antes de cada comida. El colestipol se indica a razón de 5 g, 4 veces al día, hasta llegar a 30 g como máximo.

La neomicina es un aminoglucósido casi inabsorbible que interfiere con la formación miscelar y bloquea la absorción de colesterol biliar y de los alimentos, reduciendo la colesterolemia hasta en un 21%. El efecto sobre el hígado y la colesterolemia es semejante al de las resinas y puede usarse junto con otros fármacos hipolipemiantes. La asociación de neomicina y ácido nicotínico disminuye la colesterolemia en 36%, el colesterol LDL en 45% y aumenta el colesterol HDL en 32%. La dosificación aparece en la Tabla 8. Aunque la absorción de la neomicina es mínima, por tratarse de un aminoglucósido, debe indicarse con precaución cuando existe insuficiencia renal.

Inhibidores de la hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de hidroxi-metil-glutarato a mevalonato, controlando la síntesis de colesterol. En los últimos años se ha comenzado a utilizar un grupo de fármacos denominado Estatinas, que inhiben competitivamente a la HMG-CoA reductasa. Esta disminución de la síntesis de colesterol endógeno trae como consecuencia un aumento en la formación de receptores para LDL en el hígado y una mayor remoción de LDL y VLDL circulantes.

Se están ensayando varias estatinas, una de las cuales, la lovastatina, se encuentra en uso en muchos países, incluso en Chile. La prevención de la cardiopatía coronaria aún no está bien establecida con estas drogas. Se han comunicado reducciones de LDL hasta un 45%. La asociación de lovastatina y colestipol disminuye el colesterol total en un 43%, el LDL en un 52%, y aumenta el HDL en 29%. En la DMNID la lovastatina disminuye los niveles de colesterol, triglicéridos y apoproteínas plasmáticas aterogénicas (33). La dosis de lovastatina es de 40 a 80 mg al día y el costo del tratamiento, que inicialmente era alto, se ha reducido sustancialmente. Al usar estatinas se debe controlar la función hepática y la aparición de opacidad del cristalino; no se han demostrado alteraciones en la esteroidogénesis (34). Revisiones recientes destacan cada vez más la utilidad de los inhibidores de la hidroxi-metil-glutaril-coenzima A reductasa como droga de elección en la DMNID con colesterol LDL elevado e hipertrigliceridemia leve (35). Actualmente se encuentran en investigación otras estatinas, como la Sinvinolina, que tendría mayor eficacia clínica y menos efectos colaterales.

FARMACOS NORMOLIPEMIANTES CON ACCION HIPOGLICEMIANTE

Resulta de interés referirse, en particular, a algunas drogas normolipemiantes, capaces de ejercer cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono, reduciendo los niveles glicémicos, hecho de utilidad en el manejo de las hiperlipoproteinemias de los diabéticos.

Fibratos

Los efectos de este grupo de fármacos son variables. Así, se ha observado mejoría de la tolerancia a la glucosa con el uso de Clofibrato y Gemfibrozilo; no obstante, con este último también se han descrito casos de deterioro del control glicémico. El Bezafibrato, en cambio, muestra un efecto beneficioso en todos los estudios realizados en diabéticos dislipidémicos. La acción de esta droga ha sido investigada en sujetos no diabéticos con hiperlipoproteinemia, comprobándose una disminución de la glicemia en ayunas y de los valores de la prueba de tolerancia a la glucosa, debido a un aumento de la utilización periférica de la glucosa. Jones y cols. (36) encontraron resultados similares en DMNID dislipidémicos y moderadamente hiperglicémicos, a los que se les dio bezafibrato durante tres meses. En ellos se observó disminución de la glicemia en ayunas, de los triglicéridos y de los ácidos grasos no esterificados. Hallazgos semejantes informa Smud y cols. (37) con el empleo de fenofibrato o bezafibrato, haciendo notar que los mejores resultados sobre los niveles glicémicos y lipídicos fueron los obtenidos con la asociación de glibenclamida y bezafibrato.

Acipimox

Como se sabe, por los clásicos trabajos de Randle (38), el diabético crónicamente descompensado presenta una lipólisis intensificada, con elevación de los ácidos grasos libres, aumento de la neoglucogénesis hepática y disminución de la utilización periférica de la glucosa, fenómenos que contribuyen a elevar aún más los niveles glicémicos.

El acipimox, derivado del ácido nicotínico, al frenar la lipólisis exagerada del DMNID, disminuye la hipertrigliceridemia y mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad insulínica tisular (39). Para algunos autores (40), esta droga sería, junto a los fibratos, uno de los agentes más útiles en la hipertrigliceridemia secundaria a la diabetes, especialmente si se acompaña de hipercolesterolemia. En nuestro medio, Davidoff y cols. (30), en 38 individuos con hiperlipidemia tratados con 750 mg diarios de acipimox durante seis meses, confirmaron el efecto beneficioso de la droga sobre los niveles lipí-

dicos, y observaron, además, una reducción significativa de la glicemia post prandial.

Benfluorex

Este agente sintético, derivado de la fenfluramina, tiene efecto hipolipemiante por su acción inhibidora de la lipólisis y de la producción hepática de triglicéridos y colesterol. En los últimos años, se ha estudiado su actividad sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, demostrándose en DMNID obesos, una mejoría de la tolerancia a la glucosa y una disminución de los niveles glicémicos, tanto en ayunas como post prandiales. Sin embargo, hasta hoy su mecanismo de acción no está perfectamente aclarado.

Giustina y cols. (41), en un trabajo a tres meses, empleando benfluorex 150 mg 3 veces al día en DMNID obesos, concluyen que la acción hipoglicemiante de la droga se ejerce exclusivamente disminuyendo la resistencia insulínica periférica. En cambio, Cavallo-Perin y cols. (42), en un estudio muy semejante, confirman la eficacia del fármaco como normolipemiante e hipoglicemiante, pero atribuyen su mecanismo de acción fundamentalmente a una frenación de la producción hepática de glucosa.

En resumen, podríamos decir que tanto el bezafibrato, como el acipimox y el benfluorex, son drogas que, además de su acción normolipemiante, deben ser consideradas en el tratamiento del DMNID, especialmente obeso, por sus efectos hipoglicemiantes, más aún cuando estos pacientes con frecuencia presentan ambos trastornos metabólicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Bloor WR: The lipids of the blood in diabetes. J Biochem 1916; 26: 417-30
2. Barrett-Connor E, Orchard T: Diabetes and heart disease. En: Diabetes in America. Diabetes Data Compeled 1984. NIH Publication N° 85-1468. august 1985; pp XVI-1-XVI-41
3. Laakso M, Voutilanen E, Sarlund H, Avo A, Pentrila I: Inverse relationship of serum HDL and HDL2 cholesterol to C-peptide level in middle aged insulin treated diabetics. Metabolism 1985; 34: 715-20
4. Curtis LK, Witzum M: Plasma apolipoproteins A-I, A-II, B, C-I and E are glucosylated in hyperglycemic diabetic subjects. Diabetes 1985; 34: 452-61
5. Schonfeld G: Diabetes, lipoproteins, and atherosclerosis. Metabolism 1985; 34[Suppl 1]: 45-50
6. Reaven G, Bernstein RM: Effect of obesity on the relationship between very low density lipoprotein production rate and plasma triglyceride concentration in normal and hypertriglyceridemic subjects. Metabolism 1978; 27: 1047-54
7. Weiswerler P: Plasma lipoproteins and lipase and lecithin cholesterol acyltransferase activities in obese subjects before and after weight reduction. J Clin Endocrinol Metab 1988; 65: 969-73
8. Taskmen MR, Nikkilä EA, Valimäki M. y cols: Alcohol induced changes in serum lipoproteins and their metabolism. Am Heart J 1987; 113: 458-64
9. Jarrett RS: Is insulin atherogenic? Diabetologia 1988; 31: 71-5
10. Foutbonne A, Charles MA, Thibult N. y cols: Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: The Paris prospective study, 15-year follow-up. Diabetologia 1991; 34: 356-61
11. Paisey R, Eckeles R, Hambley S, Magil P: The effects of chlorpropamide and insulin on serum lipids, lipoproteins and fractional triglyceride removal. Diabetologia 1978; 15: 81-5
12. Borch-Johnsen K, Kreiner S: Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin-dependent diabetes mellitus. Br Med J 1987; 294: 1651-4
13. Smitz A, Vaeth M: Microalbuminuria: A major risk factor in non insulin-dependent diabetes. A 10 year follow up study of 503 patients. Diabetic Med 1988; 5: 126-34
14. Chan MK, Persaud JW, Ramdial L. y cols: Hyperlipidemia in untreated nephrotic syndrome increased production or decreased removal? Clin Chim Acta 1981; 117: 317-23
15. Havel RJ, Goldstein JL, Brown HB: Serum lipoprotein and lipid transport. En: Bondy PK, Rosemberg L. eds: Metabolic Control and Disease. Philadelphia: WB Saunders & Co 1980; pp 393
16. Morel DW, Chisolm G: Antioxidant treatment of diabetic rats inhibits lipoprotein oxidation and citotoxicity. J Lipid Res 1989; 30: 1827-34
17. Maiz A: Hiperlipidemias y diabetes. Curso de postgrado: Actualizaciones en temas de endocrinología y diabetes. Universidad Católica de Chile. 1 y 2 de agosto 1985
18. Nikkila EA: High density lipoproteins in diabetes. Diabetes 1981; 30[Suppl 2]: 82-7
19. Bagdade JD, Porte D, Berman EL: Diabetic lipemia. Form of acquired fat induced lipemia. N Engl J Med 1967; 276: 427-33
20. Chait AM, Robertson T, Brunzell JD: Chylomicronemia syndrome in diabetes mellitus. Diabetes Care 1981; 4: 343-8
21. Olefsky JM: Insulin antagonists and resistance. En: Ellenberg M, Rifkin H. eds: Diabetes Mellitus: Theory and Practice. 3rd ed. New York: Medical Examination Publishing Co 1983; pp 151
22. Gordon T, Castelli WP, Hjorlland MC, Kannel WB, Dawber TR: Diabetes, blood lipids and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. Ann Intern Med 1977; 87: 393-7
23. Foutbonne A, Eschwège E, Cambien F. y cols: Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: Results from the 11-year follow-up of the Paris prospective study. Diabetologia 1989; 32: 300-4
24. Eisemberg S: Lipoprotein abnormalities in hypertriglyceridemia. Significance in atheroesclerosis. Am Heart J 1987; 113: 555-61
25. Fielding CJ: The endothelium, triglyceride-rich lipoproteins, and atherosclerosis. Insights from cell biology and lipid metabolism. Diabetes 1981; 30[Suppl 2]: 19-23
26. Stolar MW: Atherosclerosis in diabetes: the role of hyperinsulinemia. Metabolism Clin Exp 1988; 37 [Suppl 1]: 1-9
27. Farmer RG, Winkelman EI, Brown HB, Lewis LA: Hyperlipoproteinemia and pancreatitis. Am J Med 1973; 54: 161-5
28. Dunn FL: Treatment of lipid disorders in diabetes mellitus. Med Clin North Am 1988; 72: 1379-98
29. Hendra TJ, Britton ME, Roper DR. y cols: Effects of fish oil supplements in NIDDM subjects: Controlled study. Diabetes Care 1990; 13: 821-9
30. Davidoff P, Ruiz F, Varas MA. y cols: Acipimox en hiperlipidemias primarias: Seguridad y eficacia evaluada a 6 meses. Rev Méd Chile 1991; 119: 1140-6
31. Lipid Research Clinic Program: The lipid research clinics coronary primary prevention trial results: I. Reduction in the incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351-64
32. Anderson J: High fibre diets for diabetic and hypertriglyceridemic patients. Can Med Assoc J 1980; 123: 975-9
33. Garg A, Grundy SM: Lovastatin for lowering cholesterol levels in non insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1988; 310: 81-6
34. Cressman MD, Hoogewerf BJ, Moodie DS. y cols: HMG-CoA reductase inhibitors. Clin J Med 1988; 55: 93-100
35. Garg A, Grundy SM: Management of dyslipidemia in NIDDM. Diabetes Care 1990; 13: 153-69
36. Jones I, Swai A, Taylor R. y cols: Lowering of plasma glucose concentrations with bezafibrate in patients with moderately controlled NIDDM. Diabetes Care 1990; 13: 855-63
37. Smud R, Sermuklis B: Bezafibrato and fenofibrato in type II diabetes with hyperlipoproteinemia. Curr Med Res Opin 1987; 10: 612-24
38. Randle PJ: Glucose fatty acid cycle: Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963; 1: 785-9
39. Dulbecco A, Albenga C, Bottetta G. y cols: Effect of acipimox on plasma glucose levels in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. Curr Ther Res 1989; 46: 478-83
40. Franceschini G, Carlson LA: Management of hypertriglyceridemic patients. Am J Cardiol 1991; 68: 40A-42A
41. Giustina A, Rocca L, Romanelli G. y cols: Effects of benfluorex on glucose tolerance, metabolic control, beta cell secretion, and peripheral sensitivity to insulin in obese type II diabetic patients on a body weight-man-taining diet. Curr Ther Res 1989; 45: 33-42
42. Cavallo-Perin P, Estivi P, Boine L. y cols: Benfluorex and blood glucose control in non insulin-dependent diabetic patients. J Endocrinol Invest 1991; 14: 109-13

CORAZON Y DIABETES

21

Drs. Rafael del Río De la T. y Carlos Miquel B.

Las tasas de morbilidad y mortalidad de los pacientes con diabetes mellitus se correlacionan fundamentalmente con el compromiso cardíaco. A juzgar por las lesiones encontradas en las coronarias, vasos cerebrales y periféricos, la extensión y severidad del compromiso arteriosclerótico tienden a ser mayores que en los sujetos no diabéticos. La incidencia de todas las manifestaciones de la enfermedad coronaria, tales como muerte súbita, no súbita, infarto del miocardio, infartos silenciosos y angina de pecho, es más alta en los diabéticos que en los no diabéticos. La mortalidad por enfermedad coronaria en los primeros es 3 a 4 veces mayor que en la población general. Las mujeres diabéticas post menopáusicas presentan una enfermedad coronaria clínicamente manifiesta de frecuencia similar a la de los hombres diabéticos de igual edad.

El mayor riesgo de coronariopatía en los diabéticos se ha atribuido a factores que coexisten habitualmente en estos pacientes: hipertensión arterial, hiperlipidemia y obesidad. Sin embargo, el estudio de Framingham (1) demostró que la diabetes es un factor de riesgo independiente, no explicado por la presencia de otros factores. El debate se ha centrado en aclarar si la enfermedad coronaria se produce como resultado directo de la hiperglicemia o se desarrolla como manifestación independiente de la enfermedad. La mayoría de los estudios muestra que la prevalencia de la enfermedad coronaria, clínicamente aparente, aumenta con la duración, pero no con la severidad de la diabetes; esto sugiere que la concentración de la glucosa sanguínea desempeña un papel de menor importancia en la susceptibilidad del diabético a la ateroesclerosis (2).

Vigorita (3) sustenta una posición diferente y concluye que no hay correlación entre la ateroesclerosis coronaria y la severidad o duración de la diabetes no insulinodependiente. Al revisar los datos clínicos y necrópsicos en 185 pacientes diabéticos, estudiados con coronariografía post mortem, encontró que, independientemente de la causa de muerte, éstos tenían más enfermedad coronaria que un grupo control de la población. No obstante, la extensión y severidad de la enfermedad coronaria no se asociaron con la gravedad ni con la duración de la diabetes. Estos resultados sugieren que aunque la diabetes es una condición en la cual las arterias coronarias mayores están expuestas a más ateroesclerosis que en los no diabéticos, la progresión de la enfermedad coronaria es independiente de la duración y severidad de la diabetes.

Hallazgos diferentes son los publicados por Lemp (4), quien estudió grupos de diabéticos según la severidad de la enfermedad, la que estableció de acuerdo al tratamiento utilizado. Consideró como portadores de diabetes más severa a los pacientes tratados con insulina (n = 244), seguida por los que recibían hipoglicemiantes orales (n = 344) y, finalmente, los tratados con dieta exclusiva (n = 380). Sus resultados demuestran que el riesgo de cardiopatía ateroscleróticaaumenta con la severidad de la diabetes, la que constituyó un mejor índice predictor que su duración, aún cuando ésta también se relaciona con la coronariopatía, pero en forma menos importante.

En el diabético no sólo están comprometidas las grandes arterias coronarias, sino también la microcirculación. Además, en los últimos años se ha señalado la existencia de una afección miocárdica específica. Esta podría ser primitiva, por acumulación de glicoproteínas en el miocardio y de un colágeno anormal en el tejido intersticial, o secundaria a un trastorno de la microcirculación intramural. El compromiso microvascular podría ser independiente de la existencia de macroangiopatía. También se han descrito microaneurismas en la circulación coronaria intramiocárdica (5).

Por otra parte, la diabetes puede dar lugar a un compromiso de la inervación cardíaca, originando una neuropatía autonómica, cuya frecuencia es variable, según los distintos autores. Clarke (6), en un seguimiento de 5 años, encuentra una prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular de

45% y una mortalidad de 58%, la que alcanza sólo a un 20% en los diabéticos sin esta condición.

No está claro si la disfunción autonómica es la responsable de la falta de dolor durante el infarto agudo del miocardio (7). Esta alteración es más marcada en los enfermos con infarto del miocardio indoloro, comparados con aquéllos que tienen dolor. El defecto parece localizarse de preferencia en las vías cardíacas eferentes del parasimpático.

CARDIOPATIA CORONARIA

Los diabéticos no sólo tienen mayor incidencia de infarto del miocardio, sino que su mortalidad es 1,5 a 2 veces más alta que en los no diabéticos. En general, el factor más importante que determina la mortalidad del infarto es el tamaño de la necrosis miocárdica. Al aplicar este concepto a los diabéticos se puede especular que la mayor mortalidad de sus infartos se debería a que son más extensos.

Desde el punto de vista teórico, hay razones que explicarían esta característica:

1. Los diabéticos suelen tener una enfermedad coronaria más extensa.

2. La oxigenación local de los tejidos puede estar desproporcionadamente agravada por diversas causas: engrosamiento de la membrana basal capilar, deformabilidad insuficiente de los glóbulos rojos, aumento de la viscosidad e hipercoagulabilidad de la sangre.

3. Deficiencia relativa de insulina, lo que disminuye la glicólisis, única fuente de energía en la isquemia.

4. Elevación de los ácidos grasos no esterificados, los que pueden hacer crecer el tamaño del infarto.

Gwilt y cols. (8) correlacionaron la mortalidad del infarto en diabéticos con la extensión de éste. Concluyen que aunque existen mecanismos que teóricamente explican el riesgo de presentar infartos de mayor tamaño, en la práctica esto no corresponde a la realidad. Asimismo, consideran que aún se desconoce la causa de la mayor mortalidad y que podría encontrarse, en forma subyacente, antes que se presente el infarto del miocardio fatal. La explicación más probable parece ser la existencia previa de una enfermedad ventricular izquierda de origen vascular o relacionada con alguna otra alteración propia de la diabetes. Los intentos para mejorar la sobrevida de estos pacientes se deben realizar antes de que se presente el cuadro coronario agudo.

En el último tiempo se ha destacado la importancia de la isquemia silenciosa en la enfermedad coronaria. Los pacientes con coronariopatía sintomática suelen tener hasta un 70% de episodios isquémicos asintomáticos (9). Aproximadamente el 25% de los infartos agudos del miocardio son indoloros. Algunos sujetos asintomáticos, que han sido exitosamente resucitados después de un paro cardíaco, presentan como única manifestación de la cardiopatía coronaria subyacente, una isquemia silenciosa inducida por el ejercicio.

La existencia de isquemia miocárdica asintomática o silenciosa es más común de lo que se ha señalado, independientemente de la presencia de diabetes. En tal sentido, Cohn (10) ha acuñado el nuevo concepto de "carga isquémica total", que se refiere al número de ocasiones que en un período de 24 horas, se presenta isquemia, tanto silenciosa como sintomática.

Los episodios isquémicos miocárdicos en los diabéticos, al igual que en los no diabéticos, pueden presentarse con o sin angina y, a pesar de ello, se asocian a importantes grados de disfunción ventricular izquierda. Esto se puede traducir clínicamente por disnea, fatiga sin angina, graves arritmias e incluso muerte súbita.

El infarto antiguo del miocardio y la diabetes son factores independientes que se encuentran asociados en los pacientes que presentan con frecuencia isquemia miocárdica silenciosa durante la angioplastia (11).

Al comparar la incidencia de angina y su severidad durante el infarto (12) en pacientes con y sin diabetes, se ha comprobado que la angina fue más leve o estuvo ausente en la mayoría de los diabéticos. La ausencia de dolor (13) se explica por la existencia de una neuropatía autonómica que, al comprometer las fibras sensibles aferentes al corazón, interfiere con la transmisión del dolor.

La ateroesclerosis coronaria se presenta mucho antes que las manifestaciones clínicas que permiten reconocer la enfermedad. Los cambios patológicos de las arterias coronarias pueden ser extensos y provocar una marcada disfunción miocárdica, sin infarto evidente o angina. Abenavoli y cols. (14) estudiaron un grupo de hombres diabéticos asintomáticos mediante prueba de esfuerzo y cintigrafía con Talio y compararon sus resultados con un grupo

de sujetos normales. El 41,7% de los diabéticos mostró una perfusión anormal en la cintigrafía con talio, mientras que en los 12 individuos control sólo una prueba fue anormal. Los autores concluyen que los hombres diabéticos asintomáticos de edad media deben controlarse en forma estricta y repetida.

Nesto y cols. (15) analizaron un grupo de sujetos diabéticos y otro de no diabéticos que presentaron isquemia en la prueba con talio, comprobando que el síntoma angina estuvo presente en una proporción mucho mayor en el grupo de no diabéticos. La razón para detener el esfuerzo en los pacientes sin angina fue la fatiga y la disnea. En consecuencia, es probable que la apreciación clínica de isquemia sea muy subestimada cuando se confía sólo en el síntoma dolor para evaluar a los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria. El hecho que la angina sea un marcador poco sensible de isquemia miocárdica, debe incentivar a que se realice una evaluación objetiva de la severidad de la coronariopatía. La ausencia de dolor o su aparición infrecuente no confiere necesariamente un pronóstico benigno a los pacientes con enfermedad coronaria demostrada angiográficamente, ni permite suponer que esta última sea leve.

La electrocardiografía continua ambulatoria es un procedimiento útil en el estudio de la isquemia miocárdica silenciosa (16). Los clínicos han buscado el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos, cuando éstos presentan síntomas atípicos que no pueden atribuirse con certeza a otras causas. En aquéllos con enfermedad vascular periférica que están imposibilitados para efectuarse la prueba de esfuerzo, la electrocardiografía ambulatoria representa una gran ayuda para pesquisar la isquemia miocárdica. Igualmente útil resulta el test de esfuerzo con dipiridamol talio (17, 18).

En otras investigaciones con prueba de esfuerzo en diabéticos, se ha buscado la relación entre neuropatía diabética e isquemia miocárdica silenciosa. Hume y cols. (19) estudiaron 30 hombres diabéticos sin neuropatía periférica y 30 con esta complicación. Ningún paciente presentaba signos ni síntomas de enfermedad cardíaca y todos tenían electrocardiograma de reposo normal. En los sujetos sin neuropatía hubo un 20% de pruebas positivas y en aquéllos con neuropatía, un 27% (diferencia no significativa). Al cabo de 50 meses de seguimiento, 5 pacientes desarrollaron enfermedad coronaria clínica, 4 de los cuales registraban una prueba positiva. Este estudio no apoya una posible relación entre la alta incidencia de isquemia silenciosa y la existencia de neuropatía diabética, pero indica que una prueba de esfuerzo positiva en los diabéticos asintomáticos se asocia con un alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria clínica en los años siguientes.

En los estudios de electrocardiografía ambulatoria realizados por Armstrong y cols. (20) se ofrecen varias explicaciones para la depresión del segmento ST en sujetos aparentemente normales: 1) Isquemia miocárdica silenciosa. 2) Deficiencia eléctrica o mecánica, aún no conocida en los equipos en uso. 3) Verdaderos desplazamientos de los potenciales durante la repolarización, relacionados con modificaciones autonómicas u otras influencias fisiológicas. Es razonable suponer que cambios fisiológicos similares a las trastornos mencionados, puedan también influir sobre el electrocardiograma ambulatorio de los enfermos con coronariopatía. Por lo tanto, la depresión del segmento ST no siempre es indicativa de isquemia. Lo señalado adquiere especial relevancia en los diabéticos estudiados con electrocardiografía ambulatoria, debido a la influencia del compromiso autonómico que a veces existe en estos pacientes.

Se han realizado investigaciones en diabéticos jóvenes asintomáticos con retinopatía para conocer la respuesta cardiovascular al ejercicio, comprobándose en ellos una disminución de la fracción de eyección (21). Sin embargo, este hallazgo por sí sólo no es suficiente para diagnosticar la enfermedad coronaria; se requiere usar otras técnicas para asegurar el significado clínico de esta disfunción asintomática en diabéticos Tipo I. No obstante, la retinopatía severa podría ser un marcador de enfermedad difusa de pequeños vasos o estar asociada con anormalidades cardiovasculares subclínicas.

Nosotros (22) estudiamos con prueba de esfuerzo a un grupo de diabéticos presuntamente no coronarios, Tipo I y II, con un tiempo similar de duración de la diabetes, 34 hombres y 36 mujeres. El objetivo era conocer eventuales modificaciones isquémicas del segmento ST y otras alteraciones relacionadas con el esfuerzo. 17 pacientes tenían diabetes Tipo I, con edad promedio de 32,2 años, y 56 eran diabéticos Tipo II, con edad promedio de 55,4 años. En los primeros no encontramos alteraciones de la prueba de esfuerzo sugerentes de isquemia. En los diabéticos Tipo II hubo 11 casos

(21%) con pruebas de carácter isquémico, pero sin dolor. Esta diferencia podría tener relación con la mayor edad de los diabéticos Tipo II; no obstante, destacamos la importancia de la prueba de esfuerzo en diabéticos presuntamente no coronarios, porque permite revelar alteraciones isquémicas que, a pesar de ser silenciosas, obligan a controles más seguidos y a una mayor estrictez en las medidas terapéuticas.

Los médicos que atienden pacientes diabéticos deben tener presente que la enfermedad coronaria no se expresa en ellos en una forma clínica diferente a la de los no diabéticos. Por esta razón, es necesario buscar siempre con gran acuciosidad, manifestaciones más sutiles de isquemia miocárdica. Es conocido que los diabéticos con infarto pueden no presentar dolor o que éste sea menos intenso que en los no diabéticos. Frente a síntomas aparentemente no relacionados con el corazón, tales como vómitos, náuseas y dolor epigástrico, se debe agotar la investigación hasta confirmar el origen de los síntomas. Del mismo modo se procede frente a una disnea de esfuerzo desproporcionada que cede rápidamente con el reposo, o ante una arritmia ventricular severa. No se puede negar el diagnóstico cuando no está presente el síntoma más destacado que es la angina; ya que ésta es un marcador poco sensible de isquemia miocárdica.

En los diabéticos, los estudios, las indicaciones y la interpretación de los métodos diagnósticos son los mismos que se usan en cualquier otro enfermo. Es decir, electrocardiograma de reposo y esfuerzo, Holter, ecocardiograma, radioisótopos y, cuando el caso lo justifica, cineangiocoronariografía.

Como parte del tratamiento es fundamental el estricto control de la diabetes, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y proscribir el cigarrillo. Igualmente, hay que combatir el sedentarismo y la obesidad. Nosotros creemos que la rehabilitación cardíaca es una medida útil en el tratamiento de la mayoría de los pacientes coronarios, particularmente en los diabéticos.

Cuando utilizamos drogas es necesario tener presente los efectos adversos, los que son especialmente relevantes en los diabéticos. Se ha descrito que los bloqueadores beta adrenérgicos producen hipertrigliceridemia y disminución del HDL-colesterol. Asimismo, cuando se usan en altas dosis pueden abolir los síntomas adrenérgicos de la hipoglicemia. Este efecto sería menor con los betabloqueadores cardioselectivos.

Los métodos de revascularización miocárdica, sean médicos o quirúrgicos (puentes de safena o arteria mamaria, angioplastia y trombólisis), tienen las mismas indicaciones y los mismos riesgos que en los individuos no diabéticos.

Weiner (23) señala que el puente aortocoronario mejora la sobrevida de los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria de 3 vasos e isquemia miocárdica silenciosa detectada en la prueba de esfuerzo.

MIOCARDIOPATIA DIABETICA

Este cuadro fue descrito por Rubler (24) en 1972, basado en los hallazgos de autopsias de cuatro diabéticos adultos con síndrome de Kimmelstiel-Wilson e insuficiencia cardíaca congestiva; los enfermos no tenían lesión valvular, enfermedad congénita, hipertensión, alcoholismo ni enfermedad coronaria significativa. En vida presentaron cardiomegalia, galope auricular y ventricular y signos congestivos pulmonares. En el electrocardiograma había hipertrofia del ventrículo izquierdo. La autopsia confirmó la presencia de hipertrofia y fibrosis.

El concepto de miocardiopatía diabética aparece en la literatura muchos años después de conocerse la nefropatía, retinopatía y neuropatía. Sería una afección miocárdica específica que puede presentarse en ausencia de hipertensión o enfermedad coronaria arterioesclerótica extramural significativa (25).

En el estudio de Framingham se encontró que el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca era mucho mayor en los diabéticos. Tenían una probabilidad cuatro o cinco veces más alta de desarrollar insuficiencia cardíaca, aunque se excluyeran los pacientes con enfermedad coronaria y reumática. Además, este elevado riesgo persistía después de corregir los resultados, según la edad, la presión arterial, el peso y los valores de colesterol. Esta disfunción miocárdica relacionada con la diabetes, en ausencia de enfermedad coronaria y otras causas, ha llevado a ratificar el concepto de miocardiopatía diabética.

Aún se desconoce la etiología y patogenia de esta cardiopatía. Las posibles causas podrían ser anomalías metabólicas en las miofibrillas debido a la deficiencia de acción insulínica, cambios de la contractibilidad secundarios a neuropatía o una microvasculopatía similar a la que se encuentra en la retina y el riñón.

En necropsias de pacientes diabéticos se ha visto que, al menos en algunos casos, la miocardiopatía puede ser el resultado de la combinación de hipertensión arterial con el trastorno metabólico propio de la diabetes (26).

Sunni (27), en un grupo de diabéticos, estudió las características histológicas e histoquímicas de los vasos intramiocárdicos. Los resultados los comparó con los encontrados en hipertensos diabéticos y no diabéticos y en grupo control. El autor concluye que no hay lesiones específicas de la diabetes ni de la hipertensión y que la discrepancia de sus hallazgos con los de otras publicaciones se debería a la falta de controles y al uso de material de perfusión no fijado, que se utilizó en los primeros estudios.

Regan (25) aporta evidencias clínicas que apoyan la existencia de una miocardiopatía diabética al demostrar en un grupo de diabéticos sin insuficiencia cardíaca clínica, una elevación de la presión final de diástole del ventrículo izquierdo, en ausencia de otra patología. Al provocar un aumento de la post carga se producía una elevación anormal de la presión de llenado, sin aumento del volumen sistólico, como ocurre en los sujetos normales, lo que es compatible con una miocardiopatía preclínica. La biopsia de ventrículo izquierdo en dos pacientes sin descompensación ventricular, mostró un depósito intersticial de colágeno con células musculares relativamente normales, hallazgos que sugieren un proceso miocárdico no isquémico.

La función del ventrículo izquierdo se ha estudiado con ecografía en diabéticos con y sin microangiopatía, definida ésta como nefropatía con proteinuria de más de 3 g en 24 horas y retinopatía proliferativa (28, 29). Ninguno de los casos tenía angina, infarto previo, hipertensión ni alcoholismo. En todos los sujetos el electrocardiograma y la radiografía de tórax eran normales. En los pacientes con microangiopatía se comprobó un compromiso de la función ventricular, mientras que en los diabéticos no complicados la función ventricular era normal. Estos hallazgos apoyan la idea de una miocardiopatía diabética específica, relacionada más con la presencia de microangiopatía que con el trastorno metabólico. Esta asociación con el compromiso de función ventricular izquierda ayuda a comprender la alta incidencia de *shock* cardiogénico, insuficiencia cardíaca congestiva y alta mortalidad, señalada en algunas series de diabéticos con infarto del miocardio y microangiopatía. El compromiso de la función diastólica ventricular izquierda se observa también en diabéticos asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, particularmente en los complicados con severa microangiopatía. La detección de ese trastorno ventricular permite el reconocimiento preclínico del compromiso miocárdico.

Nosotros evaluamos con Eco Doppler la función diastólica del ventrículo izquierdo en 37 diabéticos, 11 casos Tipo I y 28 Tipo II, sin hipertensión ni cardiopatía. La duración de la diabetes era de 11,2 y 11,3 años, respectivamente. Los resultados se compararon con los de sujetos normales de edad semejante. En ambos grupos de diabéticos se encontraron elementos de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, con preservación de la función sistólica. En el grupo control, los resultados del Eco Doppler fueron normales (30). Consideramos que, en ausencia de manifestaciones de compromiso coronario, los hallazgos en los diabéticos podrían explicarse por un trastorno miocárdico preclínico.

Los estudios histológicos realizados en autopsias de pacientes diabéticos con miocardiopatía, demuestran zonas de fibrosis miocárdica y lisis de las células adyacentes. Además, existe engrosamiento de la membrana basal capilar, proliferación de células endoteliales y acumulación de material PAS(+), en ausencia de estrechez de los vasos intramurales. En múltiples muestras de miocardio se encuentran depósitos elevados de triglicéridos y colesterol (21).

También la experimentación animal apoya la existencia de una miocardiopatía diabética (31). Así, en perros diabéticos sin lesiones de las arterias coronarias ni hipertensión, se observa una reducción del tiempo de eyección del ventrículo izquierdo. Experiencias en perros y monos diabéticos han demostrado cambios intersticiales en el miocardio que conducen aparentemente a una disminución de la distensibilidad ("compliance") del ventrículo izquierdo. Otros trabajos realizados en ratas diabéticas revelan cambios reversibles en la función miocárdica en relación con modificaciones en la contractibilidad de las proteínas y del metabolismo del calcio.

Consideramos que el diagnóstico clínico de miocardiopatía se debe plantear en diabéticos con síntomas de insuficiencia cardíaca de predominio izquierdo, no atribuíbles a hipertensión ni a enfermedad coronaria. La exploración de estos enfermos incluye una prueba de esfuerzo y Eco Doppler. En

casos especiales y para asegurarse que no hay lesión de gruesos troncos coronarios, sería obligatorio practicar una coronariografía. Le asignamos gran valor al Eco Doppler, pues confirma anormalidades de la función diastólica del ventrículo izquierdo, que son más frecuentes y, sobre todo, más precoces que las alteraciones de la función sistólica. En los diabéticos es frecuente encontrar trastornos electrocardiográficos, los que en muchos casos se explican por hipertensión o enfermedad coronaria asociada. En otros, se observan anomalías difusas e inexplicables de la onda T, que pueden estar relacionadas con una miocardiopatía.

Una forma particular de miocardiopatía diabética es la observada en hijos de madre diabética, la que puede presentarse en dos formas clínicas diferentes. En algunos niños hay hipertrofia e hiperplasia difusa de las células miocárdicas, las que provocan un cuadro clínico cuyos síntomas y signos reversibles son similares a los de las miocardiopatías congestivas. En otros casos, los signos son indistinguibles de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. La evolución espontánea de esta forma hipertrófica es la regresión gradual en un plazo de 1 a 12 meses (32).

Sin duda se requiere de mayores investigaciones para comprender la patogenia, el tratamiento y la eventual prevención de la miocardiopatía diabética.

El rol que tiene entre los pacientes diabéticos el compromiso del músculo cardíaco en la morbilidad y mortalidad, es desconocido. Se puede suponer que la miocardiopatía diabética puede ser un factor importante en el desarrollo de la patogenia de la insuficiencia cardíaca, tanto en episodios agudos (infarto del miocardio), como en falla de bomba cardíaca desarrollada lentamente (33).

NEUROPATIA AUTONOMICA CARDIOVASCULAR

La neuropatía autonómica cardiovascular tiene diversas manifestaciones clínicas, entre ellas, la hipotensión postural y la taquicardia de reposo. Este síndrome de denervación cardíaca puede explicar el infarto cardíaco indoloro y algunos casos de muerte súbita. Todos estos cuadros presentan una elevada morbilidad y son causa importante de mortalidad.

Clarke y Ewing (6) han hecho extensas investigaciones sobre el tema y han establecido sus bases patogénicas, demostrando que en la función refleja cardiovascular el parasimpático se compromete más precozmente que el simpático e incluso el primero puede estar dañado en pacientes asintomáticos. También observaron que la secuencia y severidad relativa del daño cardíaco, vagal y simpático tienen efectos en la frecuencia cardíaca de reposo. La variabilidad del compromiso neurológico explica las distintas anormalidades observadas en diferentes individuos y también en un mismo sujeto, a través del tiempo.

Hipotensión postural. El cuadro clínico más frecuente de la neuropatía autonómica cardiovascular es la hipotensión postural (ortostatismo), la que se debe sospechar en todo diabético que presenta mareos o estados lipotímicos con los cambios rápidos de posición. En muchos casos su intensidad es de tal magnitud que les imposibilita una vida normal. El diagnóstico se confirma fácilmente determinando los cambios de presión arterial que se presentan al pasar de la posición acostada a la de pie, como veremos más adelante.

En general, el tratamiento da escasos resultados. Debe instruirse al paciente para que haga los cambios de posición con mucha lentitud, especialmente al levantarse de la cama en la mañana. También suele ser de alguna utilidad consumir dietas ricas en sal (salvo contraindicaciones) y usar medias o vendas elásticas en las piernas. En casos extremos, se utiliza la 9-alfa-fluorhidro-cortisona (0,1-0,4 mg/día), que eleva el volumen plasmático y posiblemente el tono vascular. De acuerdo a nuestra experiencia, los resultados son pobres y está contraindicada si existe disfunción ventricular o síndrome nefrótico, además de su elevado costo.

Recientemente se ha utilizado el Midodrine, un nuevo fármaco alfa agonista selectivo que, administrado en dosis diaria de 5 a 10 mg por vía oral, muestra promisorios resultados en diabéticos con ortostatismo severo (34).

Taquicardia de reposo. La frecuencia cardíaca de reposo en el corazón normal representa un balance entre el control cardíaco intrínseco, autonómico (parasimpático y simpático) y hormonal extrínsecos. El sistema extrínseco predomina sobre el primero, lo que se hace evidente mediante el bloqueo autonómico con atropina o propranolol y en el transplante cardíaco, en que la frecuencia cardíaca aumenta a 85-100 pulsaciones por minuto, cifras superiores a las del corazón normalmente inervado.

En los diabéticos con neuropatía autonómica severa, sólo se produce una pequeña caída de la frecuencia cardíaca al administrar propranolol y un leve aumento al emplear atropina. En corazones de diabéticos totalmente denervados, la frecuencia cardíaca de reposo permanece fija, no responde al propranolol o atropina y se mantiene en niveles similares al ritmo intrínseco de los sujetos normales.

La taquicardia fija de reposo de estos diabéticos, en general, no excede de 100 pulsaciones por minuto, aunque excepcionalmente puede llegar a 120. Esta alteración se debe inicialmente a un daño del parasimpático, el que se compromete antes que el simpático. En investigaciones que correlacionan la frecuencia cardíaca de reposo con pruebas cardiovasculares de función autonómica, se ha demostrado que los pacientes con alteración parasimpática exclusiva tienen constantemente las taquicardias más altas. En etapas más avanzadas, cuando se agrega el daño simpático, la frecuencia cardíaca es menos elevada, pero superior a la de los diabéticos con función autonómica normal.

Es preciso destacar que el hallazgo de una frecuencia cardíaca de reposo elevada no es en sí misma un signo absoluto de neuropatía autonómica, por lo que se deben descartar otras causas más comunes de taquicardia, como la infección, la insuficiencia cardíaca, el hipertiroidismo, etc. En pacientes con neuropatía autonómica y reflejos circulatorios anormales, el tratamiento insulínico puede producir un descenso de la presión arterial y taquicardia refleja.

El corazón denervado responde al ejercicio con un pequeño aumento de la frecuencia cardíaca, que depende probablemente de las catecolaminas y de otros factores humorales extrínsecos. Este trastorno provoca intolerancia al ejercicio en los diabéticos con neuropatía cardíaca, la que debe ser considerada en los programas de actividad física.

METODOS DE ESTUDIO DE LA NEUROPATIA DIABETICA CARDIOVASCULAR

Clásicamente se emplean cinco pruebas para evaluar el compromiso autonómico cardíaco, las que fueron estandarizadas por Ewing (35), quien las separó en las que estudian fundamentalmente la inervación simpática y las que determinan el compromiso parasimpático.

Pruebas de evaluación de la función simpática

Hipotensión postural (ortostatismo). Su estudio evalúa las alteraciones simpáticas de los barorreceptores del arco reflejo y la falta de secreción de norepinefrina en respuesta a los cambios de posición. A pesar de que no hay consenso, se considera hipotensión postural a la caída de la presión arterial sistólica > 30 mm Hg y diastólica > 10 mm Hg, medida a los 2 minutos de cambiar rápidamente de la posición de decúbito a la de pie.

Respuesta de la presión arterial al ejercicio isométrico. Es otra prueba sencilla para evaluar las fibras simpáticas. Se determina la magnitud de la elevación de la presión arterial que se produce al realizar un esfuerzo manual moderado, venciendo una resistencia durante dos minutos. Para este fin, con la mano contralateral, se hace comprimir el manguito inflado de un manómetro de presión arterial. Un aumento de la presión diastólica > 16 mm Hg es normal, entre 11 y 15 mm es límite y < 10 mm es anormal. En la neuropatía autonómica existe una mínima elevación de la presión diastólica.

Pruebas de evaluación de la función parasimpática

Taquicardia de reposo. Esta alteración se debe a la disminución del tono vascular parasimpático y se manifiesta como una taquicardia fija de reposo, de 90 a 100 pulsaciones por minuto. En las distintas posiciones, acostado, sentado y de pie, estos pacientes tienen una frecuencia 10% mayor que los normales.

Maniobra de Valsalva. Normalmente durante esta maniobra se produce taquicardia seguida de bradicardia; en el diabético con neuropatía no se observa esta variación. Existen más de 20 modalidades de esta técnica y, por esta razón, es preciso estandarizarla. El individuo no requiere reposo previo; sopla por una pieza bucal conectada a un manómetro mantenido a 40 mm Hg durante 15 segundos bajo monitoreo electrocardiográfico. Se calcula un índice, dividiendo el intervalo R-R más largo post prueba, por el intervalo R-R más corto durante la maniobra. El índice normal es > 1,21, límite 1,11-1,20 y anormal < 1,10.

Variación R-R con la respiración. La taquicardia que se produce con la inspiración profunda, depende de la indemnidad del parasimpático. Los diabéticos con neuropatía presentan una menor respuesta a este estímulo. Al paciente conectado al electrocardiógrafo se le hace respirar en forma profunda, a razón de 6 veces por minuto. La frecuencia cardíaca se determina midiendo los intervalos R-R en la inspiración profunda y durante la espiración; la diferencia de la frecuencia máxima en inspiración y la mínima en espiración, debe ser superior a 10.

Las pruebas señaladas han permitido detectar la presencia de neuropatía autonómica subclínica, años antes del comienzo de la sintomatología. Además, estos exámenes ayudan a confirmar los síntomas de neuropatía autonómica, los que a menudo son vagos e inespecíficos y pueden ser de utilidad como indicador pronóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Abott RD: Incidence and prognosis of unrecognized myocardial ischemia: an update of the Framingham Study. N Engl J Med 1984; 311: 1144-7.
2. Pirart J: Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care 1978; 1: 168-88
3. Vigorita VJ, Moore J, Hutchins GM: Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus on adult onset. Am J Cardiol 1980; 46: 535-42
4. Lemp GF, Zvaag RV, Hughes JP. y cols: Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. Am J Cardiol 1987; 60: 1015-9
5. Stephen M, Ellen M, Okan B, Takashi M: Capillary microaneurysm in the human diabetic heart. N Engl J Med 1980; 302: 384-8
6. Clarke BF, Ewing DJ: Cardiovascular reflex tests in the natural history of diabetic autonomic neuropathy. NY State J Med 1982; 82: 903-7
7. Acharya D, Shekhar Y, Aggarwal A, Anand I: Lack of pain during myocardial infarction in diabetics is autonomic dysfunction responsible? Am J Cardiol 1991; 68: 793-6
8. Gwilt DJ, Petri M, Lewis PW. y cols: Myocardial infarct size and mortality in diabetic patients. Br Heart J 1985; 54: 466-72
9. Bradley RF, Schonfeld A: Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction. Geriatrics 1962; 17: 322-6
10. Cohn PF: Total ischemic burden: definition, mechanism and therapeutic. Am J Med 1986; 81 [Suppl 4A]: 2-6
11. Bradley G, Sherman T: Asymptomatic myocardial ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty and importance of prior Q-wave infarction and diabetes mellitus. Am J Cardiol 1991; 68: 735-9
12. Sharma B, Asinger R, Francis GS. y cols: Demonstration of exercise induced painless myocardial ischemia in survivors of out of hospital ventricular fibrillation. Am J Cardiol 1987; 59: 740-5
13. Faerman I, Faccio E, Milei J: Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: Histologic evidence of their relationship. Diabetes 1977; 26: 1147-58
14. Abenavoli T, Rubler S, Fisher VJ. y cols: Exercise testing with myocardial scintigraphy in asymptomatic diabetic. Circulation 1981; 63: 54-9
15. Nesto RW, Phillips RT, Kett KG. y cols: Angina and exertional-myocardial ischemia in diabetic and non diabetic patients: Assessments by exercise thallium scintigraphy. Ann Int Med 1988; 108: 170-5
16. Nesto RW, Phillips RT: Asymptomatic myocardial-ischemia in diabetic patients. Am J Med 1986; 80: 40-7
17. Jounis LT, Byers S, Shaw L. y cols: Prognostic importance of silent myocardial ischemia detected by intravenous dipyridamol-thallium myocardial imaging in asymptomatic patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1635-41
18. Hecht HS, Shaw RE, Bruce T, Myler RK: Silent ischemia: Evaluation by exercise and redistribution tomographic thallium-201 myocardial imaging. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 895-900
19. Hume L, Oakley G, Boulton J: Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiography study in middle-aged diabetic men. Diabetes Care 1986; 9: 384-7
20. Armstrong WF, Jordan JW, Morris SN, McHenry PL: Prevalence and magnitude of ST segment and T wave abnormalities in normal men during continuous ambulatory electrocardiography. Am J Cardiol 1982; 49: 1638-42
21. Margonato A, Gerundini P, Vicedomini G. y cols: Abnormal cardiovascular response to exercise in young asymptomatic diabetic patients with retinopathy. Am Heart J 1986; 112: 554-60
22. López L, Del Río R, Miquel C. y cols: Hallazgos en la prueba de esfuerzo en diabéticos presuntamente no coronarios. Bol Cardiol 1988; 8 [Abst.]: 101
23. Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L. y cols: Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with diabetes mellitus: A report from the coronary artery surgery study (CASS) registry. Am J Cardiol 1991; 68: 729-34
24. Rubler S, Dlugash J, Yucogl YZ. y cols: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol 1972; 30: 595-602
25. Regan TJ. Cardiac decompensation in diabetes mellitus. Cardiovasc Rev Rep 1985; 6: 1117-1125.
26. Factor S, Minase T, Sonnenblick E: Clinical and morphological features of human hypertensive diabetic cardiomyopathy. Am Heart J 1980; 99: 446-9
27. Sunni S, Bishop SP, Kent SP, Geer JC: Diabetic cardiomyopathy. Arch Patol Lab Med 1986; 110: 375-81
28. Mildenberger RR, Schlomo B, Druck MN. y cols:

Clinically unrecognized ventricular disfunction in young diabetic patients. J Am Coll Cardiol 1984; 4: 234-41
29. Seneviratne BJ: Diabetic cardiomyopathy: The preclinical phase. Br Med J 1977; 1: 1444-51
30. Pinto M, Del Río R, Philippi O. y cols: Disfunción diastólica de ventrículo izquierdo en diabéticos sin cardiopatía. Bol Cardiol 1988; 7 [Abst.]: 101
31. Fein FS, Sonnenblick EH: Diabetic cardiomyopathy. Prog Cardiovasc Dis 1985; 27: 255-70
32. Gutgesell H, Speer M, Rosenberg H: Characterization of the cardiomyopathy in infants with diabetic mothers. Circulation 1980; 51: 441-7
33. Uusitupa MIJ, Mustonen JN, Airaksinen KEJ: Diabetic heart muscle disease. Ann Med [Finland] 1990; 22: 377-86
34. Gilden JL, Casia C, Rivenes S, Singh S: Midodrine therapy for orthostatic hypotension in diabetic patients with autonomic dysfunction. Diabetes 1991; 40 [Suppl 1]: 329A [Abstr]
35. Ewing DJ: Cardiovascular reflexes in autonomic neuropathy. Clin Mol Med 1978; 55: 321-7

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO Servicio de Biblioteca FACULTAD DE MEDICINA

22 PATOLOGIA OCULAR DEL DIABETICO

Dr. JUAN VERDAGUER T.

La diabetes es una de las causas más importantes de ceguera adquirida en muchos países del mundo, incluido el nuestro.

La retinopatía diabética, una complicación tardía de la diabetes mellitus, es la lesión ocular más importante del diabético; sin embargo, esta enfermedad puede ocasionar otras alteraciones oculares, principalmente a nivel del cristalino y de los nervios oculomotores.

CAMBIOS EN LA REFRACCION

Las variaciones bruscas e importantes de la glicemia producen cambios, también bruscos, de la refracción. Cuando un diabético con glicemia elevada es sometido a tratamiento, se genera una hipermetropía alta y transitoria que hace imposible la lectura; por el contrario, cuando la diabetes se descompensa, aparece una miopía que limita en forma importante la visión para lejos.

Estos cambios de la refracción se deben a modificaciones en la hidratación del cristalino inducidas por variaciones súbitas de la presión osmótica de los líquidos que bañan el cristalino. Si la presión osmótica del acuoso aumenta (hiperglicemia), el cristalino se deshidrata, con lo que se eleva su índice de refracción y aumenta el poder dióptrico, generándose una miopía. Lo contrario sucede cuando baja la osmolaridad del acuoso (hipoglicemia).

CATARATA DIABETICA

En el diabético se deben distinguir dos tipos de catarata: la catarata diabética propiamente tal, que suele observarse en individuos jóvenes con mal control metabólico por períodos prolongados, y la catarata senil, que se presenta con frecuencia en el paciente diabético.

La catarata diabética verdadera es rara de observar. Inicialmente aparecen opacidades subcapsulares anteriores y posteriores en forma de copos blanquecinos, pero en ocasiones existe un progreso muy rápido a la opacificación total del cristalino, con aspecto blanco lechoso de las pupilas y una visión reducida sólo a percepción de luz en ambos ojos. Un joven enfermo nuestro, impulsado por razones de índole sentimental, decide abandonar su tratamiento insulínico; al cabo de 3 meses, con glicemias que bordean los 400 mg/dl, pierde totalmente la visión de ambos ojos, encontrándose al examen una catarata madura bilateral. El joven fue operado con éxito, recuperando totalmente la visión y el deseo de vivir. En concordancia con lo esperado, el examen de fondo de ojo no demostró retinopatía diabética, complicación que sólo se observa en pacientes de muchos años de evolución.

La alta concentración de glucosa en el humor acuoso es factor determinante en la patogenia de la catarata. La glucosa normalmente penetra al cristalino y es el principal sustrato que utiliza para la producción de energía; se metaboliza hasta ácido pirúvico y luego láctico, el que regresa al acuoso. El exceso de glucosa en el acuoso, sin embargo, satura la capacidad de estos sistemas enzimáticos y es derivada hacia la vía del sorbitol, mediante la enzima aldosa-reductasa. El sorbitol, que es insoluble, da lugar a una hiperosmolaridad, con sobrehidratación y aumento de volumen de las fibras cristalinianas, provocando trastornos en su membrana celular y composición hidroelectrolítica, lo que altera aún más el delicado equilibrio necesario para mantener la transparencia de la fibra.

La catarata senil se presenta con mayor frecuencia en los diabéticos que en la población general (1) y su edad de aparición es más baja. El riesgo de catarata es 2 a 4 veces mayor en diabéticos que en no diabéticos. La duración de la diabetes y la edad del sujeto son factores importantes en el desarrollo de la catarata, así como el control descuidado de la glicemia. Morfológicamente la catarata diabética no tiene características especiales y es indistinguible de la variedad senil. Sin embargo, el análisis bioquímico de la catarata diabética revela la existencia de glucosa, sorbitol y fructosa, a diferencia de la catarata senil que no contiene sorbitol. Nuestros conceptos sobre el tratamiento quirúrgico de la

catarata senil en el diabético han cambiado radicalmente en los últimos años. Es evidente que la función visual es muy superior con un lente intraocular en relación a la corrección con lente de afaquia. La experiencia acumulada hasta ahora ha demostrado que los lentes intraoculares se pueden usar sin problema alguno en pacientes sin retinopatía o con daño basal mínimo y en sujetos ya tratados con éxito mediante la fotocoagulación. En los individuos con retinopatía diabética proliferativa es preferible realizar fotocoagulación con láser en forma previa a la cirugía, si la transparencia del cristalino lo permite. En presencia de una retinopatía proliferativa florida intratable, no pueden utilizarse lentes intraoculares, por lo que se debe recurrir a una extracción extracapsular simple. La rubeosis del iris constituye una contraindicación absoluta para la colocación de un lente intraocular.

Un problema especial presentan los pacientes con edema de la mácula. Es muy probable que el edema macular se agrave con la extracción del cristalino, en especial si se realiza en forma intracapsular, variedad quirúrgica utilizada anteriormente. Estos pacientes deben ser intervenidos con la técnica extracapsular, con o sin lente intraocular, advirtiéndoles el alto riesgo de empeorar el edema macular.

Es posible realizar fotocoagulación en pacientes con lentes intraoculares, pero ocasionalmente hay dificultades debido a opacidades de la cápsula posterior o mala midriasis.

RETINOPATIA DIABETICA

La retinopatía diabética era una enfermedad poco frecuente a principio de siglo. Sin embargo, con el descubrimiento de la insulina, las drogas orales y otros avances en el manejo de los diabéticos, la vida media de estos pacientes se prolongó considerablemente y con ello, aumentó la incidencia de retinopatía diabética y sus complicaciones.

Hasta hace algún tiempo, la misión del oftalmólogo se limitaba al diagnóstico y a la contemplación del estado de la retina. No obstante, en los últimos años la situación ha variado y ahora se dispone de terapéuticas eficaces, como la fotocoagulación y la vitrectomía, que son capaces de frenar la progresión del proceso si se emplean oportunamente. De allí la importancia del control oftalmológico periódico en la prevención de la ceguera diabética, el que debería ser realizado por el diabetólogo entrenado en fondoscopia, quien referirá al paciente al oftalmólogo, tan pronto aparezca cualquier tipo de lesión retinal (2).

Patogenia

La etiología y patogenia de la retinopatía diabética aún no son comprendidas en su totalidad.

Desde el punto de vista patogénico, se han invocado diversas alteraciones metabólicas y estructurales. Entre las anomalías estructurales observadas en la retina diabética destacan el aumento progresivo de la membrana basal endotelial y la pérdida de los pericitos de los capilares retinales. Normalmente existe igual número de células endoteliales y pericitos. Estos últimos contienen aldosa-reductasa y utilizan la vía del sorbitol. La hiperglicemia mantenida por períodos prolongados provoca la pérdida selectiva de pericitos, con conservación de las células endoteliales, lo que puede contribuir a la hiperpermeabilidad que presentan estos capilares. Asimismo, la presencia de microaneurismas retinales puede correlacionarse directamente con la desaparición de los pericitos, ya que el debilitamiento de la pared capilar crea puntos de menor resistencia que son el origen de estas eventraciones saculares.

El estudio de la diabetes experimental en el perro ha contribuido de modo importante a la comprensión de la patogenia de la retinopatía. A diferencia de otros animales, el perro diabético desarrolla una retinopatía basal preproliferante muy similar a la humana. Al cabo de algunos años, en el perro diabético se observa una retinopatía que se caracteriza por microaneurismas, pérdida de pericitos, hemorragias y áreas de mala perfusión retinal. Estos experimentos demuestran que la deficiencia de insulina por sí misma es capaz de inducir retinopatía en ausencia de factores hereditarios (3).

La experimentación animal ha demostrado que la retinopatía es previsible si el control de la hiperglicemia es adecuado y se inicia precozmente. Los perros diabéticos tratados con insulina en forma deliberadamente insuficiente, presentan al cabo de cinco años alteraciones retinales significativas, a diferencia de los perros tratados en forma estricta con dos dosis diarias de insulina y buen control metabólico. Además, los animales mal controlados presentaron nefropatía diabética. Los perros tratados inicialmente en forma deficiente y posteriormente sometidos a control estricto, desarrollaron siempre una retinopatía importante. Queda así claro

tratamiento, pero no demostraban que la enfermedad microvascular se debía a la hiperglicemia misma, ya que el trastorno metabólico en el diabético no se restringe a los carbohidratos, sino que también involucra a los lípidos, proteínas y iones inorgánicos. Sin embargo, la importancia de la hiperglicemia per se ha sido confirmada recientemente en los perros galactosémicos, quienes desarrollan una retinopatía de tipo diabético, pero sin nefropatía, al cabo de tres o más años de una dieta rica en galactosa (4).

A diferencia de los diabéticos humanos o caninos, los perros galactosémicos no muestran alteraciones de la glicemia ni de los lípidos o proteínas sanguíneas, y la concentración de insulina sérica es normal. La evidencia parece demostrar que el aumento de la glicemia es suficiente para provocar la aparición de retinopatía al cabo de algunos años.

Aún no se ha aclarado el mecanismo por el cual la hiperglicemia provoca la retinopatía, como tampoco se ha demostrado la capacidad de los inhibidores de la aldosa-reductasa para evitar su desarrollo.

En último término, las alteraciones fisiopatológicas de la retinopatía diabética se reducen a dos: permeabilidad vascular alterada e hipoxia retinal.

Los capilares retinales son particularmente herméticos y las uniones entre las células endoteliales son fuertes y estrechas. Estas uniones hacen imposible el paso de macromoléculas (proteínas y lípidos) desde el interior del vaso al parénquima retinal. En la microangiopatía diabética, la ruptura de estas barreras permite el paso de lipoproteínas que se depositan en la retina. El edema retinal es causado por el efecto oncótico de las macromoléculas.

Existe abundante evidencia clínica y experimental para postular que la retina hipóxica produce un "factor vasoproliferativo" difusible que es capaz de provocar neovascularización (5). En ojos con neovascularización retinal a menudo se encuentran grandes zonas de mala perfusión retinal. Los brotes endoteliales de neoformación crecen intrarretinalmente, pero pueden perforar la limitante interna de la retina e invadir el vítreo. Este factor vaso proliferativo difusible también sería responsable de la aparición de vasos de neoformación en el iris (rubeosis iridis), que dan lugar al glaucoma neovascular.

Riesgo de retinopatía diabética

Antigüedad de la diabetes. La prevalencia y severidad de la retinopatía diabética aumentan con la antigüedad de la enfermedad.

Franck y cols. no encontraron retinopatía en diabéticos insulinodependientes con menos de cinco años de evolución; en cambio, se presentó en el 71% de los individuos que tenían más de diez años de diabetes (6). En pacientes con más de 30 años de enfermedad la retinopatía alcanza al 90%, y en el 30% de ellos es de tipo proliferativo. En diabéticos no insulinodependientes, la edad de comienzo de la diabetes es difícil de precisar y no se puede establecer una cronología de la retinopatía. Aún más, ocasionalmente se descubre una retinopatía diabética en pacientes que ignoraban su enfermedad metabólica.

Aunque la antigüedad de la diabetes aumenta claramente el riesgo de retinopatía, debe hacerse una salvedad con los niños diabéticos, quienes rara vez la presentan aunque se trate de una diabetes precoz de larga duración. En cambio, el riesgo se torna considerable después de la pubertad.

Control metabólico. La relación entre el grado de control metabólico de la diabetes y la incidencia y severidad de la retinopatía ha sido materia de controversia. La mayoría de los estudios demuestra una retinopatía más severa en los individuos con mal control de sus glicemias. La información disponible sugiere enfáticamente que la hiperglicemia desempeña un papel gravitante en el desarrollo y control de la retinopatía. El hecho que una diabetes secundaria a pancreatitis (7) o hemocromatosis (8) pueda producir una retinopatía diabética indica que ésta es consecuencia de la hiperglicemia; la evidencia experimental también apoya este postulado. Por otra parte, el Wisconsin Epidemiologic Study (9) demostró en forma fehaciente que los pacientes con control metabólico deficiente y con niveles más altos de hemoglobina glicosilada tienen mayor riesgo de desarrollar retinopatía o presentan formas más severas.

Los métodos nuevos y más eficaces de administración de insulina, han permitido perfeccionar, a límites no conocidos antes, el control metabólico. Con el empleo de equipos de infusión subcutánea de insulina es posible reducir los valores de hemoglobina glicosilada en 1, 5 a 2%, en comparación con el tratamiento convencional de dos inyecciones diarias de insulina. No obstante, algunos estudios clínicos han demostrado un empeoramiento de la retinopatía en los grupos con control optimizado. El grupo de Oslo incluso demostró una correlación entre la incidencia de manchas algodonosas, el descenso de la hemoglobina glicosilada y la frecuencia de crisis hipoglicé-

micas (10). Sin embargo, las conclusiones de estas investigaciones son limitadas. Actualmente se están realizando estudios sobre la utilidad de los tratamientos intensificados en sujetos sin retinopatía, en comparación con la terapia convencional. Sólo al término de estos trabajos cooperativos sabremos si la retinopatía se puede prevenir con un control optimizado de la diabetes iniciado precozmente.

Hipertensión arterial. Proteinuria. La correlación entre la severidad de la retinopatía y la hipertensión arterial ha sido demostrada en numerosos estudios. Igualmente, la gravedad de la retinopatía y la existencia de edema de la mácula se relacionan muy significativamente con la proteinuria (9).

Embarazo. Repetidas observaciones indican que el embarazo afecta adversamente la evolución de la retinopatía. No obstante, si una mujer inicia el embarazo sin retinopatía sus probabilidades de desarrollarla son bajas y si ello sucede, se limita a la aparición de algunos microaneurismas. En cambio, cuando existe retinopatía previa, puede empeorar e incluso hacerse proliferante; más aún, aquéllas que inician la gestación con una forma proliferante presentan un alto riesgo de hacer complicaciones más graves. Sin embargo, las mujeres con retinopatía avanzada suelen ser infértiles, debido a la coexistencia de daños orgánicos múltiples.

Afortunadamente la retinopatía diabética de la embarazada responde al tratamiento con fotocoagulación. Nuestra práctica consiste en efectuar panfotocoagulación con láser al comprobar el más mínimo brote de neovascularización, tratamiento en general suficiente para controlar la progresión de la retinopatía. Toda diabética embarazada debe controlar su fondo de ojo cada tres meses.

Las diabéticas embarazadas habitualmente se someten a un estricto control metabólico, lo que disminuye la mortalidad y morbilidad perinatal. No obstante, este control metabólico optimizado no detiene la progresión de la retinopatía; aún más, se ha demostrado que la introducción brusca de un estricto control en pacientes previamente descompensadas, acelera el desarrollo de la retinopatía.

Cuadro clínico

Desde un punto de vista clínico es conveniente diferenciar tres tipos de retinopatía: basal, preproliferante y proliferante.

Retinopatía diabética basal. Los microaneurismas son el primer trastorno demostrable en la retinopatía diabética. A la oftalmoscopia aparecen como puntos rojos bien definidos. La fluoresceinografía retinal permite identificarlos y diferenciarlos de las pequeñas hemorragias; el microaneurisma cuyo lumen no está bloqueado por fibrina y hematíes, se llena con el colorante (Figura 1). La angiografía habitualmente muestra mayor número de microaneurismas que los observados al oftalmoscopio.

Como se ha señalado, la integridad de la barrera endotelial está dañada en el capilar diabético y en el

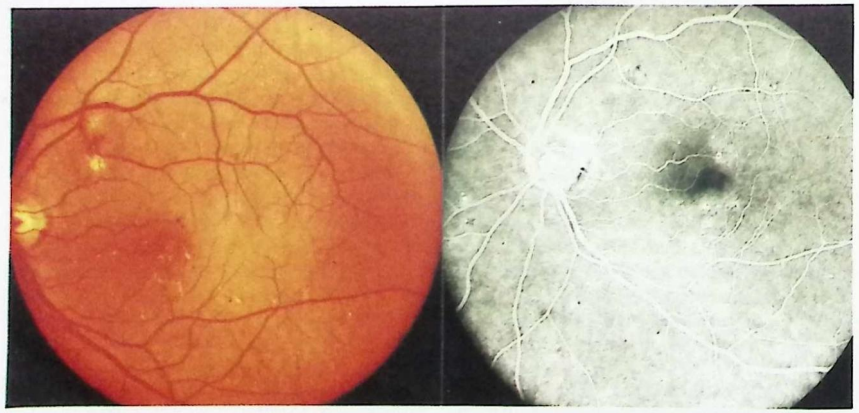
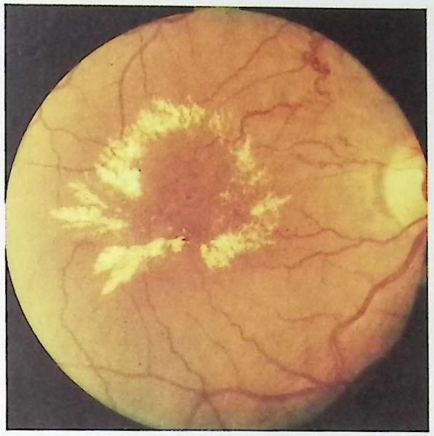


Figura 1. Retinopatía diabética no proliferante (basal). Se observan algunos microaneurismas y finos depósitos lipídicos puntiformes (exudados céreos). La angiografía demuestra microaneurismas de los capilares retinales (lesiones puntiformes de color blanco).



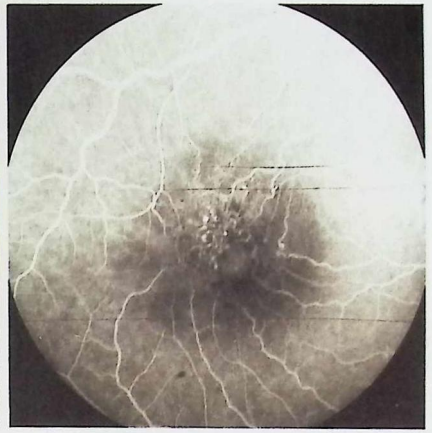
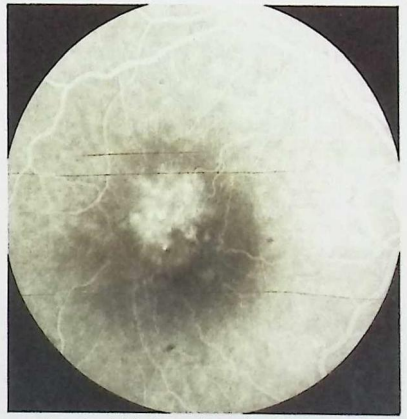


Figura 2. Retinopatía diabética no proliferante (basal). depósitos lipídicos o céreos se disponen en forma de un anillo (anillo circinado). En el centro del anillo se observa un foco de microangiopatía, con dilataciones saculares de los capilares retinales (microaneurismas). La angiografía demuestra el llenado de los microaneurismas en una etapa precoz y la anormal extravasación de colorante en la fase tardía (foto inferior).



mismo aneurisma, permitiendo la extravasación de complejos lipoproteicos que aparecen a la oftalmoscopia como depósitos profundos de color amarillo y bordes nítidos, denominados manchas céreas o lipídicas (Figura 2). A menudo estos lípidos se disponen en forma de anillo o corona, en cuyo centro se observa un nido de microaneurismas y telangectasias a partir de los cuales se ha generado la extravasación de lípidos. Estos complejos se denominan anillos circinados.

La incompetencia endotelial y la ruptura de microaneurismas provocan hemorragias retinales. Si éstas son profundas en la retina, su forma es redonda u ovalada; es fusada (hemorragia en llama de bujía) cuando se localizan en la capa de fibras nerviosas. Un predominio de este último tipo de hemorragias debe hacer pensar en la posibilidad de una hipertensión arterial agregada. En los casos en que la retinopatía es basal y no compromete la mácula, su curso es asintomático y no afecta la visión; esta forma no requiere otras medidas terapeúticas que las generales en todo diabético. En cambio, el edema macular puede afectar seriamente la visión central e impedir la lectura. Esta complicación se observa como un engrosamiento de la retina macular o como una figura compuesta de pequeñas cavidades quísticas redondeadas (edema macular cistoide); la angiografía es la manera más efectiva de estudiarla. La pared endotelial normal es impermeable a la molécula fluorescente, de manera que no se observa fluorescencia fuera de los vasos; en cambio, en el diabético con edema macular la fluoresceína filtra y se acumula en el parénquima retinal. En ciertos sujetos la difusión se origina en sitios bien definidos; en otros, todos los capilares perifoveales filtran en forma difusa.

En algunos enfermos con retinopatía diabética basal que presentan un anillo lipídico circinado perimacular, una parte de éste puede comprometer la mácula.

Retinopatía diabética preproliferante. Este cuadro es considerado como un tipo severo de retino-

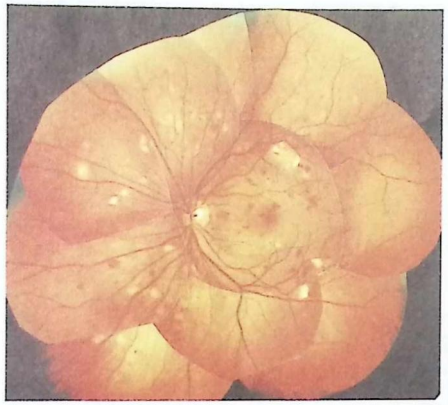


Figura 3. Retinopatía diabética no proliferante. Se observan hemorragias retinales profundas, redondeadas y abundantes manchas algodonosas, indicativas de isquemia retinal.

patía basal y/o como un estado intermedio entre la forma basal y proliferante. Esta retinopatía se caracteriza por la aparición de signos de isquemia retinal, con la presencia inconstante de manchas algodonosas, alteraciones de la configuración de las venas retinales y anomalías microvasculares intrarretinales; la mala perfusión capilar en el angiograma es la condición fundamental para establecer el diagnóstico.

Las manchas algodonosas son causadas por la obstrucción de las arteriolas retinales terminales y la detención del flujo axoplásmico en el área sin perfusión capilar. Su aspecto es el de manchas blanquecinas superficiales de bordes indefinidos, situadas en la capa de fibras nerviosas por delante de los vasos. En los casos típicos, se distribuyen en semicírculo en torno a la papila, dejando libre el sector temporal a la mácula (Figura 3).



Figura 4. Angiografía panorámica en retinopatía diabética no proliferante. En la periferia inferonasal se observan áreas extensas de no perfusión de la red capilar (espacios oscuros). Alto riesgo de progresión a retinopatía proliferante.

Para un diagnóstico correcto de retinopatía diabética preproliferativa es indispensable practicar una angiografía panorámica, es decir, no limitarse a la visión del polo posterior, sino recorrer el fondo hasta la medioperiférica. En estos casos se demuestran extensas áreas de mala perfusión capilar; el llene de arteriolas y vénulas es normal, pero el territorio capilar está excluido, revelándose como zonas de hipofluorescencia enmarcadas por los vasos de mayor tamaño. Esta situación se debe a la no perfusión de la red capilar (Figura 4).

Nuestro grupo practicó un estudio en 80 ojos de 50 diabéticos con mala perfusión significativa a la angiografía panorámica (12). En el 49% de ellos se observó el típico semicírculo de manchas algodonosas, en el 37% sólo se apreció una que otra mancha solitaria y en el 14% de los casos ellas estaban ausentes. Con estos hallazgos se debe concluir que el diagnóstico de retinopatía preproliferativa, con toda su trascendencia pronóstica y terapéutica, no siempre se puede hacer con el examen oftalmoscópico. En nuestra casuística, los pacientes con mala perfusión tienen una diabetes de duración promedio de 12 años. Basándonos en estos estudios, recomendamos una angiografía panorámica en todo diabético que se aproxima a los 10 años de enfermedad, aunque el fondo de ojo muestre alteraciones mínimas.

El 20% de los pacientes con retinopatía preproliferativa analizados por nosotros mostró pequeños brotes rojizos en el reborde de la pupila. Estos nódulos rojizos traducen neovascularización incipiente del iris y anuncian una eventual aparición de neovascularización retinal, lo que constituye un valioso signo diagnóstico.

En la forma preproliferante no es infrecuente encontrar alteraciones venosas, tales como dilatación difusa, en rosario y deformaciones en omega.

La mala perfusión retinal es la antesala para la vasoproliferación retinal, la que es confirmada en estudios de seguimiento (Figura 5). Por otra parte, algunos enfermos con retinopatía preproliferante en un ojo, presentan una forma proliferante en el otro.

Retinopatía diabética proliferante. Es el tipo más grave de retinopatía. Si bien la forma basal puede provocar importante reducción de la visión central, el

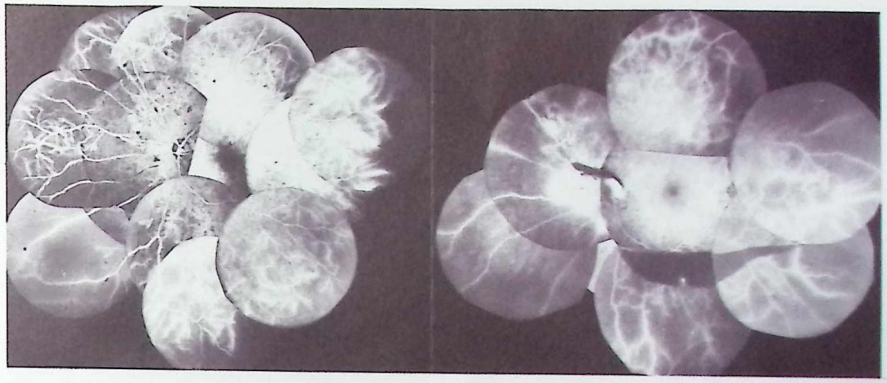


Figura 5. Mala perfusión capilar y progresión de la retinopatía. En la foto de la izquierda, retinopatía diabética no proliferante con extensas áreas de cierre capilar, especialmente a nasal de la papila. A la derecha, angiografía panorámica 1 año después. Hay un gran foco de hiperfluorescencia en relación con la papila, que corresponde a neovascularización. La mancha negra en forma de canoa corresponde a hemorragia pre-retinal.

paciente siempre es capaz de realizar una vida activa con algunas limitaciones. En cambio, en la proliferante el resultado puede ser la ceguera total.

Como se ha enfatizado anteriormente, si las áreas de hipoxia retinal son severas, la retina responde con neovascularización, inicialmente intrarretinal. Los vasos de neoformación perforan la limitante interna retinal y proliferan en la superficie retinal o invaden el vítreo, observándose un ramillete u ovillo de vasos finísimos. Estos vasos, si bien contienen células endoteliales y pericitos, son más frágiles, sangran fácilmente y son absolutamente permeables a la fluoresceína, por lo que se identifican fácilmente en el angiograma, aún en etapas iniciales (Figura 6 y 7).

Los vasos de neoformación pueden aparecer lejos de la papila, generalmente en relación con las arcadas vasculares temporales o en la papila misma. Si el gel vítreo está desprendido en su parte posterior, hecho que se observa especialmente en personas de edad, los vasos de neoformación no tienen base para crecer

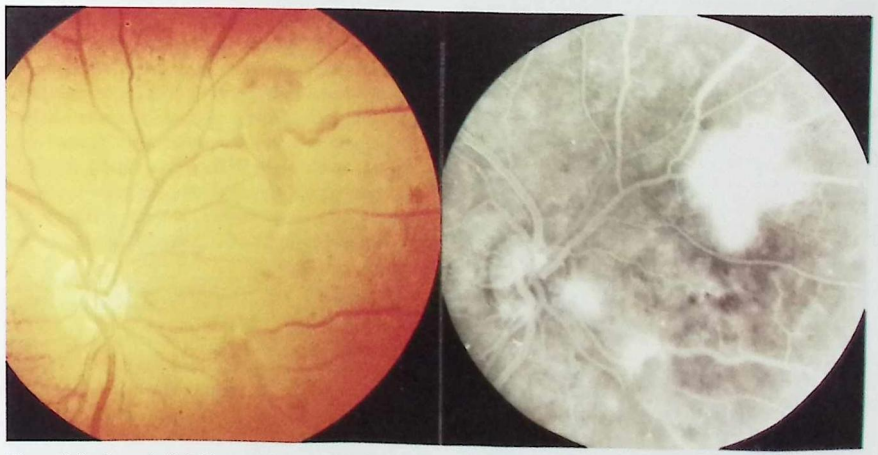


Figura 6. Retinopatía diabética proliferante. Penacho de finos vasos de neoformación a superior y nasal de la papila. La angiografía demuestra copiosa extravasación de colorante por el tejido neovascular.

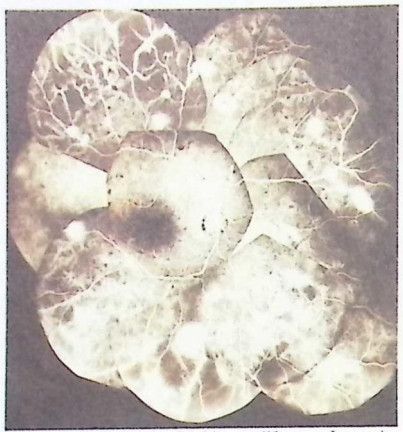


Figura 7. Retinopatía diabética proliferante. La angiografía panorámica demuestra numerosos focos de neovascularización (manchones blancos) y áreas de mala perfusión capilar.

y no suelen prosperar. Por el contrario, en el sujeto joven penetran al vítreo y éste les suministra un andamiaje en el cual crecer. La contracción progresiva del vítreo, invadido por vasos, ejerce tracción sobre las frágiles arborizaciones neovasculares y sobre la retina. Con la progresión de la retinopatía, a la neovascularización pura se agrega la proliferación fibrovascular (Figura 8) la que a su vez contribuye al desprendimiento retinal traccional, complicación grave que lleva a la pérdida de la visión.



Figura 8. Retinopatía diabética proliferante. Proliferación fibrosa sobre la retina que provoca gran distorsión de la retina y de los vasos.

La hemorragia vítrea puede ser la primera expresión sintomática de la retinopatía diabética proliferante, que se manifiesta por una pérdida brusca de la visión unilateral. Los primeros episodios hemorrágicos se recuperan en plazos de semanas o meses, pero en general, más adelante no se produce la reabsorción espontánea. El glaucoma neovascular es una complicación gravísima de la retinopatía proliferante. Aparentemente, el factor vasoproliferativo liberado por la retina hipóxica es capaz de producir neovascularización del iris (rubeosis). El tejido fibrovascular que tapiza el iris puede comprometer el ángulo de filtración, ocluir e impedir la eliminación del humor acuoso y originar un glaucoma de tratamiento difícil o imposible. Una buena parte de los diabéticos ciegos presenta esta complicación.

Tratamiento

Retinopatía diabética basal. Si no existe compromiso de la mácula y, por ende, se conserva la agudeza visual, no se requiere tratamiento con fotocoagulación. Sólo se debe recordar la regla de las tres E: Educación, Endocrinólogo (control metabólico) y Examen (controlar fondo de ojo una vez al año). La fotocoagulación con láser debe considerarse en los siguientes casos:

a. Presencia de depósitos lipídicos que comprometen el área macular o que la amenazan seriamente, situándose tangentes a la mácula. Si esos exudados céreos son antiguos, con depósitos cristalinos y visión inferior a 1/10, generalmente el tratamiento no tiene éxito por la destrucción neural debida a la presencia prolongada del material extraño. El caso ideal es el anillo circinado lipídico que cruza la mácula y cuyas lesiones filtrantes están alejadas del centro.

b. Edema difuso del área macular con manifiesto engrosamiento de la retina en ese sector y compromiso de la visión.

El paciente con maculopatía diabética debe ser cuidadosamente estudiado con angiografía retinal. Esta puede demostrar puntos localizados de filtración anormal (generalmente microaneurismas) y filtración difusa a partir de capilares hiperpermeables. En el primer caso, se puede hacer un tratamiento focal, utilizando láser de argón verde que tiene por objetivo lograr el blanqueamiento de las lesiones, ocluyéndolas. Si la filtración es difusa se puede efectuar una

rejilla, haciendo aplicaciones que conforman un cuadriculado de puntos separados entre sí, en toda el área filtrante. Esta rejilla se detiene a 500 u del centro de la fóvea; el área perifoveal debe respetarse en forma absoluta. El objetivo del tratamiento es evitar el deterioro de la visión central, más que lograr una mejoría de la agudeza visual, la que sólo se consigue ocasionalmente. El Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS) concluyó, al comparar los resultados en 713 pacientes tratados con 1409 controles asignados aleatoriamente, que el tratamiento con láser reduce la frecuencia de la pérdida de visión en aproximadamente el 60% (13). Esta terapia debe restringirse a sujetos con disminución significativa de la visión, ya que no está totalmente desprovista de riesgos, como son el impacto involuntario en el centro de la fóvea o la extensión del efecto cicatricial y atrófico de las placas de fotocoagulación próximas, hacia el centro de la mácula. Si los puntos filtrantes están en la inmediata vecindad de la fóvea, no es prudente el tratamiento con láser.

Finalmente, la observación clínica ha demostrado que la hipertensión arterial o la retención de líquido asociada a la insuficiencia renal, cardíaca, embarazo u otras, acentúan el edema macular. En estos casos es preferible posponer el tratamiento con láser y someter al paciente a un estricto tratamiento médico.

Retinopatía diabética preproliferante. Si la angiografía demuestra exclusivamente islotes aislados de mala perfusión capilar, sólo se aconseja vigilar y mantener un estricto control periódico. Si existen áreas extensas de mala perfusión capilar, el riesgo de progresión a la forma proliferante es muy elevado, aproximadamente 50% de los casos en un año. En consecuencia, los signos de isquemia severa constituyen indicación de panfotocoagulación retinal. Otros factores de riesgo que inclinan a realizar esta terapia, son la presencia de brotes incipientes de neovascularización en el iris, así como la existencia de una retinopatía proliferante en el ojo contralateral.

Retinopatía diabética proliferante. El estudio colaborativo del National Eye Institute de los EE.UU. demostró en forma inequívoca el valor de la fotocoagulación en este tipo de retinopatía (14, 15). En más de 1.700 pacientes con retinopatía diabética proliferativa bilateral, se trató un solo ojo con argón o xenón, y el ojo contralateral sirvió de testigo. A los tres años de observación, la ceguera fue significativamente superior en los ojos no tratados. El mayor riesgo de ceguera lo presentaron los ojos con hemorragias vítreas o prerretinales y neovascularización severa, especialmente en el nervio óptico. Por lo tanto, los pacientes cuya retinopatía reviste estas características deben ser objetivos prioritarios del tratamiento.

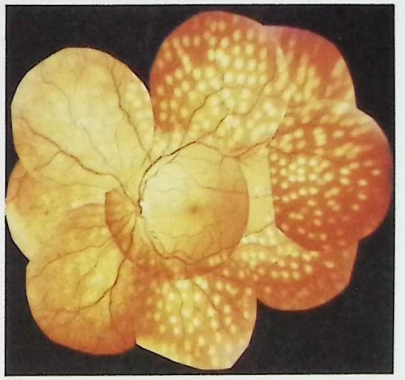


Figura 9. Pan fotocoagulación retinal. En el sector derecho se observan placas frescas de fotocoagulación con láser. A la izquierda de la papila se observan placas cicatriciales, de 3 semanas de antigüedad.

La modalidad terapéutica utilizada en la actualidad es la panfotocoagulación. Se colocan placas en toda la retina, exceptuando el polo posterior (Figura 9). Las placas están separadas por espacios libres y su número depende de la gravedad de la retinopatía, siendo proporcional a la severidad de ésta. El propósito del tratamiento es destruir una parte importante de la retina isquémica y lograr una mejor perfusión de la retina no tratada. Las arborizaciones neovasculares son destruidas en forma selectiva si se encuentran en el plano retinal, donde pueden ser alcanzadas por la liberación de calor que se produce al absorberse la luz en el epitelio pigmentario de la retina.

Habitualmente la panfotocoagulación de un ojo se lleva a cabo en dos o más sesiones. Los pacientes pueden experimentar una disminución transitoria de la visión o reducciones del campo visual, particularmente aquellos tratados con xenón. Sin embargo, el riesgo de pérdida de la visión central es mayor en los ojos con edema macular. Actualmente se recomienda en estos casos iniciar el tratamiento con una rejilla macular o fotocoagulación focal paracentral con láser de argón verde. Por otra parte, en pacientes con retinopatía avanzada y fibrosis epirretinal, una fotocoa-

gulación excesiva, especialmente con xenón, puede inducir exacerbación de la fibrosis y desprendimiento retinal secundario; en estos casos el tratamiento se realiza con láser argón en varias sesiones.

Los ojos no tratados oportunamente con fotocoagulación desarrollan complicaciones, como hemorragia vítrea y desprendimiento retinal, que no son tratables con esa técnica. Algunos casos pueden salvarse mediante la vitrectomía. Bajo control microscópico se introducen a la cavidad vítrea instrumentos luminosos capaces de succionar, cortar e infundir líquido. La hemorragia vítrea inveterada de seis meses de evolución, sin tendencia a reabsorción, constituye la indicación más frecuente de la vitrectomía. Existe un 50 a 60% de posibilidades de recuperación visual en estos pacientes, que de otra forma perderían irremediablemente la visión. La vitrectomía está expuesta a múltiples complicaciones intra y postoperatorias, especialmente en el ojo diabético que no siempre tolera bien la cirugía. Algunos enfermos pueden perder precozmente la visión como consecuencia de complicaciones de la vitrectomía.

En pacientes con hemorragia vítrea reciente caben dos opciones: 1. Esperar un plazo de varios meses y, si no hay reabsorción espontánea, se procede a la vitrectomía; 2. Cirugía precoz. Un estudio cooperativo en más de 600 ojos ha demostrado, en cuanto a resultado visual a los dos años, una ligera ventaja de la vitrectomía precoz sobre la cirugía diferida, 25% vs 15% respectivamente. Sin embargo, en el grupo de cirugía precoz hay un mayor número de ojos ciegos en los primeros meses. Por otra parte, se demostró que la vitrectomía precoz no parecería ofrecer ventajas en diabéticos no insulinodependientes, mientras que sí sería favorable en los insulinodependientes (16).

También se ha analizado la conveniencia de efectuar vitrectomía en ojos con retinopatías proliferantes activas, pero sin hemorragia vítrea. La cirugía precoz no ofrece ventajas sobre el tratamiento convencional en los grupos con neovascularización mínima o moderada. Por el contrario, en casos con proliferación marcada, la vitrectomía temprana sería ventajosa. Sin embargo, este tipo de operación es de alto riesgo y entraña una probabilidad no despreciable de perder definitivamente la visión del ojo intervenido (17).

Una indicación absoluta de vitrectomía es el desprendimiento de retina con compromiso macular; no obstante, sólo una tercera parte de los pacientes logra obtener una visión satisfactoria. Pese a lo modesto de estos resultados, debe recordarse que en la era previa a la vitrectomía estos ojos debían considerarse ciegos sin retorno.

PAPILOPATIA DIABETICA

Los pacientes diabéticos juveniles pueden desarrollar un edema bilateral de papila que puede ser muy severo e idéntico en su aspecto al edema de papila de la hipertensión endocraneana.

El cuadro se presenta en diabéticos insulinodependientes en la segunda o tercera década de vida y con larga antigüedad de la diabetes. En la mayoría de los casos el edema de papila es un hallazgo de examen, ya que la sintomatología generalmente es mínima, sólo visión borrosa. Ciertos enfermos pueden haber presentado algún tipo de complicación o enfermedad intercurrente, tales como crisis hipertensiva o cetoacidosis; pero otros pueden estar en perfecta salud y con buen control metabólico. El cuadro puede ser uni o bilateral. El fondo de ojo muestra papilas solevantadas y de bordes borrosos. Característicamente, los vasos superficiales del nervio, de orientación radiada, se ven dilatados y tortuosos, de forma tal que una verdadera cabellera rojiza parece desprenderse del centro del disco. Es indispensable distinguir estos vasos sanguíneos dilatados de aquéllos propios de la neovascularización de la retinopatía proliferante; estos últimos no están sistematizados, no son radiados y crecen hacia el vítreo en vez de permanecer en el tejido retinal y papilar.

El campo visual puede revelar defectos en cimitarra, por compromiso de manojos de fibras ópticas o simplemente un aumento de tamaño de la mancha ciega. El pronóstico es bueno y la resolución espontánea de la papilopatía debe esperarse dentro del plazo de seis meses; las secuelas funcionales suelen ser mínimas o nulas. Algunos casos pueden evolucionar hacia una retinopatía proliferativa, mientras en otros permanece estable la forma basal.

La patogenia de este proceso no es clara, parecería tratarse de una vasculopatía aguda que afecta a los capilares retinales superficiales epi y peripapilares, de regresión espontánea (18, 19).

PARALISIS OCULOMOTORAS

La diabetes es causa frecuente de parálisis oculomotoras, en especial del III par. La parálisis de este par ocurre en forma súbita y a menudo se agrega dolor, si-

PARALISIS OCULOMOTORAS

La diabetes es causa frecuente de parálisis oculomotoras, en especial del III par. La parálisis de este par ocurre en forma súbita y a menudo se agrega dolor, simulando un síndrome de ruptura de aneurisma del polígono de Willis. A diferencia de este último cuadro, la parálisis diabética no suele acompañarse de midriasis. El examen revela ptosis palpebral total flácida y estrabismo divergente, pero la pupila es de tamaño normal y reacciona bien a la luz.

Los exámenes histopatológicos demuestran desmielinización de las porciones centrales del nervio, ya sea en su transcurso por el seno cavernoso o en el espacio subaracnoídeo (20). Se cree que las fibras pupilares discurren por la periferia del nervio, lo que explica su indemnidad.

Aún no se ha aclarado si el proceso corresponde a una mononeuropatía diabética o más bien a una vasculopatía. La evolución habitual es la recuperación funcional, sin secuelas, en un plazo de dos meses.

BIBLIOGRAFIA

1. Leibowitz HM, Krueger DE, Mauder LR. y cols: The Framingham Eye Monograph. Surv Ophthalmol 1980; 335[Suppl]: 24-30
2. Nathan DM, Fogel HA, Godine JE. y cols: Role of diabetologist in evaluating diabetic retinopathy. Diabetes Care 1991; 14: 26-33
3. Engerman R, Kern TS: Is diabetic retinopathy preventable? Int Ophthalmol Clin 1987; 27: 225-9
4. Engerman RL, Kern TS: Experimental galactosemia produces diabetic-like retinopathy. Diabetes 1984; 33: 97-100
5. Patz A: Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. XXXIX Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 1982; 94: 715-43
6. Frank RN, Hoffman WH, Podgor MJ. y cols: Retinopathy in juvenile onset diabetes of short duration. Ophthalmology 1981; 87: 1-9
7. Sevel D, Briston JH, Banks S, Marks I, Jackson B: Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. Arch Ophthalmol 1971; 86: 245-50
8. Griffchs JD, Dymock IW, Davies EWG: Ocurrence and prevalence of diabetic retinopathy in hemochromatosis. Diabetes 1971; 20: 766-70
9. Klein R: The epidemiology of diabetic retinopathy: findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Int Ophthalmol Clin 1987; 27: 230-8
10. Dahl-Sargensank, Brinchlann-Hansern O, Hanssen KF. y cols: Rapid thigtening of blood glucose control leeds to transient deterioration of retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus: The Oslo Study. Br Med J 1985: 290: 811-5
11. Phelps RL, Sakol P, Metzeger BE, Sampol L, Freinkel N: Changes in diabetic retinopathy during pregnancy. Arch Ophthalmol 1986; 104: 1806-10
12. Verdaguer J, Le Clercq N, Holuigue J, Musalem R: Non proliferative diabetic retinopathy with significant capillary non perfusion. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1987; 225: 157-9
13. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study. Report N° 4. Int Ophthalmol Clin 1987; 27: 265-72
14. The Diabetic Retinopathy Study Group: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. The second report of Diabetic Retinopathy Study findings. Ophthalmology 1978; 85: 82-106
15. The Diabetic Retinopathy Study Research Group: The third report from the Diabetic Retinopathy Study. Arch Ophthalmol 1979; 97: 654-64
16. The Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1985; 103: 1644-52
17. The Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Ophthalmology 1988; 95: 1307-20
18. Pavan PR, Aiello LM, Wafai Z. y cols: Optic disc edema in juvenile onset diabetes. Arch Ophthalmol 1980; 98: 2193-5
19. Barr ChC, Glaser JS, Blankenship G: Acute disc swelling in juvenile diabetes. Arch Ophthalmol 1980; 98: 2185-92
20. Weber RB, Daroff RB, Mackey L: Pathology of oculomotor nerve palsy in diabetes. Neurology 1970; 20: 835-38

NEFROPATIA DIABETICA

23

Dr. JORGE MORALES B.

De todas las afecciones sistémicas que comprometen el riñón, la diabetes y la hipertensión arterial disputan la primacía en cuanto a incidencia. Más de un 30% de las insuficiencias renales crónicas obedece a una de estas etiologías. Los progresos en el control y terapéutica de estas enfermedades no han logrado, hasta ahora, disminuir significativamente su impacto sobre el riñón. Además, diabetes e hipertensión tienen en común el severo compromiso vascular renal que provocan, tanto a nivel arteriolar como capilar.

El capítulo Diabetes y Nefropatía es importante por razones fisiopatológicas, experimentales, clínicas, terapéuticas y de salud pública. El médico moderno enfrenta desafíos en cada uno de estos aspectos y debe informarse de los progresos y expectativas que se abren en este campo.

La obligada sistematización que exige un texto nos mueve a desglosar y tratar separadamente las siguientes áreas en que se interrelacionan diabetes y riñón: efectos funcionales de la diabetes en el riñón, repercusiones anatómicas, consecuencias clínicas, avances en la profilaxis y terapia de la nefropatía diabética.

EFECTOS FUNCIONALES DE LA DIABETES MELLITUS EN EL RIÑON

Los pacientes con diabetes insulinodependiente presentan, al inicio de su enfermedad, un aumento de la velocidad de filtración glomerular (1). Recientemente se ha demostrado que el clearance de creatinina se eleva desde un valor promedio de 123 ml/min (sujetos normales) a 142 ml/min en diabéticos en estados iniciales de su enfermedad (2). Este aumento de la filtración glomerular, llamado hiperfiltración, es producido por factores no claramente determinados, pero se asocia con vasodilatación en la arteriola aferente y aumento del flujo capilar glomerular, de la presión hidrostática intracapilar glomerular y de la filtración glomerular.

Los mecanismos causales de estos fenómenos y, por ende, de la hiperfiltración, están relacionados con el descontrol metabólico. Es así como con el tratamiento insulínico intensificado se ha demostrado una reducción de la velocidad de filtración, aunque sin llegar a niveles normales. Esta acción de la hiperglicemia estaría mediada por glucagón y hormona de crecimiento, pero la reducción de los niveles de estas hormonas tampoco normaliza la filtración. Hay evidencias que la vasodilatación arteriolar observada en los estados iniciales de la diabetes, pudiera ser uno de los mecanismos responsables de la hiperfiltración (3). Esta vasodilatación, que en el riñón adquiere un carácter segmentario con predominio en la arteriola aferente, tendría en el diabético varias explicaciones: a) Sistema renina-angiotensina deprimido, descrito con frecuencia (4); b) Disminución de la respuesta presora a la angiotensina y catecolaminas (5); c) Expansión del volumen plasmático y extracelular (3); d) Aumento de prostaglandina E, F1a, prostaciclina y hormonas de contrarregulación; e) Hipoxia derivada del incremento de la hemoglobina glicosilada (3). La mayoría de los autores coincide en que el mecanismo por el cual la hiperfiltración provoca la albuminuria y el daño renal progresivo, es el fenómeno del "riñón remanente" descrito por Brenner (6). Se ha demostrado que una nefrectomía unilateral o la oclusión vascular renal en ratas, determina hiperfiltración e hiperperfusión en los nefrones funcionantes, con alteración de la permeabilidad, lo que lleva al aumento de la excreción de albúmina y otras proteínas, y a una expansión del mesangio.

En el diabético se ha postulado que el mecanismo inicial actuaría mediante el descontrol metabólico, que provoca hiperfiltración, microalbuminuria y engrosamiento del mesangio. Este último trastorno alteraría algunos nefrones, lo que conduce a una mayor hiperperfusión de los glomérulos indemnes o menos comprometidos (7).

Investigaciones de los últimos años describen con frecuencia, en etapas iniciales de la diabetes, alteraciones selectivas de la permeabilidad del glomérulo (8), que estarían relacionadas con modificaciones de las cargas eléctricas de los poros de la membrana; esta situación provocaría un aumento de la excreción de albúmina. El trastorno de las cargas eléctricas tendría relación con la hiperglicemia, puesto que en ratas diabéticas descompensadas se ha descrito disminución de la síntesis de heparán sulfato, principal responsable de la mantención de las cargas de la membrana glomerular (9).

Es importante destacar que las cantidades de albúmina excretadas en la etapa inicial aumentan desde un promedio normal de < 20 µg/min o < 30 mg/24 horas a niveles más elevados, pero inferiores a 200 µg/min o 300 mg/24 horas. Estas mediciones pueden realizarse mediante técnicas de gran exactitud como radioinmunoanálisis y nefelometría o con métodos rápidos semicuantitativos. *(Microbumintest, Albumintest)*. La importancia de la hiperfiltración de albúmina radica en sus consecuencias patogénicas, al depositarse en el mesangio y en la membrana basal del capilar glomerular. La presencia de microalbuminuria (30-300 mg/24 h), según el concepto actual, es un índice predictivo del ulterior desarrollo de nefropatía clínica. Además, es de gran importancia la posible reversión de esta fase, la que se puede lograr con medidas terapéuticas simples, tales como un estricto control metabólico, restricción de la ingesta proteica y modificaciones de la hemodinamia renal.

En los últimos años, existe abundante literatura que demuestra que el uso de diversos inhibidores de la enzima convertidora son capaces de disminuir la excreción elevada de albúmina urinaria. En nuestro medio, el grupo de la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios (10), confirmó que el uso de Enalapril, 5 mg diarios, reduce significativamente la microalbuminuria en diabéticos insulinodependientes normotensos, sin modificar la presión arterial.

Aproximadamente un 35% de los diabéticos presenta una forma de evolución que es progresiva en cuanto al daño funcional y anatómico del riñón. Esta progresión puede estar condicionada por varios factores: predisposición genética (11), inadecuado control de la glicemia (12, 13), hipertensión arterial asociada (14) y microalbuminuria activa (2).

En la Tabla 1 se indican las cinco etapas funcionales que pueden marcar la evolución de una nefropatía diabética, según la descripción de Mogensen (2).

La DMID y la DMNID afectan al riñón no sólo por su repercusión en la filtración glomerular, sino también por otros aspectos que deben ser considerados.

a. Se ha descrito una alteración en el aparato yuxtaglomerular de algunos pacientes con nefropatía diabética. En estos casos disminuye la secreción de renina, angiotensina y aldosterona, y puede generarse una hiperkalemia persistente (15).

b. Recientemente se ha demostrado que los diabéticos y sus familiares normoglicémicos tienen alteraciones del transporte de sodio en los glóbulos rojos, lo que podría estar asociado a un mal manejo renal de la excreción de sodio y a la hipertensión arterial (16).

c. Al igual que en otros parénquimas, el compromiso vascular de tipo arterioesclerótico es frecuente en los nefrópatas diabéticos.

d. La presencia de anomalías en el funcionamiento vesical y de infecciones urinarias recurrentes, tan habituales en el diabético, puede producir nefritis intersticial crónica con alteraciones en la capacidad de concentrar la orina.

REPERCUSIONES ANATOMICAS

El aumento del volumen renal, si bien parece ser un componente de la hiperfunción precoz ya descrita, es un cambio anatómico observado con frecuencia en los diabéticos insulinodependientes de diagnóstico reciente. Según estudios en ratas, este crecimiento se debe a hipertrofia e hiperplasia celular, con un aumento del contenido total de ácido ribonucleico y desoxirribonucleico. Este fenómeno

TABLA 1

ETAPAS FUNCIONALES DE LA NEFROPATIA DIABETICA

(Adaptado de: Mogensen C. 1987)

ETAPA 1. Hiperfunción e hipertrofia: aumento del clearance de creatinina y del tamaño de ambos riñones.
ETAPA 2. Silenciosa: alteraciones en la membrana basal glomerular y microalbuminuria espontánea o detectable con el esfuerzo físico.
ETAPA 3. Nefropatía incipiente: microalbuminuria espontánea y discreta elevación de la presión arterial.
ETAPA 4. Nefropatía diabética clínica: proteinuria mayor de 200 µg/min, progresiva disminución de la filtración glomerular, hipertensión arterial y síndrome nefrótico.
ETAPA 5. Uremia.

se inicia ya a las 24 horas de un estado hiperglicémico y tiene paralelismo tanto con la severidad del trastorno metabólico como con los niveles de glucagón y, menos claramente, con la hormona de crecimiento. Sin embargo, se desconoce su mecanismo íntimo de producción (6).

Clínica y experimentalmente se ha demostrado que el daño anatómico inicial, perceptible sólo con microscopia de ultraestructura, es un engrosamiento de la membrana basal glomerular (17, 18), al cual rápidamente se asocia engrosamiento de la matriz del mesangio (19), lentamente progresivo hasta llegar a la esclerosis glomerular nodular o difusa, que caracteriza los estados finales de la enfermedad. Los glomérulos se observan ocupados por capilares con gruesos depósitos que ocluyen el lumen y llevan a la esclerosis glomerular total.

La glomeruloesclerosis, en su forma nodular, fue descrita por Kimmelstiel y Wilson en 1936. Los nódulos emergen del mesangio y de los espacios intercapilares, y ocupan generalmente el centro de los lóbulos glomerulares en zonas más bien alejadas del hilio glomerular. La forma difusa consiste en un engrosamiento diseminado que parte de la zona hiliar de la matriz mesangial y crece hacia la periferia. Las células mesangiales tienden a disminuir hasta desaparecer, tanto por efecto del rechazo como por la compresión y ocupación de sus sitios de implantación. Estudios histoquímicos revelan la abundancia de colágeno tipo IV, rico en hidroxiprolina e hidroxilisina, asociado a glicoproteínas (20). También se producen, a veces precozmente, lesiones de tipo hialino homogéneas, de un material eosinofílico PAS positivo (20), que se establecen en diferentes sitios: lumen capilar (actuando como trombos), espacio de Bowman, adheridos a la cápsula y ocasionalmente en el mesangio.

Además de las lesiones glomerulares, existe un compromiso vascular importante. En las arterias se produce fibrosis de la íntima y depósitos lipídicos; en las arteriolas, hialinización de la íntima y de la media. Además, la esclerosis de la arteria renal principal y sus ramas es más frecuente en diabéticos que en no diabéticos de la misma edad (20).

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA NEFROPATIA DIABETICA

La nefropatía diabética, según todos los estudios, la desarrollan entre el 30 y 40% de los diabéticos insulinodependientes. Se establece con síntomas clínicos evidentes en pacientes con 15 a 20 años de evolución de la enfermedad y, con mayor frecuencia, en aquéllos con control metabólico deficiente. Si un sujeto sobrepasa los 25 años de diabetes sin acusar signos de nefropatía, el riesgo que aparezca decrece significativamente (21).

La nefropatía diabética puede manifestarse en las siguientes formas: proteinuria leve o masiva, síndrome nefrótico, hipertensión arterial e insuficiencia renal. Si a estas condiciones se agrega el antecedente inequívoco de diabetes y en especial si la complicación renal aparece después de 15 años de enfermedad, no se requiere biopsia renal para confirmar el diagnóstico (20).

En aquellos casos en que la diabetes no es manifiesta, serán los exámenes de fondo de ojo, la prueba de sobrecarga a la glucosa y la determinación de niveles de hemoglobina glicosilada los que darán la clave de la existencia de una nefropatía diabética en un DMNID.

Se debe tener presente que en los diabéticos insulinodependientes la complicación de mayor incidencia en la mortalidad es la nefropatía y, en los no insulinodependientes, la enfermedad coronaria (21), aunque en nuestro medio siguen siendo muy preponderantes las infecciones.

La Etapa 4, nefropatía diabética clínica, puede complicarse por un síndrome nefrótico, hipertensión arterial o infección urinaria. A continuación se analizan cada una de estas entidades.

SINDROME NEFROTICO

Aunque la microalbuminuria es precoz y la proteinuria constituye un signo común de nefropatía diabética, la aparición de un síndrome nefrótico es infrecuente y tardío en la evolución de la enfermedad; suele aparecer cuando ya hay un grado relativamente importante de insuficiencia renal (20). La asociación con microhematuria es rara; sin embargo, si es importante y persistente, obliga a investigar la posibilidad de una nefropatía asociada, que puede ser una glomerulopatía de cambio mínimo, una glomerulopatía membranosa o una glomerulonefritis proliferativa.

El síndrome nefrótico del diabético no tiene un tratamiento específico. Su aparición complica la prescripción nutricional, por cuanto el enfermo a la vez pierde albúmina y retiene sustancias nitrogenadas. Las únicas medidas útiles son la estricta reducción en la ingesta de sal y el uso de diuréticos de asa en altas dosis para anular la excesiva retención hidrosalina.

HIPERTENSION ARTERIAL Y DIABETES

La prevalencia de hipertensión arterial es un 50% mayor en diabéticos que en la población general. No está estrictamente relacionada con la obesidad y se asocia a una mayor mortalidad (22). La hipertensión del paciente diabético se correlaciona con la proteinuria y el deterioro de la filtración glomerular. En ratas con diabetes severa se ha demostrado un aumento del volumen sanguíneo, pero esto no se ha corroborado en humanos. Tampoco se ha verificado que aumente la actividad renina del plasma, del sistema renina-angiotensina-aldosterona ni de los niveles de norepinefrina y epinefrina. Se debate la posibilidad que los diabéticos hipertensos presenten una mayor sensibilidad vascular a niveles normales de angiotensina, epinefrina y norepinefrina, y en ellos se ha demostrado que existe un aumento del sodio intercambiable, especialmente en diabéticos de larga evolución. La hipertensión maligna es infrecuente (22).

INFECCION URINARIA

Se ha podido demostrar que la bacteriuria asintomática es dos a tres veces más frecuente en el paciente diabético que en la población general (20). En la era preantibiótica, la pielonefritis aguda era más frecuente en diabéticos que en no diabéticos, pero esta diferencia parece no existir en la actualidad, al menos para algunos autores de países desarrollados (21). La pielonefritis crónica puede complicar la evolución de un paciente diabético, en especial si hay trastornos de la evacuación vesical por vejiga neurogénica e infecciones urinarias recurrentes. Debe evitarse la pielografía de eliminación como método de estudio de la estructura pielocaliciaria del riñón. Ha sido ampliamente demostrado que los medios de contraste yodados provocan graves alteraciones tubulares en los pacientes diabéticos, posiblemente debido a la elevada densidad que alcanzan dichas sustancias en el lumen tubular (23). Por esta razón, la ecotomografía renal es el medio diagnóstico de elección para estudiar los trastornos morfológicos del parénquima renal. Ella permite obtener una adecuada información de la existencia de deformaciones, ectasia, quistes, dilataciones del sistema pielocaliciario, características de la corteza y seno renal, y obviamente el tamaño de ambos riñones.

De los cuadros infecciosos renales, el más grave es la necrosis papilar renal, de mayor incidencia en los diabéticos. Se pueden comprometer varias o todas las papilas. Puede aparecer tejido necrótico en la orina o piuria franca asociada a hematuria. La papila presenta el aspecto de un infarto isquémico (21). La necrosis papilar debe sospecharse en las siguientes circunstancias: infección urinaria severa, exacerbación de infección urinaria crónica, pielonefritis aguda complicada con aumento del nitrógeno ureico y acidosis, obstrucción urinaria aguda en el curso de una infección urinaria, insuficiencia renal aguda severa, cólico con hematuria y calcificación de las papilas (forma crónica cicatricial).

Mención especial merece la disfunción vesical neurogénica, que no es sino la manifestación a nivel de la vejiga del trastorno neurológico visceral o periférico propio de la diabetes. Se manifiesta por disminución de la frecuencia miccional, reducción en la fuerza del chorro, disuria y sensación de repleción postevacuación vesical. Si el enfermo sufre un traumatismo, cirugía o infección, puede agregarse franca retención urinaria (20). El diagnóstico se establece al encontrar aumento del volumen residual urinario (mayor de 90 ml) y por cistomanometría, que demuestra una curva larga de baja presión y deseos de micción sólo en condiciones de repleción máxima.

Los riesgos de la vejiga neurogénica en el diabético son bien conocidos: infección, pielonefritis, nefropatía obstructiva. Todas estas condiciones pueden acelerar la evolución a la insuficiencia renal. Además, su presencia ensombrece el pronóstico de los pacientes diabéticos que reciben transplante renal.

BASES TERAPEUTICAS EN LA NEFROPATIA DIABETICA

El objetivo principal y el más importante de toda la terapia, es detener o aminorar la velocidad de progresión de la nefropatía diabética. Ello se puede lograr parcialmente aplicando las siguientes normas terapéuticas: 1) Control estricto de la hiperglicemia; 2. Tratamiento de la hipertensión arterial; 3. Profilaxis y tratamiento de las infecciones urinarias; 4. Control del estado de hiperfiltración a que están sometidos los glomérulos de los diabéticos.

Existe abundante información clínica y experimental que demuestra que la hiperfiltración provocada por la hiperglicemia sostenida, puede ser redu-

cida y aún abolida después de un estricto control de la glicemia (12). También se ha documentado que en sujetos diabéticos, el adecuado control de la glicemia disminuye el volumen renal (medido con ecotomografía) y la respuesta hiperfiltradora que provoca la infusión de aminoácidos, lo que da una idea del impacto de la manipulación nutricional y de los efectos de un tratamiento hipoglicemiante intensivo (24).

La hipertensión arterial debe tratarse precozmente, dado que acelera la evolución hacia la insuficiencia renal. Debe corregirse la retención hidrosalina, cuando ella existe, con Furosemida en dosis de 40 mg/día o más, si fuese necesario. Un adecuado balance hidrosalino es crítico en la supervivencia del paciente con nefropatía diabética establecida. Se debe asegurar una abundante ingesta de líquidos, un flujo urinario alto, controlar los niveles de potasio, adecuar la dieta en caso de tendencia a la hiperkalemia y administrar calcio e hidróxido de aluminio para prevenir la osteodistrofia renal que comienza a hacerse evidente con filtraciones glomerulares inferiores a 30 ml/minuto.

Las drogas que más frecuentemente se han utilizado en el control de la hipertensión arterial son los bloqueadores de los canales de calcio, Clonidina y Prazosin. Si ellas no fueran eficaces, se puede recurrir al Minoxidil, asociado o no a un betabloqueador (21). La terapia hipotensora ha mejorado con el uso de los inhibidores de la enzima convertidora (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, perindopril, etc). Ellos tienen como ventaja adicional el reducir la hipertensión dentro del capilar glomerular (25), disminuir la excreción de proteinuria y aminorar más eficientemente la progresión a la insuficiencia renal.

Al emplear tratamientos hipotensores, se debe tomar en cuenta que los diabéticos tienen menor respuesta taquicárdica a los cambios de posición y ejercicio, hipotensión postural y menor respuesta a la maniobra de Valsalva.

Para controlar la hiperfiltración glomerular se ha propuesto usar, además de los inhibidores de la enzima convertidora, una dieta con aporte de proteínas limitado a 0,8 g/kg/día,de los cuales un 50% debe ser de alto valor biológico. Dietas más severas (0,6 g/kg/día de proteínas) han demostrado reducir la velocidad de progresión de la insuficiencia renal en pacientes con un clearance de un 40% de lo normal (26).

El manejo de la infección urinaria difiere según los niveles de función renal que son determinantes en la elección del antimicrobiano y también en la mejor droga a emplear en la profilaxis. En la infección urinaria baja, si la función renal es normal o está reducida en menos de un 50%, se pueden usar antimicrobianos como ampicilina, cotrimoxazole, nitrofurantoína o cefradina, por períodos de 10 a 15 días. Si los episodios tienden a ser recurrentes se recomienda la profilaxis con nitrofurantoína (50 mg/día), salvo que exista neuropatía diabética, en cuyo caso debe preferirse sulfametoxazole (400 mg/día) o trimetoprin (800 mg/día). Si hay insuficiencia renal, es más recomendable la prevención con otros antimicrobianos: ampicilina, cefradina y quinolonas.

La infección urinaria alta puede ser de riesgo para la vida del paciente, por lo que se sugiere el uso de antibióticos potentes como los aminoglucósidos (gentamicina, amikacina) o cefalosporinas, tales como cefotaxima, ceftazidima y ceftriazona. Si hay insuficiencia renal, las dosis de mantención deben reducirse o prolongar los intervalos entre las dosis sucesivas.

Para mayores detalles relacionados con el manejo de la infección urinaria en el diabético, referirse al Capítulo de Infecciones.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA FUNCION RENAL EN EL DIABETICO UREMICO

Se ha podido establecer que la creatinina plasmática sube de 2 a 10 mg/dl en un período variable que va entre 6 y 80 meses, con un promedio de 27 meses (21). Este lapso de tiempo permite programar la mejor terapia sustitutiva para cada enfermo. Cuando la creatinina plasmática está entre 6 y 8 mg/dl y el clearance de creatinina en 8 a 10 ml/min, debe ingresarse al paciente a alguna de las modalidades de reemplazo de la función renal. Tres opciones están a disposición de estos pacientes: hemodiálisis crónica, peritoneodiálisis crónica ambulatoria y transplante renal.

Hemodiálisis crónica

Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados con hemodiálisis crónica en el sistema privado de salud en Chile es diabético (27). La mayoría de ellos acusa otras complicaciones que han contribuido a agravar o acelerar el compromiso renal: hipertensión arterial, complicaciones urológicas,

arteriosclerosis y neuropatía periférica. En general son DMNID y su ingreso a diálisis se produce en la sexta década de la vida. La rehabilitación de estos casos es moderada, con progresión de los problemas visuales y una mortalidad anual de 8 a 15%.

La diálisis de los pacientes diabéticos se ve complicada por las siguientes razones: dificultad para realizar los accesos vasculares, tendencia a la hipotensión intradiálisis, calambres, hiperglicemia, dificultad para lograr el peso "seco" por la sed persistente, complicaciones cardiológicas (angor, infarto y arritmias) y mayor tendencia al depósito de aluminio en los huesos (28). En general los DMNID no requieren tratamiento con drogas hipoglicemiantes, dado que en esta fase de la enfermedad disminuye la degradación renal de insulina y aumenta su vida media. Los DMID deben continuar con estricto monitoreo de las glicemias y ajustar las dosis de insulina según los resultados obtenidos.

La sobrevida de los pacientes diabéticos en diálisis es inferior a la de sujetos no diabéticos. La literatura describe que al año y tres años de seguimiento, la sobrevida es de 84 y 61%, respectivamente. Las causas de muerte son: enfermedad coronaria, infecciones, accidente vascular cerebral y suspensión de la diálisis por compromiso general del paciente (ceguera, neuropatía, arteriosclerosis cerebral, depresión).

Diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD)

Se trata de un método de diálisis que se está empleando cada vez con mayor frecuencia en el extranjero para tratar la uremia crónica de los diabéticos. El paciente tiene más independencia, puede administrarse la insulina por vía intraperitoneal, está menos expuesto a episodios de hipotensión y no acusa mayor incidencia de peritonitis que los no diabéticos con igual terapia. La sobrevida es similar a la anotada para los pacientes con hemodiálisis y presentan las mismas complicaciones extrarrenales ya citadas. La CAPD puede ser una terapia previa que conduzca al transplante renal.

Trasplante renal

Constituye el tratamiento de elección. El trasplante renal no sólo mejora la calidad de vida del diabético; además, depura mejor que la hemodiálisis a las proteínas y péptidos glicosilados que circulan en la sangre y se depositan en las arterias (29). Se ha comprobado que la mejor terapia sustitutiva reside en el trasplante de un pariente donante vivo y mejor aún si se dispone de un donante que comparte dos o más identidades HLA A y B. Es difícil decidir la donación por parte de hermanos del paciente, por cuanto no se puede descartar la posibilidad que en ellos aparezca una diabetes años más tarde. En estos casos es aconsejable elegir a alguno de los progenitores. El trasplante de cadáver tiene en el diabético un pronóstico discretamente menos favorable que en pacientes no diabéticos. Sin embargo, la sobrevida de los injertos a un año se ha elevado en el último tiempo de un 70 a 87%, probablemente gracias al uso de la ciclosporina como inmunosupresor. Esta droga ha evitado una serie de complicaciones que conspiraban contra el éxito del trasplante en los diabéticos. El empleo de la ciclosporina permite usar dosis bajas de prednisona y reducir el efecto hiperglicemiante de los esteroides, bajar la incidencia de leucopenia inducida por azatioprina, disminuir las infecciones asociadas a inmunodepresión y obtener una supresión de la respuesta inmune más selectiva a los antígenos de trasplante. Esta forma de terapia abre grandes posibilidades al trasplante renal de donante cadáver en el diabético. Tal es así que en Chile, varios centros de trasplantes no rechazan a los pacientes diabéticos, como en el pasado, sino que los incorporan a la rutina del procedimiento.

De todos modos, el paciente diabético trasplantado de riñón es un enfermo de alto riesgo. La enfermedad coronaria, la enfermedad vascular periférica y a veces la retinopatía, suelen progresar. Los episodios inmunológicos de rechazo, que no son graves en otros individuos, son críticos para el diabético porque su tratamiento está basado en la administración de bolos de un gramo de metilprednisolona que suele descompensar y agravar la diabetes y acentuar los efectos colaterales de los esteroides.

BIBLIOGRAFIA

1. Mogensen CE, Andersen MJF: Increased kidney size and glomerular filtration rate in untreated juvenile diabetes: normalization by insulin treatment. Diabetologia 1975; 11: 211-24
2. Mogensen CE: Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Int 1987; 31: 673-89
3. Zatz R, Brenner B: Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. Am J Med 1986; 80: 443-53
4. Christlieb AR, Munichoodappa C, Braaten JT: Decreased response of plasma renin activity to orthosta-

tis in diabetic patients with orthostatic hypotension. Diabetes 1974; 23: 835-40
5. Christlieb AR, Kaldany A, D'Elia JA: Plasma renin activity and hypertension in diabetes mellitus. Diabetes 1976; 25: 969-74
6. Rosenstock J, Raskin Ph: Early diabetic nephropathy: Assessment and potential therapeutic interventions. Diabetes Care 1986; 9: 529-45
7. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner B: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. Am J Med 1982; 72: 375-80
8. Deckert T, Rasmussen BF, Mathiesen ER, Baker L: Pathogenesis of incipient nephropathy: a hypothesis. Diabetic Nephropathy 1984; 3: 83-8
9. Rohrback DH, Hassell JR, Kleinman HK, Martin GR: Alterations in the basement membrane (heparan sulfate) proteoglycan in diabetic mice. Diabetes 1982; 31: 185-8
10. Durruty P, Krause P, Pérez F. y cols: Microalbuminuria en diabéticos insulinodependientes: prevención de la nefropatía diabética. Rev Méd Chile 1990; 118: 1319-25
11. Cohen AM, Rosenmann E: Role of genetics. Hypertension (Goldblatt kidney) and carbohydrate metabolism disturbance on the development of diabetic nephropathy. Diabetic Nephropathy 1985; 4: 66-72
12. Viberti GC, Pickup JC, Jarret RJ, Keen H: Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and betamicroglobulin in insulin dependent diabetes. N Engl J Med 1979; 300: 638-41
13. Wiseman MJ, Saundens AJ, Keen H, Viberti GC: Effect of blood glucose control on increased GFR and kidney size in insulindependent diabetes. N Engl J Med 1985; 312: 617-21
14. Parving HH, Smidt UM, Frisberg E. y cols: A prospective study of GFR and arterial blood pressure in insulindependent diabetics with diabetic nephropathy. Diabetologia 1981; 20: 457-61
15. Sunderlin FS, Anderson GH, Streeten DHP, Blumenthal SA: The renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic patients with hyperkalemia. Diabetes 1981; 30: 335-340.
16. Mangili R, Bending J, Scott G, Li L. y cols: Increased sodium-lithium counter transport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. N Engl J Med 1988; 318: 146-50
17. Osterby R, Anderson A, Gundersen H, Jorgensen H, Mogensen CE, Parving HH: Quantitative studies of glomerular ultrastructure in juvenile diabetes with incipient nephropathy. Diabetic Nephropathy 1984; 3: 95-100
18. Steffes NW, Ellis EN, Bagen JM, Mauer M: Towards understanding diabetic nephropathy in man: a morphologic and functional approach. Diabetic Nephropathy 1986; 5: 12-4
19. Arieff AI, Myers BD: Diabetic nephropathy. En: Brenner B, Rector FC. eds: The Kidney. Philadelphia: WB Saunders & Co 1981; pp 1906-49
20. Churg J, Dolgev H: Diabetic Renal disease. En: Earley L, Gottschalk CW. eds: Strauss & Welt's Disease of the Kidney. Philadelphia: Little Brown & Co 1979; pp 1199-215
21. Friedman EA: Strategic planning in diabetic nephropathy. En: Glassock RJ. ed: Current Therapy in Nephrology and Hypertension. New York: BC Decker Inc 1984
22. Ritz E, Hasslacher C: Genesis and treatment of hypertension in diabetes mellitus. Diabetes Nephropathy 1984; 3: 2-11
23. Coggins CH, Fang LST: Acute renal failure associated with antibiotics, anesthetics agents and radiographic contrast agents. En: Brenner B, Lazaruz JM. eds: Acute Renal Failure. Philadelphia: WB Saunders & Co 1983
24. Tuttle KR, Bruton JL, Perusek MC. y cols: Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to aminoacids and renal enlargement in insulindependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1991; 324: 1626-32
25. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. J Clin Invest 1986; 77: 1925-30
26. Zeller K, Whitaker E, Sullivan L. y cols: Effect of dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulindependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1991; 324: 78-84
27. Poblete H: Undécima cuenta de hemodiálisis crónica en Chile. Sociedad Chilena de Nefrología. Agosto, 1991
28. Andress DL, Kopp JB, Maloney NA. y cols: Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients on hemodialysis. N Engl J Med 1987; 316: 292-6
29. Makita Z, Radoff SR, Roy Field EJ. y cols: Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. N Engl J Med 1991; 325: 836-42

24 HIPERTENSION ARTERIAL Y DIABETES MELLITUS

Dra. GLORIA LÓPEZ S.

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica frecuente, al igual que la diabetes mellitus. Estudios realizados en nuestro país entregan cifras sobre prevalencia de hipertensión de un 20% en individuos entre 20 y 64 años, en poblaciones urbana y rural (1). Su incidencia aumenta progresivamente con la edad y también se observa más a menudo en los sujetos obesos.

Toda la información epidemiológica coincide en señalar que la asociación de diabetes e hipertensión es francamente mayor que la esperada por azar, aún después de ajustar las cifras según edad y estado nutricional. La mayoría de las series indican que la hipertensión es dos veces más frecuente en los diabéticos que en la población general, y que esta diferencia es más acentuada en los DMID, con una distribución por sexo similar a la de los individuos no diabéticos. Es decir, afecta más a los hombres que a las mujeres menores de 50 años, y en forma inversa a los mayores de esa edad (2, 3).

Esta asociación resulta especialmente negativa, debido a que la diabetes y la hipertensión constituyen factores independientes de riesgo para enfermedad coronaria, una de las principales causas de muerte en el mundo y, también, por la alta frecuencia con que ambas patologías se relacionan con otras afecciones vasculares de elevada morbimortalidad (4, 5). El tipo de interacción entre estas dos enfermedades, es probablemente sumatoria, aunque algunos autores han descrito sinergismo.

Además de los daños que le son propios, la hipertensión arterial en los diabéticos produce una agravación de las complicaciones micro y macroangiopáticas, tales como retinopatía, nefropatía y lesiones isquémicas de las extremidades inferiores (6, 7, 8).

Respecto al tipo de hipertensión que presentan los diabéticos, la mayoría corresponde a la forma esencial y su frecuencia aumenta con la edad y la obesidad. La hipertensión secundaria a nefropatía diabética también es importante, especialmente en los DMID. La hipertensión renovascular no es más común en estos casos, a pesar que se ha comunicado que la estenosis de la arteria renal es más frecuente y la aterogénesis más acelerada y precoz en los diabéticos. Las otras formas de hipertensión secundaria tienen una prevalencia similar que en la población general.

FISIOPATOLOGIA

Hipertensión arterial en diabéticos sin nefropatía

La hipertensión esencial se presenta con mayor frecuencia en DMNID, debido al elevado número de estos pacientes y a la edad en que aparece la hipertensión. En general, sus mecanismos de producción son semejantes a los de pacientes no diabéticos. Es así como se observa una íntima interacción entre las alteraciones fisiopatológicas, tanto de la diabetes, como de la hipertensión arterial. El eje patogénico es sin lugar a dudas, la *insulinorresistencia*. Este fenómeno ha sido analizado en detalle en los Capítulos de Etiopatogenia de la DMNID y de Disminución de la tolerancia a la glucosa; su manifestación detectable más simple es la hiperinsulinemia.

El mecanismo por el cual la resistencia insulínica provoca la aparición de hipertensión arterial no ha sido aún totalmente aclarado; sin embargo, existen una serie de evidencias clínicas y experimentales que orientan hacia diferentes vías.

Estudios en riñones aislados, en animales y humanos, demuestran que la insulina incrementa en agudo la reabsorción de sodio y volumen en el túbulo proximal renal (9, 10). De este modo, la retención de sodio y agua podría contribuir a la hipertensión. Sin embargo, no está comprobado que esta acción tenga significación a largo plazo. La hiperglicemia a través del aumento de reabsorción renal de sodio, también puede ser un factor hipertensivo.

Otra alteración asociada a la resistencia insulínica, que puede explicar su relación con la hipertensión arterial, es el aumento de la actividad simpática descrita en este estado en el ser humano (11).

Los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas son muy frecuentes, tanto en la diabetes como en la hipertensión arterial y guardan estrecha relación con las complicaciones alejadas de ambas patologías. Numerosas evidencias han establecido vínculos entre la resistencia a la insulina y las alteraciones lipídicas. Sin embargo, aún no resulta claro si se trata de fenómenos causales secundarios o paralelos, pero es más probable que se trate de una relación variable y heterogénea.

De un modo muy esquemático se postula que el aumento de la oxidación de ácidos grasos libres, característica del obeso, determina una inhibición de la oxidación de glucosa (mecanismo de Randle) y del almacenamiento de la misma. Los ácidos grasos producen, además, un incremento de la producción de glucosa hepática (12). Por otra parte, la resistencia insulínica se acompaña de triglicéridos elevados, aumento de la liberación de VLDL hepáticas y descenso del colesterol HDL, alteraciones que implican mayor riesgo coronario.

Reaven en 1988 (13), reuniendo evidencias clínicas y experimentales de su grupo de trabajo y de otros investigadores, formuló una hipótesis unitaria de todos los trastornos asociados a la insulinorresistencia y que confiere a esta alteración la categoría de eje o nexo patogénico de un cuadro que él denominó "síndrome X". Las características de éste, además de la resistencia insulínica son: disminución de la tolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, aumento de los triglicéridos VLDL, descenso del colesterol HDL y finalmente, hipertensión arterial. Estos componentes explicarían su asociación con la enfermedad coronaria. Recientemente (14) se han descrito variaciones de este síndrome, sin disminución de la tolerancia a la glucosa, pero con una "microangiopatía" del músculo cardíaco, asociada a trastornos funcionales de la microcirculación que se deberían a una disminución de la producción del factor relajador endotelial, lo que provocaría espasmos vasculares y múltiples focos de necrosis en el miocardio. Estas alteraciones microcirculatorias también serían secundarias a la hiperinsulinemia y responsables de la cardiopatía isquémica sin lesiones en los grandes vasos coronarios.

El análisis crítico de esta teoría de Reaven ha hecho plantear que la resistencia insulínica es probablemente un "cómplice" y no el "asesino único" en este círculo patogénico. Una falla del esquema sería el no haber incluido la obesidad en el síndrome. Sin embargo, no cabe duda que Reaven ha revolucionado el tema y ha inducido a numerosos investigadores a realizar estudios que seguramente determinarán grandes avances en el conocimiento de los mecanismos íntimos de estas enfermedades.

Ultimamente se ha llamado la atención hacia los trastornos del metabolismo del calcio en la patogenia de la hipertensión esencial y de la diabetes no insulinodependiente con y sin hipertensión.

Se ha descrito un aumento del calcio libre citosólico y supresión del magnesio libre en diabéticos no insulinodependientes e hipertensos esenciales. Asimismo, se ha demostrado una correlación entre estas modificaciones de los cationes, tanto con los niveles de insulinemia basales y postcarga de glucosa, como también con el grado de adiposidad.

El aumento de calcio libre citosólico sería responsable de una mayor respuesta presora a las sustancias vasoactivas. Así, se ha llegado a plantear que el factor común que une a la hipertensión, obesidad, insulinorresistencia y DMNID, es el calcio (15). Es posible que este aumento de calcio intracelular también se deba al incremento de la producción renal de 1-25 vitamina D, que es estimulada por la insulina a través de una vía enzimática. La 1-25 vitamina D aumenta la captación de calcio por la musculatura vascular y cardíaca. Este perfil metabólico, altos niveles de 1-25 vitamina D y menores concentraciones de calcio circulante, es característico de la hipertensión arterial esencial con renina baja, que es la forma más frecuente de hipertensión en el diabético.

El aumento del calcio libre citosólico, a su vez, puede provocar insulinorresistencia por inhibición del transporte de glucosa. También el nivel de insulina elevado es capaz de incrementar directamente el calcio libre intracelular mediante la captación de sodio dependiente de calcio.

Tanto en los hipertensos esenciales como en los diabéticos, se ha encontrado una correlación inversa entre insulinorresistencia y niveles de magnesio libre celular. La aparición de hipertensión arterial en los diabéticos estaría determinada según esta hipótesis, por la disminución del pH intracelular (16).

Otra posible explicación que asocia la hipertensión arterial y la diabetes, se basa en la alteración de los mecanismos de contratransporte sodio-hidrógeno (Na/H) (17). Canessa, una investigadora chilena (18), describió por primera vez un incremento

del intercambio sodio-litio (Na/Li) en eritrocitos de humanos hipertensos esenciales y en sus familiares de primer grado. Posteriormente se pudo demostrar que el contratransporte Na/Li es un marcador de anormalidad del metabolismo celular del sodio y representa de manera funcional el intercambio Na/H de la membrana celular.

El aumento de la concentración de sodio en la célula, debido a la mayor actividad del contratransporte, puede provocar un incremento del tono vascular y mayor reabsorción de sodio en el túbulo proximal renal.

La insulina es capaz de estimular el intercambio Na/H en animales, lo que ha hecho postular a Ferranini y De Fronzo (19) que la hiperinsulinemia puede producir en humanos un aumento del contratransporte Na/H y, a través de esa vía, provocar la hipertensión arterial.

La activación del contratransporte Na/H es considerada en la actualidad un requisito para la proliferación y crecimiento celular; este podría ser el vínculo con la hipertrofia cardíaca y renal.

Se han descrito también fallas en el flujo de potasio celular asociadas a insulinorresistencia e hipertensión arterial.

Además de los factores señalados, la fuerte asociación de diabetes con la obesidad, cuyos mecanismos hipertensores son compartidos con la hiperinsulinemia, confunde aún más el panorama patogénico.

Como se analiza en el Capítulo correspondiente, la obesidad de tipo androide sería la que se asocia a las complicaciones metabólicas de la obesidad, como diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial y cardiopatía coronaria; a su vez, este tipo de distribución adiposa es la que presenta mayor resistencia insulínica (20).

Estudios en obesos demuestran aumento del gasto cardíaco y del volumen circulatorio. Este fenómeno ocurre, probablemente, como respuesta adaptativa a la mayor masa corporal que es necesario perfundir. Esta hipervolemia se ha atribuido tanto a la hiperinsulinemia y sus consecuencias, como al aumento del tono simpático (21). Los obesos normotensos presentarían esta mayor volemia, que se acompaña de disminución de la resistencia periférica; en los hipertensos, ésta sería normal o elevada. La hipervolemia podría ser la causa del descenso de los niveles de renina y del aumento de la relación aldosterona-renina descrita en los obesos.

Los diabéticos hipertensos no se diferencian en forma significativa de los hipertensos esenciales no diabéticos en cuanto a los niveles de sustancias vasopresoras del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Una proporción de pacientes presenta niveles normales y el grupo restante tiene concentraciones bajas de los componentes del sistema (22).

Hipertensión arterial en diabéticos con nefropatía

La hipertensión se encuentra casi siempre presente en la nefropatía diabética, complicación que es especialmente frecuente en los DMID; según Knowles se observa en el 30% de los casos a los 30 años de evolución de la enfermedad. En la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios alcanza al 10%, a los 15 años (23). En el DMNID la epidemiología de la nefropatía ha sido menos estudiada, pero debido a la mayor frecuencia de este tipo de diabéticos, el número absoluto de DMNID nefrópatas es importante.

La hipertensión secundaria a la nefropatía diabética se ha atribuido al daño de la estructura renal. Las causas de la hipertensión serían fundamentalmente el aumento de la resistencia vascular periférica y del gasto cardíaco. El estrechamiento de la arteriola aferente del glomérulo por hialinosis, propio de la microangiopatía, provocaría la elevación de la resistencia vascular periférica. Las principales causas del mayor gasto cardíaco serían la hipervolemia derivada de una disminución del clearance de agua debido a la progresión de la glomeruloesclerosis difusa y, en los casos de insuficiencia renal, el aumento de la frecuencia cardíaca provocado por la anemia.

Además, existen modificaciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de otras sustancias vasoactivas (24), cuyo papel en la génesis de la hipertensión del diabético con nefropatía aún no está bien definido. Tales alteraciones podrían ser consecuencia de la patología renal y neurológica subyacente y, a la vez, mecanismos compensadores tendientes a mantener la normotensión.

Las alteraciones más frecuentes encontradas, especialmente en sujetos con proteinuria de 24 h superior a 2 g, son niveles anormalmente bajos de renina, angiotensina y aldosterona. Su mecanismo de producción parece deberse, al menos parcialmente, a la hipervolemia. Otro factor determinante es el efecto de barrera que impide la liberación de renina en el aparato yuxtaglomerular o la destruc-

ción de éste provocada por la progresión del daño renal. En algunos casos se ha detectado un déficit en la síntesis de renina y una molécula anormal.

En sujetos con neuropatía autonómica se han comprobado niveles bajos de catecolaminas, lo que también disminuiría la liberación de renina (25). Además, presentan un aumento de la reactividad vascular a sustancias vasoactivas (26).

Por lo tanto, en la nefropatía existirían alteraciones que elevan la presión arterial y fenómenos que se oponen a esta acción. El desarrollo de la hipertensión dependería del predominio de uno u otro trastorno, lo que junto a factores no bien conocidos, explicaría la razón por la cual algunos diabéticos con nefropatía no desarrollan hipertensión. Sin embargo, las consecuencias de esta reacción antihipertensiva pueden ser deletéreas, como la hiperkalemia, que a veces alcanza niveles peligrosos debido a un hipoaldosteronismo extremo.

Los mecanismos señalados explican la aparición de hipertensión en los casos de daño renal establecido, pero no son concordantes con algunas otras situaciones, como son: elevación de la presión arterial en DMID con microalbuminuria, antes que se produzca el deterioro de la función renal y altas cifras tensionales en padres de DMID que presentan nefropatía. Estos hallazgos indujeron a plantear la existencia de un factor genético predisponente para la hipertensión arterial, el que a su vez, determinaría el mayor riesgo de desarrollar la nefropatía diabética. Esta hipótesis se apoya en numerosas investigaciones coincidentes; así, Borch-Johnsen y cols. (27) encontraron que los DMID con más de 40 años de enfermedad, tenían presiones arteriales significativamente más bajas que la población general. Por el contrario, los estudios del Steno Memorial y de la Clínica Joslin no han encontrado relación con hipertensión familiar en los DMID con nefropatía; además, describen una correlación directa entre excreción de albúmina urinaria y cifras de presión arterial.

Se han postulado dos hipótesis para explicar el mecanismo por el cual la hipertensión pudiera preceder a la microalbuminuria. La primera se basa en las alteraciones metabólicas y hormonales de la diabetes (hiperglicemia, hipercetonemia, glicosilación de proteínas, hiperosmolaridad, hiperglucagonemia), que pueden provocar simultáneamente hipertensión arterial y daño renal. Una vez producida la falla de la función renal, la hipertensión arterial puede tener también ese origen.

La hiperglicemia moderada es capaz de provocar reabsorción de sodio en el túbulo proximal, puesto que la glucosa es reabsorbida como sal de sodio; la hiperglicemia incrementa este mecanismo. Cuando la descompensación metabólica es severa, predomina la deshidratación, debido a que se supera la capacidad de reabsorción tubular.

Un aumento leve de la cetonemia puede ser aún más activo en el estímulo de la reabsorción de sodio, ya que utiliza un sistema similar al de la glucosa, pero no tiene un umbral máximo de reabsorción.

El efecto antinatriurético de la insulina, ya analizado, ha sido descrito también en DMID en tratamiento insulínico, dado que en estas condiciones, los niveles circulantes de la hormona son elevados, debido probablemente a la vía periférica de administración de la insulina y a un grado moderado de resistencia insulínica.

Junto a estos hechos, se ha demostrado una falla de respuesta secretora y de acción del péptido natriurético auricular, la que sería secundaria al uso de insulina exógena. La expansión de volumen provocada por la mayor reabsorción de sodio, determina aumento del gasto cardíaco y de la presión arterial.

La segunda hipótesis postula que factores genéticos y ambientales desencadenarían la hipertensión arterial, del mismo modo que en la población general. En los diabéticos, ese riesgo se sumaría al de la diabetes, para el desarrollo del daño renal, el que a su vez, agravaría la hipertensión arterial.

Esta teoría se basa en la evidencia del aumento de actividad del contratransporte sodio-litio en eritrocitos de hipertensos esenciales, en familiares directos de éstos y en diabéticos que desarrollan nefropatía (18). Estudios posteriores han demostrado que los niveles de actividad del contratransporte no separan nítidamente a hipertensos de normotensos, tanto en la población general como en los diabéticos. Sin embargo, los índices más elevados del contratransporte se asocian a mayor compromiso cardíaco (hipertrofia) y renal (excreción de albúmina y reabsorción de sodio) (28). El círculo así planteado, se cierra con la demostración reciente de una correlación directa entre actividad de contratransporte sodio–litio e insulinorresistencia en DMID, antes de que ocurra el daño renal (29).

Es posible concluir, entonces, que la hipertensión arterial del diabético es el resultado de múltiples factores, que por distintas vías llevan a la resistencia insulínica. Este estado constituye el eje patogénico. La menor sensibilidad insulínica sería también propia de la hipertensión arterial esencial y provocaría la hipertensión fundamentalmente a través del aumento de la reabsorción de sodio. El trastorno del calcio celular también se relaciona con la hiperinsulinemia, como causa o consecuencia de ésta, al aumentar la respuesta a sustancias vasopresoras. Las alteraciones de los lípidos, primarias o secundarias a la obesidad, explicarían a su vez la resistencia insulínica. Por lo tanto, la obesidad, tan frecuente en los DMNID, especialmente la de tipo androide, contribuiría a acentuar la insulinorresistencia.

Por otro lado, factores de tipo genético, probablemente independientes de la diabetes, determinarían en algunos casos aumento del contratransporte sodio-hidrógeno o sodio-litio, provocando una elevación del sodio celular y por consiguiente, hipertensión. Este factor estaría presente en hipertensos esenciales y diabéticos, y sería un marcador de riesgo de nefropatía clínica.

En el DMID la resistencia insulínica ocurriría en forma secundaria a la administración de insulina y probablemente al daño del intersticio renal; tendría, por lo tanto, un papel menos preponderante en la génesis de la hipertensión de estos pacientes (28).

Finalmente, si a todos los factores señalados se agrega el deterioro de la función renal, que se acompaña de numerosos trastornos que conducen a la hipertensión arterial, se completa este círculo patogénico.

La hipertensión sistólica y la hipotensión ortostática son otras alteraciones de la presión arterial que se pueden encontrar en los diabéticos.

La hipertensión sistólica, ya sea con presión diastólica baja, normal o alta, se debe a la pérdida de elasticidad de las grandes arterias causada por el proceso ateroesclerótico. Una presión sistólica elevada que no se acompaña de disminución de la resistencia periférica, implica un aumento de la presión media, que resulta nociva.

La hipotensión ortostática se debe a neuropatía autonómica. Este trastorno representa un problema por sí solo y más aún en los casos, frecuentes, en que se asocia a hipertensión en decúbito y posición sentada.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION EN EL DIABETICO

El tratamiento efectivo de la hipertensión en los diabéticos, reduce la morbimortalidad de causa vascular (30). Además, en ellos se observa una acción favorable sobre la evolución de la nefropatía y retinopatía. Parvin (31) demostró, al normalizar las cifras tensionales, un descenso en la velocidad de declinación de la filtración glomerular, de 0,91 ml/min/mes a 0,39 ml/min/mes, en los diabéticos nefrópatas hipertensos.

Al planificar el tratamiento de la hipertensión en el diabético, es necesario seguir las normas básicas generales comunes a todos los hipertensos (32). Además, debe considerarse la existencia de nefropatía y otras complicaciones crónicas, como la neuropatía autonómica, la retinopatía y la insuficiencia arterial periférica. Un aspecto importante en el control de la hipertensión es el manejo nutricional, que incluye una restricción moderada del sodio y otras medidas adecuadas según el tipo de diabetes, estado nutricional y perfil lipídico. En relación al aporte proteico, existen evidencias que el uso de dietas restringidas en proteínas retrasaría o evitaría la insuficiencia renal de la nefropatía diabética (33). Si los ajustes dietéticos no logran normalizar la presión arterial, deben emplearse hipotensores. Un buen esquema farmacológico pierde su eficacia si no se adoptan las medidas tendientes a controlar y tratar otros factores de riesgo coexistentes, como obesidad, sedentarismo, dislipidemias y tabaquismo. Al seleccionar el fármaco, es necesario considerar las múltiples acciones y efectos colaterales, que pudieran ser más intensos en el diabético o interferir en el control metabólico de los carbohidratos o lípidos. Debido a la suma de riesgos vasculares en el diabético hipertenso, la terapia debe ser muy activa. Existe consenso en indicar hipotensores, cuando después de un período prudente de medidas generales, la presión es ≥ 140/90 mm Hg en DMNID. En cambio, no existe unanimidad respecto a las cifras tensionales que hacen necesario el uso de hipotensores en DMID jóvenes; algunos autores recomiendan su empleo con presiones iguales o superiores a 135/85. Tampoco hay información acerca de los valores tensionales óptimos que logran reducir el mayor riesgo vascular en el diabético. Si existe ortostatismo, con el objeto de evitar cifras excesivamente bajas en posición de pie, se deben obtener cifras aceptables en esta posición.

A continuación se comentan los efectos adversos de los hipotensores referidos especialmente a los diabéticos.

a. *Disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono.* Este fenómeno se ha descrito en orden decreciente de frecuencia en el caso de los diuréticos tiazídicos, de asa, ß-bloqueadores y bloqueadores de los canales del calcio.

El efecto diabetogénico de las tiazidas es leve o moderado y se manifiesta en un plazo de días o semanas en los diabéticos e intolerantes previos; en aquéllos con tolerancia normal, aparece después de períodos más prolongados de tratamiento. La intensidad del trastorno dependería directamente de la dosis utilizada y generalmente desaparece al suspender la droga.

Las causas de este trastorno no están bien definidas. Probablemente existe una falla en la secreción de insulina debido a la hipokalemia. Esta hipótesis se fundamenta en la normalización de la tolerancia a la glucosa que se logra al administrar potasio a estos pacientes. Por otra parte, algunos autores describen un aumento de la resistencia insulínica de origen desconocido (34, 35).

La alteración de la tolerancia a los hidratos de carbono observada con los diuréticos de asa es menos evidente y se cree que actuarían por mecanismos similares a las tiazidas.

El efecto diabetogénico de los ß-bloqueadores es infrecuente y dependería del aumento de la glicogenólisis hepática mediada por receptores α-adrenérgicos o por hiposecreción insulínica, secundaria a la estimulación de los receptores α pancreáticos, con supresión de la acción opuesta de los receptores ß. En casos extremos se ha descrito coma hiperosmolar no cetósico en ancianos que reciben ß-bloqueadores en altas dosis.

Con el uso de bloqueadores de los canales del calcio se ha comprobado inhibición de la secreción de insulina *in vitro* y en animales de experimentación. Su administración en humanos sólo provocaría alteraciones mínimas, sin significación clínica, aunque se han publicado algunos casos de deterioro de la tolerancia a la glucosa durante el tratamiento con nifedipino y diltiazem (35, 36).

b. *Alteraciones de los lípidos.* Estos trastornos son importantes por el mayor riesgo coronario que involucran, particularmente con el uso de tiazidas y ß-bloqueadores. La hipercolesterolemia provocada por las tiazidas fue descrita hace más de veinte años, pero sus consecuencias negativas sólo se han apreciado en la presente década. El patrón dislipidémico observado con estos diuréticos es un aumento significativo de los triglicéridos y moderado del colesterol total, además de un descenso del colesterol de las HDL. Tanto la frecuencia como la intensidad del cambio son variables. Su mecanismo de producción aún no ha sido aclarado; sin embargo, podría estar relacionado con la alteración de los carbohidratos, a través de factores causales comunes: déficit de insulina y/o resistencia insulínica. En esta forma, se produce una disminución de la utilización de la glucosa, con incremento de la lipólisis, elevación de ácidos grasos libres circulantes y de la síntesis hepática de VLDL, y un aumento del colesterol de las LDL y del colesterol total, como consecuencia de la menor acción de la lipasa lipoproteica (36).

La alteración descrita con los ß-bloqueadores es una hipertrigliceridemia con reducción del colesterol HDL, hecho que se presenta con mayor intensidad al administrar bloqueadores no selectivos (36).

c. *Abolición de los síntomas hipoglicémicos adrenérgicos.* El uso de los ß-bloqueadores en altas dosis puede provocar la pérdida de algunas manifestaciones de hipoglicemia, especialmente ausencia de taquicardia, palpitaciones y temblor. Pese a que la frecuencia del fenómeno es discutible y que los episodios hipoglicémicos severos no serían más comunes en los DMID, al utilizar las drogas en dosis habituales, éstas deben administrarse con cautela. El efecto sería menos importante con los bloqueadores cardioselectivos.

d. *Lentitud en la recuperación de los episodios hipoglicémicos.* Esta situación ha sido descrita por algunos autores, con dosis elevadas de betabloqueadores, y también negada por otros.

e. *Ortostatismo.* Este cuadro es una manifestación de neuropatía diabética autonómica y también es un efecto colateral de la α-metildopa, guanetidina, clonidina y bloqueadores α, por lo que debe tenerse cuidado al emplearlos en el diabético hipertenso (37).

f. *Impotencia.* Es un problema frecuente en el diabético y se presenta en forma parcial o total en el 20-50% de los varones. Constituye también un efecto adverso de múltiples hipotensores, tales como la α-metildopa, la guanetidina, la clonidina y, con menor frecuencia, los ß-bloqueadores y diuréticos. Por este motivo, se debe investigar la existencia de impotencia antes y durante el tratamiento; en lo posible se deben utilizar medicamentos que no la provoquen, como es el caso de los bloqueadores de los canales del calcio, los inhibidores de la enzima convertidora o los bloqueadores α.

g. *Alteración de los niveles de potasio.* Ya se ha analizado la hipokalemia provocada por tiazidas y sus posibles consecuencias sobre el metabolismo glucídico. Los diuréticos que ahorran potasio pueden provocar hiperkalemias severas, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal. Además, se ha descrito hiperkalemia con los inhibidores de la enzima convertidora y los ß-bloqueadores, pero este efecto es leve y sin repercusión clínica, excepto en los nefrópatas hiporreninémicos e hipoaldosteronémicos.

h. *Acentuación de los fenómenos isquémicos de las extremidades.* La enfermedad vascular perifé-

TABLA 1

DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS. VENTAJAS Y DESVENTAJAS.

VENTAJAS	TIAZIDAS Y OTROS DIURETICOS	DESVENTAJAS
Dosis única. Potencia efecto de otras drogas. Previene la retención hídrica reactiva.		Efectividad menor con ingesta ↓ de Na e insuficiencia renal. Hipokalemia. ↑ de colesterol, glicemia y ácido úrico.
	AGENTES AHORRADORES DE POTASIO	
Utiles asociados con otros diuréticos. Tienen pocos efectos colaterales.		Hiperkalemia, más acentuada cuando se asocian a Captopril o Enalapril.
	INHIBIDORES ADRENERGICOS	
GUANETINIDA: Se usa en dosis única. Buena relación dosis efecto. Sin acción central.		Hipotensión ortostática. Impotencia. Eyaculación retrógrada. Diarrea. Asociación con inhibidores MAO está contraindicada.
METILDOPA: Dosis 2 veces/día. Mantiene flujo renal. Seguridad de tratamiento comprobada.		Hipotensión ortostática. Impotencia. Sequedad de mucosa bucal y sedación. Reacción autoinmunitaria.
CLONIDINA: En algunos países, parche dérmico para uso semanal.		Sedación, sequedad bucal. Rebote hipertensivo. Impotencia.
	BLOQUEADORES ALFA	
	PRAZOSIN	
No produce sedación, no altera gasto cardíaco ni lípidos, ↓ resistencia periférica.		Hipotensión con la primera dosis. Laxitud.
	BLOQUEADORES BETA	
Los selectivos se usan en dosis única. No inducen sedación ni sequedad bucal. Alivian los síntomas de ansiedad. Menor retención reactiva de volumen. Posible protección sobre enfermedad coronaria, antianginosos y antiarrítmicos.		Broncoespasmo. Falta de pródromos y ↓ capacidad de recuperar hipoglicemia. Insuficiencia cardíaca. Frialdad extremidades. ↓ respuesta al ejercicio. ↑ TG. ↓ HDL colesterol. ↑ resist. periférica. Síntomas menos acentuados con bloqueadores selectivos. Excepcional: coma hiperosmolar no cetósico en DMNID.
	VASODILATADORES DIRECTOS	
HIDRALAZINA: Aumenta el flujo renal.		Taquicardia, ↑ gasto cardíaco, prevenidos por ß-bloqueadores. Reacción lúpica.
MINOXIDIL: Una dosis diaria. Mayor potencia. Efectivo en la insuficiencia renal.		Retención de volumen. Estimulación simpática. Hirsutismo.
	INHIBIDORES DE ENZIMA CONVERTIDORA	
CAPTOPRIL: No induce sedación. Buena calidad de vida. ↓ Albuminuria. Util en el nefrópata diabético.		Hipotensión, rush cutáneo, pérdida del gusto. Excepcional: leucopenia y proteinuria. Hiperkalemia leve.
ENALAPRIL: Similar a Captopril, con acción más prolongada.		Hipotensión. Muy infrecuente: daño renal. Hiperkalemia leve.
	ANTAGONISTAS DEL CALCIO	
NIFEDIPINO: Acción potente y rápida. Fácil combinación con beta bloqueadores.		Rubicundez facial, cefalea.
VERAPAMIL: Escasos efectos colaterales.		Ocasional interacción inótropa (-) con ß-bloqueadores. Bloqueo a-v. Constipación.
DILTIAZEM: Escasos efectos colaterales.		Bradicardia en senescente. Bloqueo a-v.

Adaptado de: Opie LH: Drugs for the Heart. 2nd ed. New York: Grune & Stratton Inc 1987; pp 1-18

rica es treinta veces más frecuente en los diabéticos y sus síntomas se pueden agravar con el uso de ß–bloqueadores.

En la Tabla 1, adaptada de Opie (37), se presenta en forma resumida las principales ventajas y efectos adversos de los fármacos antihipertensivos, que son de especial importancia en el diabético.

Al igual que en todo tratamiento hipotensor, el enfoque terapéutico debe plantearse en etapas sucesivas. Las características de cada paciente y en especial la presencia de diversas complicaciones, obliga a usar los esquemas con flexibilidad. Como principio general, es más efectivo y seguro el empleo combinado de dosis bajas o moderadas de dos fármacos con mecanismos de acción diferentes, en lugar de intentar alcanzar la dosis máxima con uno de ellos (32).

Los sujetos con hipertensión leve deben controlarse después de transcurridos uno a dos meses de iniciada la terapia. Si no se normaliza la presión, se agrega una segunda droga. Una vez que se logran cifras tensionales inferiores a 140/90 mm Hg, el paciente se evalúa cada 3 a 6 meses. En la hipertensión moderada, el control se efectúa cada 2 a 3 semanas, agregando drogas o ajustando dosis hasta lograr valores aceptables. El automonitoreo de la presión puede ser de utilidad para obtener mayor adherencia o modificar la terapia. Ante una hipertensión severa o refractaria al tratamiento, es conveniente derivar el caso a un Centro especializado en hipertensión arterial.

Es útil controlar periódicamente los lípidos sanguíneos y frente a un deterioro, es necesario suspender la droga y avanzar a la siguiente etapa terapéutica. Es posible que después de un período prolongado con un hipotensor determinado, al reducir la dosis o suspenderlo, no se eleve la presión arterial, por lo que es recomendable administrar la dosis mínima activa. Además, se debe tener presente que resulta riesgosa la suspensión abrupta de un hipotensor que se estaba administrando en dosis elevadas.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL DIABETICO HIPERTENSO SIN NEFROPATIA

Etapa Nº 1. Hasta hace pocos años existía consenso en que la mayoría de los diabéticos hipertensos debían comenzar su terapia farmacológica con tiazidas. Muchos autores han modificado esa posición y en la actualidad recomiendan evitar el uso de diuréticos como monoterapia; sólo justifican su empleo en casos de retención salina manifiesta, ya sea primaria o secundaria al tratamiento con vasodilatadores. Los motivos de este cambio de posición corresponden, en primer lugar a las acciones negativas de las tiazidas sobre los lípidos, que anularían el efecto favorable del descenso de la presión arterial a largo plazo y, en segundo lugar, a la disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono que provocan (34).

En consideración a la relación dosis-efectos adversos, se recomienda indicar los diuréticos en dosis bajas y, de preferencia, asociados con inhibidores de la enzima convertidora. Con este esquema se ha observado potenciación del efecto hipotensor y ausencia de los efectos adversos de las tiazidas (38).

En consecuencia, el fármaco inicial ideal sería un inhibidor de la enzima convertidora, ya que reúne diversas ventajas: a) La eficacia hipotensora del captopril y enalapril es similar a la de ß-bloqueadores y diuréticos, utilizados como droga única y en diferentes poblaciones de hipertensos; b) Su empleo en diabéticos ha resultado igualmente ventajoso (39); c) No provocan deterioro del perfil lipídico, ni disminución de la tolerancia a la glucosa; por el contrario, desde que se comenzaron a usar, se observó leves descensos de los niveles glicémicos y de la hemoglobina glicosilada, especialmente con el captopril. Posteriormente, se comprobó que este efecto era mediado por un aumento de la sensibilidad a la insulina (39); d) No se han descrito modificaciones significativas de los niveles plasmáticos de ácido úrico y de potasio; e) Ejercen efectos favorables sobre la excreción urinaria de albúmina (40, 41); f) No alteran la calidad de vida, dados sus escasos efectos colaterales, lo que es de gran trascendencia en el manejo de una afección crónica. No obstante, muchos autores consideran que aún se requiere mayor experiencia y seguimientos prolongados, antes de recomendar el uso de inhibidores de la enzima como monoterapia exclusiva en la hipertensión del diabético. Sin embargo, debe considerarse que, en algunos casos de hipertensión renovascular, su uso puede ser peligroso, ya que en algunos pacientes puede provocar hiperkalemia importante o aparición de proteinuria. Un efecto colateral relativamente frecuente y que puede ser muy molesto, es la tos irritativa persistente.

Las drogas de segunda elección están constituidas por los bloqueadores de los canales del calcio, ya que son hipotensores activos, aumentan la excreción de sodio y no provocan efectos adversos de importancia clínica; pero aún no existe experiencia a largo plazo con su empleo. Es importante señalar que además de su acción sobre la resistencia periférica, algunas de estas drogas tienen efectos cronótropos e inótropos negativos, que pueden ser peligrosos cuando hay disfunción sistólica. Respecto al metabolismo de la glucosa, a pesar de que en animales y humanos se ha demostrado inhibición de la secreción insulínica, esta acción no tiene repercusión en el control metabólico.

El prazosin, un bloqueador α, también presenta ventajas comparativas debido a sus acciones beneficiosas sobre los lípidos: descenso de los triglicéridos y del colesterol de las LDL, aumento del colesterol de las HDL. Asimismo, esta droga no altera la tolerancia a la glucosa y tiene escasos efectos adversos, como la hipotensión ortostática con las primeras dosis, lo que puede evitarse administrándola en la noche. No hay publicaciones respecto al empleo de bloqueadores α en un número importante de diabéticos, como tampoco en períodos prolongados, por lo tanto, no es posible definir su papel en el tratamiento.

Los ß-bloqueadores se han utilizado por largo tiempo tanto en la población general como en los diabéticos. Son efectivos hipotensores como droga única o combinada, pero pueden provocar efectos negativos en casos de insuficiencia cardíaca, asma y enfermedad vascular periférica. En los diabéticos presentan las limitaciones anteriormente señaladas: a) Abolición de síntomas adrenérgicos y lentitud en la recuperación de la hipoglicemia, lo que está claramente relacionado con la antigüedad de la diabetes, la dosis y el tipo de bloqueador en uso; b) Alteración lipídica y de la tolerancia a los hidratos de carbono; es infrecuente y no reviste importancia clínica a las dosis habituales, en especial con los bloqueadores cardioselectivos. Estos fármacos se deben usar con precaución, de preferencia los de tipo selectivo y evitar en lo posible prescribirlos a diabéticos antiguos que reciben insulina. Su indicación ideal es el diabético hipertenso con insuficiencia coronaria, sin falla de la función cardíaca, como también en sujetos con taquicardia.

Ya se ha discutido el papel de los diuréticos en el tratamiento de la hipertensión arterial. No obstante, se incluyen en el esquema debido a que aún figuran en publicaciones recientes y se dispone de ellas con regularidad en nuestro medio.

Si no se logra normalizar la presión arterial con el fármaco inicial seleccionado, se debe pasar a la siguiente etapa terapéutica.

Etapa Nº 2. Se asocia una droga de mecanismo de acción diferente. Los hipotensores disponibles en esta etapa son la α-metildopa y la clonidina, además de los α y ß-bloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora y los antagonistas del calcio, que se indican según cada caso, si no se han utilizado en la etapa anterior. Los diuréticos sólo se agregan cuando existe retención hidrosalina. La α-metildopa y la clonidina se consideran drogas de segunda línea por su mayor potencia hipotensora y en especial por sus efectos adversos, tales como impotencia e hipotensión ortostática, las que se pueden acentuar si coexiste neuropatía autonómica subclínica. La sedación y la sequedad de la mucosa bucal que producen estas drogas, son otros factores que alteran la calidad de vida de estos pacientes.

Etapa Nº 3. Se agrega un tercer fármaco cuando no se logra respuesta con la doble asociación anterior. Es recomendable el uso de vasodilatadores directos, como hidralazina o minoxidil que son activos hipotensores, pero presentan efectos colaterales severos y frecuentes: taquicardia, acentuación de un angor preexistente, reacción lúpica con la hidralazina e hirsutismo con minoxidil.

Etapa Nº 4. En pacientes con hipertensión severa, refractarios a la etapa anterior y una vez que se ha descartado una hipertensión secundaria tratable quirúrgicamente, es necesario agregar guanetidina o sulfato de guanadrel, drogas que provocan con frecuencia hipotensión ortostática. Si no se controla la hipertensión con la asociación de estas cuatro drogas, debe enviarse al paciente a un Centro especializado.

En la Figura 1 aparece un esquema del tratamiento de la hipertensión en el diabético sin nefropatía, adaptado del plan propuesto por un grupo de expertos en hipertensión y diabetes de Estados Unidos (30).

TRATAMIENTO DEL DIABETICO CON HIPERTENSION SECUNDARIA A NEFROPATIA

Los esquemas terapéuticos también se aplican en etapas sucesivas.

Etapa Nº 1. Múltiples estudios de los últimos años parecen confirmar que los inhibidores de la enzima convertidora debieran ser los fármacos ini-

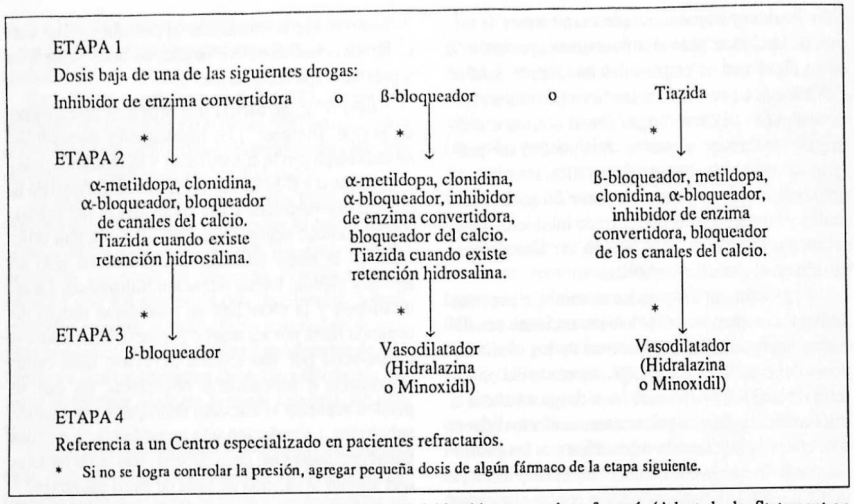


Figura 1. Esquema del tratamiento farmacológico del diabético hipertenso sin nefropatía (Adaptado de: Statement on Hypertension in Diabetes. Diabetes Care 1987; 10: 764-76).

ciales ideales, incluso en etapas de microalbuminuria, sin deterioro de la función renal y leve hipertensión. En este sentido se ha informado que el enalapril provoca una disminución significativa de la proteinuria en la nefropatía diabética (41). Otros autores han encontrado que el captopril reduce la hipertensión y la albuminuria; en un seguimiento de 30 meses observaron un enlentecimiento del avance del daño funcional renal, probablemente debido a su efecto sobre la hemodinamia glomerular (40). Sin embargo, se requieren investigaciones prospectivas con grupos controlados y períodos de observación más prolongados, antes de afirmar que los inhibidores de la enzima convertidora son las drogas de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la nefropatía diabética.

Los diuréticos tienen importancia en el tratamiento del hipertenso nefrópata, debido a la retención de sodio y agua, que es una característica de la nefropatía diabética en estados avanzados. Mientras la función renal sea normal o levemente alterada, el diurético indicado es una tiazida; cuando el nivel de creatinina se acerca a 2 mg/dl debe emplearse un diurético de asa o asociar furosemida con metolazona. Los ahorradores de potasio están contraindicados.

En resumen, se puede decir que los inhibidores de la enzima convertidora serían las drogas de primera línea y que los diuréticos se reservan para los casos de retención hídrica evidente o cuando no se cuente con los inhibidores enzimáticos.

Etapa Nº 2. Si no se ha controlado la presión en la etapa inicial, se debe agregar un vasodilatador, bloqueador α, antagonista del calcio o inhibidor de la enzima convertidora, siempre que no se hayan empleado en la etapa anterior.

Etapa Nº 3. En los casos en que no se ha logrado respuesta, se agrega una tercera droga, que puede ser un bloqueador ß cardioselectivo, dado que no se excreta por vía renal, o un inhibidor simpático, como la α-metildopa, que no se acumula en la insuficiencia renal y no disminuye el flujo renal.

Al igual que en la hipertensión sin nefropatía, si no se han controlado las cifras tensionales, el paciente debe derivarse a un Centro especializado.

Publicaciones recientes (38), han revisado nuevamente el enfoque terapéutico propuesto por el grupo de expertos en 1987. Se recomienda iniciar la terapia con bloqueadores de la enzima convertidora o de los canales del calcio. Una alternativa a estos fármacos de primera línea serían los bloqueadores alfa; sin embargo, su efecto hipotensor como monoterapia, es poco potente. Según otra publicación (40), podrían usarse como primera elección las tiazidas en dosis bajas (25 mg) o la clortalidona (15 mg). Desaconsejan el empleo de bloqueadores simpáticos centrales, como la alfametildopa, debido a sus importantes efectos adversos. Ellos indican betabloqueadores en esta etapa sólo cuando existe concomitantemente otra indicación para estos medicamentos.

La segunda fase consistiría en agregar un diurético en dosis bajas. En tal sentido, la asociación más efectiva sería con los bloqueadores enzimáticos.

No existe información suficiente sobre el uso de tres drogas hipotensoras simultáneas en diabéticos. Las combinaciones más recomendables serían: a) Bloqueador de la enzima convertidora + tiazida + bloqueador del calcio; b) Bloqueador de la enzima convertidora + tiazida + bloqueador alfa; c) Bloqueador de la enzima convertidora + tiazida + bloqueador cardioselectivo.

Si ninguna de estas asociaciones fuera efectiva, debe considerarse la adición de vasodilatadores, como hidralazina o minoxidil.

Existe consenso en la indicación de reemplazo de las tiazidas por diuréticos de asa cuando aparece deterioro de la función renal.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION SISTOLICA

Hasta hoy no existen evidencias concluyentes acerca del efecto beneficioso del tratamiento de la hipertensión sistólica en diabéticos y no diabéticos; se conoce sólo la relación entre el nivel de presión sistólica y la morbimortalidad cardiovascular (5). Por lo tanto, no es posible establecer normas o recomendaciones generales, sino que debe analizarse cada caso individual. Es aconsejable tratar a las personas jóvenes con presión sistólica superior a 160 mm y a los ancianos con cifras sobre 180 mm. La etapa terapéutica inicial incluye el uso de diuréticos de tipo tiazida en dosis bajas; si no se obtienen resultados favorables, se agrega α-metildopa, clonidina o ß-bloqueadores.

La hipotensión ortostática con hipertensión en posición acostado y sentado, es un problema de difícil solución. El uso de hipotensores para normalizar la hipertensión en esas posiciones puede acentuar el ortostatismo. El empleo de mineralocorticoides presenta resultados variables y efectos adversos.

Antes de concluir este análisis del diabético hipertenso, es necesario reflexionar que si el manejo, control y seguimiento de una enfermedad crónica es una tarea difícil para el médico y el propio paciente, más aún lo es la asociación de dos patologías que requieren terapia medicamentosa permanente y cambios de hábitos de vida. Este hecho destaca la importancia del trabajo en equipo y de los programas de educación, a fin de mantener la adhesividad al tratamiento, lo que permite alcanzar los objetivos de reducir la morbimortalidad y mejorar al mismo tiempo la calidad de vida de quienes padecen ambas afecciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez H: La tensión arterial en una comunidad urbana en Chile. Bol Of Sanit Panam 1978; 84: 3-7
2. Kelleher C, Kingston S, Barry D. y cols: Hypertension in diabetic clinic patients and their siblings. Diabetologia 1988; 31: 76-81
3. Christlieb AR, Warram JA, Krolewski AS. y cols: Hypertension: the major risk factor in juvenile onset insulin dependent diabetics. Diabetes 1981; 30[Suppl 2]: 90-6
4. Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM: Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: The Framingham Study. JAMA 1970; 214: 301-20
5. Kannel WB: Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study: 18 years follow-up. Cardiol Digest 1976; 5: 11-8
6. Hasslacher C: Blood pressure and metabolic control as risk factors for nephropathy in type I insulin-dependent diabetes. Diabetologia 1985; 28: 6-10
7. Knowler WC, Bennett P, Ballintine E: Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure. N Engl J Med 1980; 302: 645-50
8. Ishihara M, Yuquimura Y, Aizawa T. y cols: High blood pressure as risk factor in diabetic retinopathy development in NIDDM patients. Diabetes Care 1987; 10: 20-6
9. De Fronzo RA: The effect of insulin on renal sodium metabolism. Diabetologia 1981; 21: 1965-71
10. Baum M: Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. J Clin Invest 1987; 79: 1104-9
11. Rowe JW, Young JB, Minaker KL. y cols: Effect of insulin and glucose infusions on sympatetic nervous system activity in normal man. Diabetes 1981; 30: 219-23
12. Boden C, Jadali F: Effects of lipid on basal carbohydrate metabolism in normal men. Diabetes 1991; 40: 686-92
13. Reaven GM: Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607
14. Dean JD, Jones CJH, Hutchison SJ. y cols: Hyperinsulinemia and microvascular angina ("Syndrome X"). Lancet 1991; 337: 456-7
15. Resnick LM: Calcium metabolism in hypertension and allied metabolic disorders. Diabetes Care 1991; 14: 505-20

16. Battle DC, Saleh A, Rombola G: Reduced intracellular pH in lymphocytes from the spontaneously hypertensive rat. Hypertension 1990; 15: 97-103
17. Huot SJ, Aronson P: Na-H exchanger and its role in essential hypertension and diabetes mellitus. Diabetes Care 1991; 14: 521-35
18. Canessa M, Adragna N, Solomon HS. y cols: Increased sodium-lithium counter transport in red cells of patients with essential hypertension. N Engl J Med 1980; 302: 772-6
19. Ferrannini E, De Fronzo RA: The association of hypertension, diabetes and obesity: A review. J Nephrol 1989; 1: 3-15
20. Kissebah AH, Freedman D, Peiris AN: Health risk of obesity. Med Clin North Am 1989; 73: 111-38
21. Dustan H: Obesity and hypertension. Diabetes Care 1991; 14: 488-504
22. Christlieb AR, Kaldany A, D'Elia J: Plasma renin activity and hypertension in diabetes mellitus. Diabetes 1976; 25: 969-76
23. López G, García de los Ríos M: Epidemiología de la diabetes mellitus. Bol Hosp SJ de Dios 1981; 28: 219-25
24. Christlieb AR: Nephropathy, the renin system and hypertensive vascular disease in diabetes mellitus. Cardiovasc Med 1978; 3: 417-21
25. Christensen N: Plasma catecholamines in long-term diabetes with and without nephropathy in hypophysectomized subjects. J Clin Invest 1972; 51: 779-83
26. Drury PL, Smith JM, Ferris JB: Increased vasopressor responsiveness to angiotensin II in type I (insulin-dependent) diabetic patients without complications. Diabetologia 1984; 27: 174-8
27. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T: The effect of proteinuria on relative mortality in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1985; 28: 590-6
28. Nosadini R, Fioretto P, Trevisan R. y cols: Insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. Diabetes Care 1991; 14: 210-9
29. Fioretto P, Trevisan R, Doria A. y cols: High sodium-lithium counter transport activity in red blood cells is associated with insulin resistance and cardiac and renal hypertrophy in insulin-dependent diabetes before the onset of nephropathy. Diabetologia 1990; 33: 6-11
30. The 1984 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1984; 144: 1045-57
31. Parvin HH. y cols: Effects of long-term antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. Hypertension 1985; 7[Suppl II]: 114-7
32. Statement on Hypertension in Diabetes. Diabetes 1987; 10: 764-76
33. Wiseman MG, Bognetti E, Dodds K, Keen H, Viberti GC: Changes in renal function in response to protein restricted diet in type I (insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1987; 30: 154-8
34. Pérez-Stable E, Caralis PV: Thiazide-induced disturbances in carbohydrate, lipid and potassium metabolism. Am Heart J 1983; 106: 245-51
35. Raskin Ph: How to treat hypertension in diabetic patients. Postgrad Med J 1988; 3: 213-32
36. Weinberger MH: Antihypertensive therapy and lipids: evidence, mechanisms and implications. Arch Intern Med 1985; 145: 1102-5
37. Opie LH, Sonnenblick EH, Kaplan NM, Thadany U: ß Blocking agents. En: Opie L. ed: Drugs for the Heart. 2nd expanded edition. New York: Grune & Stratton Inc 1987; pp 1-18
38. Stein P, Black H: Drug treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1991; 14: 425-48
39. Ferriere M, Bringer J, Richard J. y cols: Captopril and insulin sensitivity. Ann Intern Med 1985; 102: 134-45
40. Parving HH, Hommel E, Smidt UM: Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin-dependent diabetics with nephropathy. Br Med J 1988; 297: 1086-91
41. Marre M, Chatellier G, Leblanc H. y cols: Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. Br Med J 1988; 297: 1092-5

25 NEUROPATIA DIABETICA

DRS. CECILIA VERDUGO S. y JUAN DONOSO M.

En 1864, Marchal de Calvi descubrió un síndrome ciático doloroso en pacientes diabéticos y sugirió que la etiología de dicha lesión podría deberse a la alteración metabólica de esta enfermedad. Más tarde, en 1884, Bouchard informó de la ausencia de reflejos tendinosos (1) y Charlot relató el primer caso de "paraplejía diabética", complicación que probablemente correspondía a la amiotrofia.

PREVALENCIA

Los datos existentes sobre la prevalencia de la neuropatía diabética son extremadamente variables. Así, diversas estadísticas demuestran que el 5 a 60% de los diabéticos tiene o ha tenido manifestaciones de neuropatía. Este rango tan amplio se debe a los diferentes métodos usados para el diagnóstico. Cuando éste se basa en datos exclusivamente clínicos, los porcentajes son más bajos; en cambio, si se usan métodos electrofisiológicos, son más elevados (2). Desde el punto de vista clínico los criterios también varían; algunos autores, para plantear el diagnóstico de neuropatía diabética, exigen la abolición de 4 reflejos de los miembros inferiores, mientras otros sólo consideran la ausencia de 2 de ellos.

La edad de comienzo de la enfermedad y su antigüedad son factores que también hacen variar la prevalencia. Es más frecuente en personas mayores de 50 años y en diabéticos con más de diez años de evolución (3).

FISIOPATOLOGIA

Se conocen las alteraciones histopatológicas, funcionales y bioquímicas de la neuropatía diabética; sin embargo, se sigue estudiando su patogénesis a fin de lograr medidas terapéuticas y, si es posible, una efectiva prevención (4).

El compromiso nervioso afecta a las fibras mielínicas y amielínicas del sistema nervioso periférico sensitivo-motor y del sistema nervioso autónomo.

Anormalidades histopatológicas

Estas anormalidades comprometen diferentes estructuras del tejido nervioso y de la microcirculación. Algunas alteraciones son inespecíficas, tales como el engrosamiento de la membrana basal de los vasos endoneurales y la hialinización de las arteriolas con engrosamiento del espacio perivascular (5).

En los nervios se observa desmielinización y remielinización segmentaria y paranodal, con pérdida de fibras mielínicas y amielínicas (6). Las células de Schwann muestran aproximadamente un 30% de disminución de volumen y engrosamiento de su membrana basal. En general, los axones se encuentran reducidos de calibre y presentan degeneración distal. Además, existe aumento del contenido acuoso del nervio y edema localizado en los nódulos de Ranvier.

Gracias a la microscopia electrónica se ha podido comprobar agregación de la tubulina y de los microtúbulos debido a la glicosilación no enzimática de proteínas, alteraciones que afectan el transporte celular de Na, K y Ca.

Sima ha descrito en forma experimental la desunión axo-glial, que sería la lesión estructural inicial y constituiría el punto de no retorno de las lesiones morfológicas de la neuropatía diabética (7).

Anormalidades funcionales

En el curso de la diabetes experimental y clínica, se pueden detectar precozmente trastornos funcionales, los que se manifiestan por un retardo de la velocidad de conducción motora y sensitiva, aumento del umbral de percepción vibratoria y térmica, disminución del índice de acomodación nerviosa y aumento de la latencia residual y terminal.

Anormalidades bioquímicas

Desde el punto de vista bioquímico, en el nervio diabético se han demostrado cambios en la concentración de diferentes compuestos, lo que constituye la base de las teorías etiopatogénicas. Lo más característico es la acumulación de sorbitol intraneural, específicamente en la célula de Schwann, junto a una disminución del mioinositol. A ello se agregan trastornos electrolíticos, caracterizados por dismi-

nución del potasio y elevación del sodio intraneural, a consecuencia de una menor actividad de la sodio-potasio-ATPasa. Estas anormalidades del nervio diabético provocan una reducción en el consumo de oxígeno.

Como se ha señalado, otro hallazgo característico es la glicosilación de proteínas, tales como la tubulina y la mielina, en la que quedan atrapadas la albúmina e inmunoglobulina, debido a reacciones de enlaces cruzados (8, 9).

PATOGENESIS

Se postulan cuatro mecanismos patogénicos, que no son excluyentes, sino al contrario, pueden actuar en forma sinérgica y, posiblemente, sean el resultado de la interacción de múltiples factores genéticos, metabólicos y ambientales.

1. Factor hipóxico-isquémico. 2. Hiperglicemia y alteraciones metabólicas enzimáticas. 3. Glicosilación no enzimática de proteínas. 4. Neurotrofismo insulínico y transporte axonal.

1. *Factor hipóxico-isquémico*

Los antecedentes clínicos e histopatológicos sugieren que la isquemia es el principal factor causal de los síndromes focales de neuropatía diabética, mononeuropatía y radiculopatía.

La degeneración espacial heterogénea y la pérdida de segmentos terminales de fibras mielínicas, que caracterizan a las formas distales simétricas de la neuropatía diabética, se acompañan también de anormalidades vasculares endoneurales y de lesiones focales proximales semejantes a aquéllas provocadas por la insuficiencia vascular no diabética (6).

Estudios en animales diabéticos han demostrado una regulación deficiente de la microcirculación y de la entrega de oxígeno en el nervio periférico (10).

En el nervio sural de diabéticos la PO_2 está disminuida y el gradiente de oxígeno revertido, lo que podría representar un aumento de cortocircuitos arteriovenosos periféricos (11). En todo caso, en la neuropatía diabética existe hipoxia neural, pero se desconoce si ésta es causa o efecto del daño.

2. *Hiperglicemia y alteraciones metabólicas*

Actualmente se acepta que las alteraciones metabólicas derivadas de la hiperglicemia, constituyen el mecanismo etiopatogénico más probable de la neuropatía diabética, aunque coparticipan otros factores independientes, de tipo genético y/o ambiental (4).

Teóricamente, la secuencia de hechos derivados de las anormalidades metabólicas-bioquímicas, son las alteraciones funcionales, luego las lesiones estructurales y, finalmente, las complicaciones clínicas.

Existe consenso en que los cambios funcionales son reversibles con la normalización metabólica, pero una vez generado el daño estructural, la recuperación es menos probable (Figura 1).

A continuación se analizan los diversos argumentos que apoyan la hipótesis metabólica:

a. Los estudios epidemiológicos sugieren que la prevalencia de la neuropatía es inicialmente baja, pero aumenta progresivamente con la duración y la severidad de la diabetes (12).

b. La neuropatía también se presenta en la diabetes secundaria, en que la hiperglicemia es de diferente causa que la diabetes genuina (4).

c. Las anormalidades bioquímicas derivadas de la hiperglicemia afectan en distinta forma a los diversos constituyentes celulares del nervio periférico y sus envolturas. Este hecho explica la gran variabilidad clínica que presentan los pacientes e incluso un mismo individuo a través del tiempo.

d. Los estudios clínicos demuestran que la terapia insulínica intensificada puede mejorar los índices de disfunción neurológica subclínica (velocidad de conducción nerviosa, umbral de sensibili-

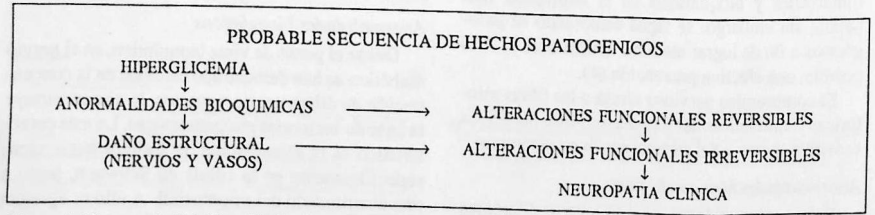


Figura 1. Neuropatía diabética. Hipótesis metabólica.

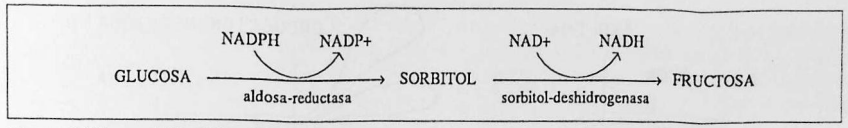


Figura 2. Vía metabólica del sorbitol.

dad vibratoria) y retardar el avance de la neuropatía diabética (4). No obstante, aún está pendiente la prueba definitiva, en el sentido de que la normalización metabólica sea capaz de prevenir o mejorar la neuropatía.

Aceptada la hipótesis metabólica, corresponde revisar los distintos trastornos bioquímicos derivados de la hiperglicemia.

Hiperglicemia y vía metabólica del sorbitol (Figura 2). En aquellos tejidos en que el transporte de glucosa es independiente de la insulina (nervio, cristalino, etc.), el aumento de la concentración de glucosa intracelular satura la hexoquinasa, lo que activa la vía metabólica del sorbitol, mediada por las enzimas aldosa-reductasa y sorbitol-deshidrogenasa. El sorbitol difunde lentamente a través de la membrana celular y se acumula en el espacio intracelular, generando un efecto osmótico. Este mecanismo es importante en el cristalino, en que la acumulación de sorbitol alcanza niveles milimolares; en cambio, tiene menor relevancia en el nervio, donde se encuentran concentraciones micromolares.

Inicialmente se pensó que el efecto osmótico provocaría edema de la célula de Schwann y afectaría su función productora de mielina. Sin embargo, estudios histológicos en nervio ciático de ratas diabéticas, muestran una reducción del volumen y retracción de la célula de Schwann (13). Es probable que este efecto osmótico sea importante en compartimentos altamente localizados, como son los nódulos de Ranvier (14).

Metabolismo del mioinositol y su relación con la vía del sorbitol. El mioinositol es un alcohol cíclico constituyente de las células animales y vegetales, aportado por la dieta en cantidades de 1 g diario. En el nervio se encuentra en una concentración 30 a 90 veces mayor que en el plasma.

La hiperglicemia reduce la concentración de mioinositol debido a que ambos compuestos, por su estructura química similar, compiten por un mismo transportador (14) (Figura 3).

Los inhibidores de la enzima aldosa-reductasa bloquean la acumulación de sorbitol y también impiden la pérdida de mioinositol, a la vez que mejoran la velocidad de conducción nerviosa en la diabetes experimental, hecho demostrado también en humanos (15). El mecanismo preciso de esta interacción se desconoce, pero hay datos que sugieren que la activación de la vía del sorbitol es esencial para que ocurra la depleción del mioinositol.

Depleción del mioinositol y disminución de la actividad de la enzima sodio-potasio-ATPasa. El mioinositol y sus derivados fosfolipídicos de membrana, como el fosfatidilinositol, son elementos de regulación intracelular.

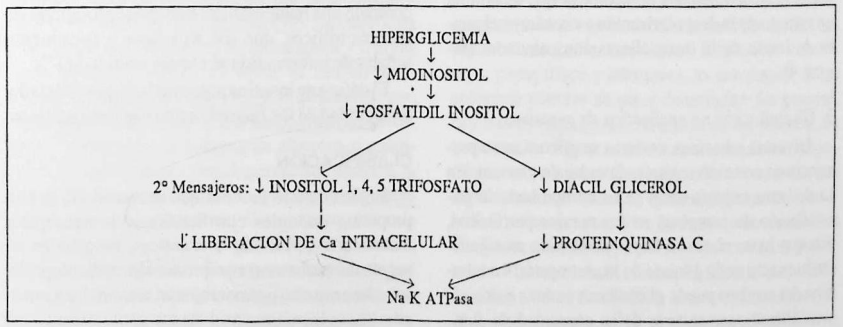


Figura 3. Disminución de la concentración de mioinositol y de la actividad de la sodio-potasio-ATPasa.

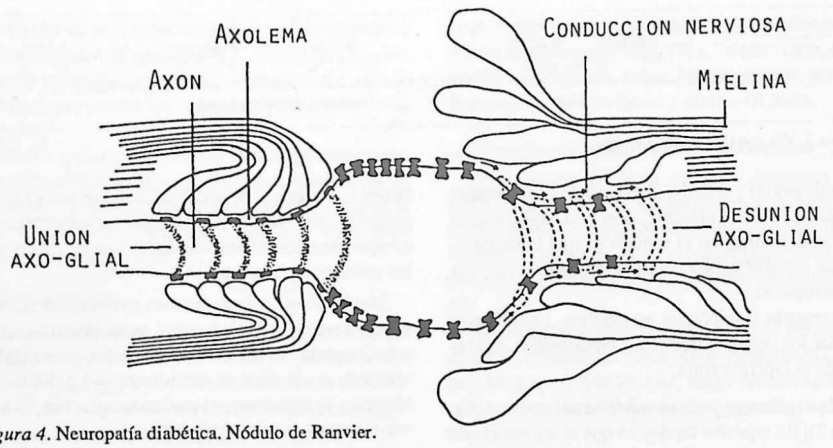


Figura 4. Neuropatía diabética. Nódulo de Ranvier.

La depleción de mioinositol disminuye la formación de fosfatidilinositol, lo que a su vez inhibe la actividad de la sodio-potasio-ATPasa a través del descenso de segundos mensajeros y otros compuestos intermediarios que inactivan a la proteínquinasa, enzima moduladora de la sodio-potasio-ATPasa (14) (Figura 3).

La falta de actividad de la sodio-potasio-ATPasa provoca acumulación de sodio intracelular en los axones mielínicos gruesos, selectivamente en el área del nódulo de Ranvier, lo cual inhibe la despolarización y, en consecuencia, disminuye la velocidad de conducción nerviosa. Además, en esa zona se produce edema localizado, el que favorece la disrupción axo-glial y rompe la unión entre las asas terminales de la mielina y el axolema en la región paranodal. Esta lesión provoca una pérdida irreversible de los canales de sodio, lo que determina un retardo de la despolarización y constituye el punto de inicio de la desmielinización paranodal (Figura 4).

3. *Glicosilación no enzimática de proteínas*

Diversas proteínas tisulares se glicosilan en presencia de concentraciones elevadas de glucosa. En la diabetes experimental se ha comprobado la glicosilación de proteínas en los nervios periféricos, sin que hasta ahora se haya establecido su significado exacto en la génesis de la neuropatía. La tubulina del cerebro puede glicosilarse *in vitro* e *in vivo*, con alteraciones severas de su capacidad de autoasociación y solubilidad. Asimismo, la glicosilación de la tubulina en los nervios periféricos puede tener consecuencias en el transporte axonal y en la estructura de la fibra nerviosa (16).

4. *Neurotrofismo insulínico y transporte axonal*

La atrofia axonal, característica de la diabetes experimental, se debe en parte a una menor síntesis proteica, como también a una disminución del transporte axonal de proteínas estructurales.

En la diabetes estaría poco afectado el componente rápido anterógrado (17 mm/h), que transporta retículo endoplásmico liso, glicoproteínas y algunas enzimas. En cambio, el transporte lento de proteínas axoplásmicas y de enzimas endógenas, tales como la colin-acetil-transferasa y la acetil-colin-esterasa, se encuentra disminuido en un 10-20% (17).

En la diabetes experimental también se ha encontrado una reducción del transporte retrógrado de factores tróficos, que son reciclados y constituyen señales de información al cuerpo neuronal (17).

El déficit de insulina afectaría la disponibilidad y sensibilidad de los factores agonistas neurotróficos.

CLASIFICACION

Según el punto de vista que se considere, se han propuesto múltiples clasificaciones de neuropatía diabética. Así, las hay anatómicas, basadas en el segmento estructural comprometido: radiculopatía, mononeuropatía, polineuropatía, amiotrofia y autonómica; o bien, según el factor predominante, se ordenan en sensitivas, motoras o mixtas (18).

La tendencia actual es clasificarlas sobre bases clínicas, conducta que hemos adoptado para la descripción de estos cuadros neurológicos.

I. *Polineuropatía periférica bilateral simétrica*
Polineuropatía de predominio sensitivo.
Polineuropatía de predominio motor.

II. *Neuropatía proximal simétrica o asimétrica*
Amiotrofia diabética.
Neuropatía femoral, lumbar, etc.

III. *Mononeuropatía*
Pares craneanos.
Nervios periféricos.

IV. *Polineuropatía toracoabdominal.*

V. *Neuroartropatía.*

VI. *Neuropatía autonómica.*

I. POLINEUROPATIA PERIFERICA BILATERAL SIMETRICA

En general, la polineuropatía periférica presenta manifestaciones sensitivas y motoras, con predominio de una de ellas; rara vez existen los tipos puros.

Polineuropatía de predominio sensitivo. Es la forma más frecuente y característica de neuropatía diabética; compromete las extremidades inferiores, excepcionalmente las superiores. Puede presentarse en forma asintomática o con escasos síntomas subjetivos. En el examen neurológico se encuentra disminución o pérdida de la sensibilidad superficial y profunda, especialmente distal; hay arreflexia y disminución o abolición de la sensibilidad vibratoria y ausencia de la capacidad para discriminar frío/calor. La forma sintomática generalmente es de comienzo insidioso, aunque en ocasiones puede ser agudo, muchas veces se desencadena por descompensaciones metabólicas de larga data (19). Se manifiesta por parestesias, sensación de quemadura y dolores de intensidad variable. El dolor es fundamentalmente nocturno y no disminuye al ponerse de pie, como sucede en el de origen isquémico; es de carácter punzante, como descarga eléctrica o sensación de quemadura, con hiperestesia cutánea, a veces desencadenado por el roce de la ropa de cama.

Una variedad infrecuente de esta neuropatía es la forma caquéctica, que se observa de preferencia en el sexo masculino (20). Se presenta después de largos períodos de hiperglicemia, con marcado enflaquecimiento y se acompaña de depresión, insomnio, anorexia e intensos dolores de las extremidades inferiores. En el examen destaca la atrofia muscular, con hiperalgesia cutánea y profunda. La electromiografía demuestra signos de lesiones inespecíficas sensitivo motoras. En la biopsia se encuentra pérdida de los axones.

Otro tipo especial de polineuropatía periférica es la llamada "neuritis insulínica", que si bien no se diferencia de los otros cuadros mencionados, se caracteriza por aparecer después de comenzar la terapia insulínica.

Su etiopatogenia es incierta, pero probablemente tiene relación con modificaciones del sorbitol intracelular al instaurarse el tratamiento con insulina (21).

Hasta hoy no se conoce con exactitud el mecanismo causal del dolor de la neuropatía diabética. Algunos autores lo atribuyen a la regeneración de fibras pequeñas desmielinizadas que provocan impulsos nerviosos espontáneos. Otros lo explican por un aumento de la sensibilidad algésica debida a la hiperglicemia.

Polineuropatía de predominio motor. En ciertas oportunidades la neuropatía periférica presenta un componente predominantemente motor. La manifestación clínica más habitual es la debilidad muscular, en especial de los músculos interóseos del pie, lo que produce la caída plantar e hiperflexión de los ortejos (dedos en martillo), con formación de callos, puntos de apoyo anómalos, zonas de erosión y úlceras. Además, en estos casos se suele encontrar alteraciones de la sensibilidad (22).

II. POLINEUROPATIA PROXIMAL SIMETRICA O ASIMETRICA

Amiotrofia diabética. Es un cuadro polimorfo, caracterizado por gran debilidad de la musculatura proximal de las extremidades inferiores, cuadriceps, psoas ilíaco y aductores, lo que impide a los enfermos ponerse de pie y deambular. En general, hay indemnidad de los músculos de las piernas. Se presenta en forma simétrica o asimétrica, especialmente en sujetos de edad media o avanzada, generalmente hombres. A veces la alteración metabólica no es severa. Con frecuencia se encuentra arreflexia y anestesia periférica. Su comienzo puede ser insidioso o relativamente rápido, acompañado de dolor sordo o de mediana intensidad, en especial al flectar el muslo sobre el abdomen. También se han descrito formas absolutamente indoloras, que

plantean diagnósticos diferenciales con otras patologías de mayor gravedad (23). La amiotrofia es de evolución autolimitada y la rehabilitación física debe iniciarse precozmente por la gran atrofia muscular existente.

Neuropatía femoral. En 1960, Calverly (24) describió un grupo de pacientes con neuropatía femoral uni o bilateral. En ellos existían alteraciones de la sensibilidad de los nervios femorales y la electromiografía demostraba denervación de los músculos paraespinales y síntomas motores semejantes a los de la amiotrofia diabética.

La etiopatogenia de la neuropatía proximal no está aclarada; algunos autores creen que el factor isquémico es el más relevante; en cambio, otros piensan que su causa es metabólica. Lo más probable es que los cuadros asimétricos de comienzo agudo sean de origen trombótico y los subagudos y simétricos tengan una etiología metabólica.

En general, el pronóstico es bueno; el 70 a 80% de los enfermos se recupera en un período variable de seis meses a dos años.

III. MONONEUROPATIA
(NEUROPATIAS FOCALES)

Pares craneanos. La paresia o parálisis de los nervios craneanos, aisladas o múltiples, son complicaciones relativamente frecuentes de la diabetes. Los más comúnmente comprometidos son el III, IV y VI pares craneanos, generando la "oftalmoplejía diabética". No se ha encontrado relación con la edad, sexo, antigüedad de la diabetes y calidad del control metabólico. Los enfermos relatan dolor ocular o retroocular, algunos días antes que aparezca la parálisis, situación que no tiene explicación clara. Algunos creen que el dolor se debería a un compromiso concomitante de la rama oftálmica del trigémino o a la liberación de sustancias del tipo O en las fibras perivasculares de ese nervio. Muy rara vez hay parálisis pupilar, debido a que en el diabético no se lesiona el simpático púpilo-motor, lo que diferencia la parálisis óculomotora diabética de la producida por compresión exógena de esos nervios. Los trastornos descritos regresan espontáneamente en un período variable de 6 a 15 semanas (25).

Otros pares craneanos que pueden afectarse en la diabetes son el VII y el VIII, lo que provoca alteraciones del equilibrio e hipoacusia (26).

Nervios periféricos. Se puede comprometer cualquier nervio espinal; su instalación puede ser brusca o subaguda. Los más habitualmente afectados son: el cubital, el mediano, el radial, el femoral, el cutáneo del muslo y el peroneo. El cuadro clínico depende del nervio lesionado y puede ser exclusivamente motor, sensitivo o mixto. Si el nervio es motor se presenta una paresia o parálisis y atrofia del músculo correspondiente; si al mismo tiempo hay compromiso sensorial, se acompaña de dolor y otros trastornos de la sensibilidad.

Existe un cuadro doloroso de la extremidad inferior, denominado meralgia diabética, que se caracteriza por intenso dolor superficial del muslo debido a neuropatía del femorocutáneo. Es de comienzo agudo y el dolor puede ser de tal intensidad que se requiera de anestesia local del nervio. La patogenia no ha sido aclarada, aunque la teoría del infarto isquémico es la más aceptada (27).

IV. NEUROPATÍA TORACOABDOMINAL
(POLIRRADICULOPATIA TORACOABDOMINAL)

Es una entidad clínica caracterizada por dolor, generalmente intenso, de comienzo rápido y de localización torácica, abdominal o tóracoabdominal. El dolor es de tipo radicular, quemante o constrictivo y puede simular otras patologías viscerales: torácicas (infarto del miocardio) o abdominales (vesiculares o pancreáticas). Por ello se plantean diagnósticos diferenciales que hacen necesario someter a estos enfermos a múltiples exámenes para precisar la causa del cuadro (28). Es más frecuente en sujetos mayores de 50 años, a los que se debe practicar un estudio neurológico completo, buscando alteraciones motoras y sensitivas de la zona afectada. En otras oportunidades el diagnóstico se hace por exclusión, al descartarse el compromiso radicular de otra etiología. Como sucede con las neuropatías en general, la afección es autolimitada.

V. NEUROARTROPATIA

Esta forma de neuropatía también se denomina artropatía de Charcot, en recuerdo de Jean Martin Charcot, quien la describió en pacientes sifilíticos (1868). En 1936, Jordan fue el primero en observarla en diabéticos.

Su patogenia está relacionada con la pérdida de la sensibilidad profunda propioceptiva, con mantención de la función motora. Frente a traumatismos mínimos, no percibidos por el paciente, se producen pequeños rasgos de fractura y lesiones ligamentosas que originan la artropatía.

Este cuadro es de baja prevalencia, 1 de cada 500 diabéticos. Se presenta en individuos con diabetes de larga evolución, mal controlados y portadores de neuropatía periférica. Las articulaciones más comprometidas son las del tarso, las metatarsofalángicas y ocasionalmente, el tobillo. La evolución es indolora, el pie se encuentra deformado, ancho, acortado y la región plantar convexa por subluxación de los metatarsianos. Las alteraciones anatómicas determinan puntos de apoyo anómalos, con formación de callos y úlceras que pueden infectarse.

El diagnóstico se sospecha clínicamente y se confirma con el estudio radiológico del pie. Las radiografías muestran alteraciones óseas que pueden ir desde un grado mínimo, con escasas irregularidades de las carillas articulares comprometidas, hasta una grosera desorganización articular con fragmentación epifisiaria, osteólisis y fracturas patológicas. Junto al proceso destructivo se observa una regeneración ósea desordenada.

El tratamiento es pobre, debe recomendarse el uso de zapatos ortopédicos con zonas de descarga, plantillas moldeadas y reducción de peso.

DIAGNOSTICO

La neuropatía diabética puede presentarse en cualquier fase evolutiva de la enfermedad y se observa tanto en diabéticos insulinodependientes como en no insulinodependientes. Es más frecuente en sujetos mayores de 50 años, de sexo masculino. La descompensación hiperglicémica contribuye a su aparición o agravamiento, aunque también suele comenzar, en forma excepcional, en relación con cuadros de hipoglicemia. Un hecho clínico importante es su desarrollo en los diabéticos enflaquecidos, especialmente la forma dolorosa depresiva. La sintomatología puede ser aguda o subaguda.

Examen físico y neurológico

Es necesario realizar un examen físico completo y descartar otras causas posibles de polineuropatía, tales como tóxicas, Guillain-Barré, paraneoplásicas, alcohólicas, etc.

El examen neurológico está dirigido a buscar alteraciones de la sensibilidad superficial y profunda, que el enfermo generalmente no relata. Es frecuente encontrar zonas de hipoestesia o anestesia distal de las extremidades inferiores, "en calcetín", y más excepcionalmente "en guante", en los miembros superiores. El compromiso motor suele ser moderado y en el examen físico se encuentra debilidad o atrofia muscular y/o deformaciones de las extremidades. La pérdida de los reflejos patelares y aquilianos y las alteraciones de la sensibilidad vibratoria son hechos fundamentales para el diagnóstico.

Exámenes de laboratorio

A continuación se mencionan los exámenes de laboratorio más empleados para complementar el estudio de la neuropatía diabética, los que además, tienen valor para el seguimiento de los casos, así como para la investigación y evaluación de la eficacia de las drogas. 1. Alteraciones del líquido cefalorraquídeo. 2. Estudios electrofisiológicos: Velocidad de conducción nerviosa. Electromiografía. Potenciales de acción evocados. Tolerancia anormal a la isquemia. 3. Sensibilidad vibratoria. 4. Neurometría. 5. Termometría. 6. Biopsia del nervio y músculo.

1. *Alteraciones del líquido cefalorraquídeo.* Prácticamente en todas las formas de neuropatía, cualquiera sea su etiología, se ha encontrado hiperproteinorraquia, con predominio de globulinas. En la neuropatía diabética se ha descrito la existencia de niveles elevados de sorbitol y concentraciones bajas de mioinositol, hallazgos que serían útiles en el diagnóstico diferencial con otras neuropatías (29).

2. *Estudios electrofisiológicos.* Los trastornos electrofisiológicos traducen las alteraciones histopatológicas y bioquímicas de la neuropatía diabética. Hay múltiples formas de efectuar el estudio electrofisiológico, pero sólo analizaremos los exámenes de uso más común: velocidad de conducción nerviosa, electromiografía, potenciales de acción evocados y tolerancia anormal a la isquemia.

Velocidad de conducción nerviosa (VCN). Las alteraciones de la VCN, tanto sensitivas como motoras, pueden detectarse en los primeros 3 a 5 años de diagnosticada la diabetes. Este examen revela el estado funcional de las fibras largas mielínicas; debe recordarse que éstas corresponden sólo al 25% del total de las fibras. Los hallazgos más característicos son: reducción de la velocidad de conducción nerviosa sensitiva y motora, aumento de la dispersión y disminución de la amplitud de los potenciales sensitivos (30). Algunos de estos parámetros pueden modificarse según el grado de hiperglice-

mia; habitualmente mejoran con el buen control metabólico de la enfermedad (31).

Electromiografía. Determina el estado de las fibras largas motoras. Se trata de un examen de gran ayuda para confirmar el diagnóstico de ciertas alteraciones neurológicas, como la amiotrofia diabética, en la que se demuestra denervación del músculo o potenciales de fibrilación. También resulta útil en la polineuropatía tóracoabdominal y en algunas otras radiculopatías, especialmente al inicio de estos cuadros clínicos.

Potenciales de acción evocados. Es el examen más fidedigno y reproducible; determina el estado del axón. Si bien los hallazgos de este método no son exclusivos de la neuropatía diabética, mide con mucha exactitud los trastornos sómato-sensitivos y el retardo de la conducción periférica existente. El uso de esta técnica es limitado debido al elevado costo de los equipos.

Tolerancia anormal a la isquemia. En los pacientes con neuropatía diabética, la isquemia de las extremidades se acompaña de conservación de la velocidad de conducción y de los potenciales sensitivos; si bien la interpretación de este hecho es incierto, algunos autores piensan que se relaciona con la disminución de la longitud internodal, debida a la desmielinización de las fibras nerviosas. Es una técnica de gran utilidad y puede servir para diagnosticar lesiones inaparentes, aunque no son patognomónicas de diabetes. Es así como también se han encontrado estas anormalidades en la insuficiencia hepática y renal, así como en las lesiones de neurona motora, pero al descartar estas últimas patologías, se puede concluir con bastante certeza que se trata de una neuropatía diabética (32).

3. *Sensibilidad vibratoria.* Mide la función de las fibras largas. La determinación de la sensibilidad vibratoria por medio de diapasones es poco confiable; se deben emplear sistemas electromecánicos muy sensibles que permitan modificar la velocidad de las vibraciones, tales como el biotensiómetro y el vibrómetro. Los resultados son reproducibles y no se alteran subjetivamente; es preciso recordar que la sensibilidad disminuye con la edad avanzada. En los diabéticos sintomáticos esta prueba puede ser normal.

4. *Neurometría.* Permite medir el grado de sensibilidad al dolor provocado por un estímulo eléctrico aplicado sobre la piel. Determina el estado funcional de las fibras cortas. Requiere un equipo electrónico de elevado costo, razón por la cual no se efectúa de rutina (33).

5. *Termometría.* También es una técnica para evaluar las fibras cortas y discrimina el nivel de sensibilidad térmica. Sus resultados son bastante reproducibles y se altera muy precozmente, antes que la sensibilidad térmica.

6. *Biopsia de nervio y músculo.* Es un método invasivo, por lo que su uso se limita a la investigación. Se ha descrito degeneración y pérdida de fibras nerviosas, desmielinización segmentaria, hipertrofia de las células de Schwann y edema endoneural. Estos hallazgos permiten formular el diagnóstico en casos dudosos de neuropatía diabética. La biopsia muscular muestra atrofia de grupos de células, lo que se ve habitualmente en la amiotrofia diabética (34).

TRATAMIENTO DE LA NEUROPATIA PERIFERICA

1. *Control de la hiperglicemia.* El estricto control metabólico es la medida más importante en la prevención y tratamiento de la neuropatía diabética. Como se señaló, la hiperglicemia agrava las manifestaciones dolorosas preexistentes. El beneficio antiálgico de la euglicemia con los tratamientos habituales no se manifiesta antes de algunos meses; no obstante, existen claras evidencias que la insulinoterapia intensificada y sobre todo el uso de bombas infusoras de insulina, acortan sustancialmente esos plazos. También se ha informado que el transplante de páncreas, medida curativa de la diabetes, logra la mejoría sintomática de la neuropatía (35), ratificando la importancia del estricto manejo de la diabetes.

2. *Tratamiento de los factores etiopatogénicos de la neuropatía diabética.* En consideración a que los principales trastornos metabólicos de la neuropatía diabética son el alza del sorbitol y la disminución del mioinositol, se ha investigado el efecto de los inhibidores de la aldosa-reductasa, drogas que serían capaces de prevenir la neuropatía y eventualmente curarla.

El inhibidor más usado ha sido el sorbinil, un derivado spirohidantoínico capaz de revertir los trastornos funcionales de la neuropatía en el animal de experimentación. En el humano, en cambio, los resultados han sido escasos. Administrado en dosis

promedio diaria de 250 mg por períodos de 4-6 meses, logra en algunos casos, mejorar la velocidad de conducción nerviosa y disminuir la sintomatología dolorosa. También se ha descrito un aumento de la densidad de las fibras nerviosas en tratamientos prolongados de un año (36, 37).

Esta droga presenta efectos colaterales que se manifiestan precozmente, tales como lesiones maculares de la piel, prurito y linfoadenopatías.

Más recientemente se ha introducido el tolrestat, que tendría menos efectos secundarios que el sorbinil. Estudios cooperativos doble ciego realizados con un alto número de pacientes seguidos por un período de 12 meses, demostraron que este compuesto logra una significativa mejoría sintomática y una recuperación electrofisiológica de la neuropatía diabética (15, 38). Sin duda, se necesita mayor investigación y seguimientos más prolongados que aseguren la efectividad de los inhibidores de la aldosa-reductasa.

Otros fármacos que se utilizan en el tratamiento de la neuropatía diabética son los gangliósidos. Estas sustancias son constituyentes estructurales de las neuronas y se concentran preferentemente en las células de los nervios terminales y en los conos de crecimiento. Sobre estas bases se están empleando gangliósidos exógenos como tratamiento de la neuropatía, a objeto de favorecer la recuperación neuronal. Estos compuestos se incorporan a la membrana celular acelerando la actividad simpática de la sodio-potasio-ATPasa, lo que teóricamente mejoraría la alteración metabólica productora de la neuropatía diabética. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta ahora son poco alentadores (39).

En el cuadro que nos ocupa también deben considerarse otros factores que influyen negativamente en su génesis o agravación, tales como el alcohol, la isquemia periférica, las hiperlipidemias, la desnutrición y la uremia. Igualmente deben proscribirse drogas neurotóxicas, como la nitrofurantoína, tan empleada en el tratamiento de la infección urinaria.

Las vitaminas del complejo B, que han sido largamente usadas en toda forma de neuropatía, no tienen ninguna utilidad, salvo que los pacientes presenten este tipo de avitaminosis.

Una de las manifestaciones más invalidantes de la neuropatía es el dolor, en especial cuando es de gran intensidad. Con respecto a medidas terapéuticas, se ha intentado todo tipo de analgésicos, pero con escasos resultados en el período agudo de dolor. Los anticonvulsivantes, como la fenitoína y la carbamazepina, en dosis habituales, suelen ser de cierta utilidad (40, 41).

La amitriptilina exclusiva o combinada con flufenazina, 25 mg y 1 mg respectivamente, 3 a 4 veces al día, pueden ser beneficiosas, especialmente en la polineuropatía caquéctica y en la forma tóracoabdominal (42).

Cuando el dolor no cede con las medidas señaladas, se puede intentar lidocaína en solución intravenosa, 5 mg/kg peso, durante 30 minutos, en 200 cc de solución glucosada, bajo control electrocardiográfico. Se obtienen períodos de analgesia de 3 a 15 días, pudiendo repetirse esta terapia las veces que sea necesario (2). También se está empleando con relativo éxito otro antiarrítmico por vía oral, la mexiletina, en dosis de 100 mg cada 8 horas. Los antiarrítmicos señalados actúan como estabilizadores de membrana.

Finalmente, se pueden utilizar analgésicos de acción local, como la capsaicina tópica (0,025%) que, aplicada en el área afectada, se ha demostrado útil en el alivio del dolor (43).

VI. NEUROPATIA AUTONOMICA

La neuropatía diabética autonómica afecta a múltiples sistemas y determina una elevada morbilidad y, en ocasiones, una alta mortalidad, como el síndrome de denervación cardíaca. El estudio del compromiso neurovegetativo se realiza sistema por sistema y con pruebas funcionales para cada uno en particular.

A continuación se anota una clasificación de la neuropatía autonómica, que considera los sistemas comprometidos.

Clasificación de la neuropatía autonómica

Sistema cardiovascular: Hipotensión postural. Taquicardia de reposo. Síndrome de denervación cardíaca: Infarto del miocardio y Muerte súbita.

Sistema gastrointestinal: Disfunción esofágica. Gastroparesia. Diarrea diabética.

Sistema génitourinario: a. Vejiga neurogénica. b. Disfunción sexual.

Trastorno sudomotor.

Cambios pupilares.

Debido a la importancia de los temas, el sistema cardiovascular y gastrointestinal se tratan en Capítulos separados, por lo que se hará referencia sólo a los tres últimos señalados en la clasificación.

Sistema génitourinario

El compromiso del sistema génitourinario corresponde a la vejiga neurogénica y a los trastornos de la esfera sexual.

a. *Vejiga neurogénica*

La disfunción vesical constituye una de las manifestaciones más comunes de neuropatía autonómica, cuya prevalencia varía ampliamente, 25 a 87%, según los métodos empleados para su diagnóstico (44).

Si bien la vejiga neurogénica es frecuente, la sintomatología generalmente es escasa y tardía en presentarse. Este cuadro se debe sospechar cuando disminuyen las micciones, en especial nocturnas, y si el volumen urinario es alto, sobre 500 ml, en la primera micción matinal. Esta alteración traduce una hipotonía de la vejiga y una disminución del reflejo urinario a la dilatación vesical, lo que provoca un residuo anormal que favorece las infecciones urinarias.

Otros síntomas frecuentes de vejiga neurogénica son la debilidad del chorro, la incontinencia y la micción imperiosa. No obstante, la manifestación más alarmante es la retención urinaria aguda, la que se presenta habitualmente durante períodos de descompensación metabólica o en concomitancia con otros cuadros agregados, tales como infecciones, cirugía, accidentes vasculares o largos períodos de reposo en cama.

Una forma simple, aunque invasiva, para confirmar la retención urinaria, consiste en medir el residuo vesical después de una micción forzada; las cantidades superiores a 100 ml son anormales.

La vejiga neurogénica plantea el diagnóstico diferencial con otras patologías: adenoma prostático, tumor del cuello vesical, lesiones medulares, etc.

Diagnóstico. Existen diversos métodos de exploración urodinámica, que por su complejidad son realizados por urólogos especializados. Aquí nos referimos, en forma resumida, a los más utilizados.

Cistometría. En la vejiga previamente vaciada se introduce solución fisiológica por un catéter de doble lumen, determinándose la capacidad de llene y las presiones intravesicales en un inscriptor externo. En la vejiga neurogénica se despierta el reflejo miccional con volúmenes superiores a 500 ml y la curva de presión intravesical es larga, plana y sin fase sistólica.

Electromiografía de los músculos perineales y del esfínter vesical. Evalúa el estado de inervación y sinergismo de los grupos musculares mencionados.

Uroflujometría. Se trata de un examen fácil de realizar que informa de la velocidad y potencia del vaciamiento vesical. En los diabéticos, habitualmente se observa un flujo lento con aumento del residuo vesical o un flujo entrecortado por las contracciones irregulares de la vejiga.

También se han usado pruebas electrofisiológicas con potenciales evocados y la velocidad de conducción nerviosa, para distinguir el compromiso de la inervación vesical y de los nervios somáticos.

El empleo del ultrasonido es útil para detectar y medir en forma aproximada el residuo vesical postmiccional.

La pielografía endovenosa, que se utilizaba ampliamente para detectar el volumen residual, debiera proscribirse por las posibles complicaciones renales que provocan los medios de contraste.

Tratamiento. Todas las medidas terapéuticas que actualmente existen para manejar la vejiga neurogénica son consideradas paliativas; hasta hoy no contamos con tratamientos eficaces y curativos.

En los casos de disfunción vesical leve o moderada se puede intentar la reeducación de la vejiga, haciendo orinar al paciente cada 3-4 horas, ayudándose con una compresión manual en la zona del hipogastrio (maniobra de Credé). En algunos casos puede resultar útil usar colinérgicos, como el betanecol (Urocoline) 10-20 mg 3 veces al día, para mejorar la contractibilidad del músculo detrusor. Si no se obtiene mejoría con las medidas señaladas, es necesario recurrir a la autocateterización efectuada 3-5 veces al día.

Por la alta incidencia de infección urinaria, habitualmente se requiere de quimioterápicos o antibióticos.

En casos excepcionales se efectúa la resección del cuello vesical, con el riesgo de provocar incontinencia urinaria y/o eyaculación retrógrada.

b. *Disfunción sexual*

Los diabéticos portadores de neuropatía autonómica pueden presentar dos tipos de alteraciones de la función sexual: impotencia y eyaculación retrógrada. La libido no se compromete.

Impotencia sexual. La prevalencia de impotencia sexual en el diabético es sumamente variable

(25-55%), dependiendo de los grupos estudiados. Sin embargo, no toda impotencia en el diabético es complicación de su enfermedad; en algunos casos se suman factores psicológicos. Para el sujeto, el solo hecho de saber que un número importante de diabéticos presentan impotencia, influye negativamente en la psicología de la erección. Por esta razón, en el análisis de la impotencia es necesario identificar en primer lugar si la causa es orgánica o psicogénica. Son orientadores de organicidad: la mayor edad de los sujetos, la antigüedad de la diabetes, la lentitud en instalarse y la presencia de complicaciones crónicas, en especial neuropatía y vasculopatía periférica. Contrariamente, inclinan a pensar en una causa psíquica de impotencia: la menor edad del sujeto, la diabetes de corta duración, la aparición rápida, la ausencia de complicaciones microangiopáticas y las erecciones nocturnas espontáneas.

También deben considerarse otros factores que pueden contribuir a la incapacidad eréctil, como es el caso de algunos fármacos antihipertensivos, ciertas alteraciones vasculares, la insuficiencia renal y el alcoholismo.

Diagnóstico. El estudio de la impotencia es múltiple e incluye la evaluación clínica, anamnesis cuidadosa, grado de control metabólico y la investigación de otras enfermedades neuroendocrinas. Es necesario determinar los niveles hormonales de testosterona, FSH, LH y PRL, y valorar la erección peneana, midiendo la tumescencia noctuma y el grado de rigidez. A ellos se suman los exámenes neurológicos y vasculares del pene: electrofisiología, flujo sanguíneo (doppler), arteriografía y venografía (45). Para algunos autores el índice doppler arterial general/braquial < 0,75 demuestra compromiso vascular peneano.

Tratamiento. La terapia orgánica requiere de un fuerte apoyo psicológico, realizado por un equipo multiprofesional con amplia experiencia en la materia. Entre las armas terapéuticas actuales se cuentan las inyecciones intracavernosas de papaverina (40-80 mg) o phentolamina, con las que se logra en los casos exitosos, erecciones de 2 o más horas. El resultado es bueno en las impotencias vasculares y pobre o nulo cuando la causa es exclusivamente neurológica.

Ante el fracaso del tratamiento farmacológico, cabe plantear el empleo de sistemas de erección por vacío o el implante de prótesis. En la actualidad éstas son semirrígidas, bien toleradas y las complicaciones (rechazo, infección), han disminuido notablemente.

Eyaculación retrógrada. Esta patología constituye otro trastorno frecuente de la neuropatía simpática del diabético, que impide que el eyaculado se expulse en forma anterógrada, produciéndose su vaciamiento a la vejiga. El orgasmo está presente y en general los enfermos consultan por infertilidad.

El diagnóstico se confirma mediante un examen de orina postcoito. El tratamiento da escasos resultados; se han usado las drogas alfa adrenérgicas, la imipramina y la bromfeniramina en dosis de 8 mg cada 12 horas (46). En algunos casos se ha intentado la reconstrucción quirúrgica del esfínter vesical incompetente.

Trastorno sudomotor

El sistema nervioso vegetativo, a través de las fibras simpáticas, inerva las glándulas sudoríparas; por esta razón, los diabéticos con compromiso autonómico pueden presentar disfunción de la sudoración. Se suele observar anhidrosis, sudoración anormal generalizada o sectorial. Además, el reflejo sudoral post gustativo está exagerado y los enfermos sufren de transpiración durante la ingesta alimentaria (47). Es importante informar a los pacientes que este signo es independiente de la hipoglicemia; contrariamente, la ausencia de sudoración puede enmascarar una hipoglicemia.

El diagnóstico del trastorno sudomotor se puede confirmar pincelando la piel con una solución de Quinizarina: las zonas secas permanecen de color gris y las áreas húmedas, por transpiración excesiva, adquieren un tono púrpura.

Para controlar este cuadro se han usado las drogas anticolinérgicas y la clonidina, con resultados muy variables.

Cambios pupilares

Muchos pacientes diabéticos presentan cambios pupilares como manifestación de neuropatía autonómica. La alteración más frecuente es la miosis persistente sin dilatación en la oscuridad, lo que sugiere una alteración del simpático. También suelen presentar retardo o ausencia del reflejo a la luz, lo que traduce una lesión parasimpática. Estas alteraciones de la pupila no tienen tratamiento específico (48).

BIBLIOGRAFIA

1. Jaspan J: The neuropathies of diabetes. En: De Groot L. ed: Endocrinology. Vol. 2. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders & Co 1989; pp 1475-511
2. Harati Y: Diabetic peripheral neuropathies. Ann Intern Med 1987; 107: 546-59
3. Lehtimen JM, Vusitupa M, Siitonen O. y cols: Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and non diabetic control subjects. Diabetes 1989; 38: 1307-13
4. Greene D, Lattimer S, Sima A: Pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy. Diabetes Metab Res 1988; 4: 201-21
5. Pirart J: Diabetic neuropathy: a metabolic or a vascular disease? Diabetes 1965; 14: 1-9
6. Sugimura K, Dyky PJ: Multifocal fiber loss in proximal sciatic nerve in symmetrical distal diabetic neuropathy. J Neurol Sci 1982; 53: 501-6
7. Sima AA, Lattimer S, Yagihashi S, Greene D: Axoglial dysfunction: a novel structural lesion that accounts for poorly reversible slowing of nerve conduction in the spontaneously diabetic bio-breeding rat. J Clin Invest 1986; 77: 474-84
8. Ohi T, Poduslo J, Dyck P: Increased endoneurial albumin in diabetic polyneuropathy. Neurology 1985; 35: 1790-11
9. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A: Trapped immunoglobulins on peripheral nerve myelin from patients with diabetes mellitus. Diabetes 1986; 35: 999-1003
10. Dyck J: Hypoxic neuropathy; does hypoxia play a role in diabetic neuropathy? Neurology 1989; 39: 111-8
11. Newrick PG, Wilson AJ, Jakubowski J. y cols: Sural nerve oxygen tension in diabetes. Br Med J [Clin Res] 1986; 293; 1053-4
12. Pirart J: Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care 1978; 1: 168-88
13. Jakobsen J: Early and preventable changes of peripheral nerve structure and function in insulin-deficient diabetic rats. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1979; 42: 509-18
14. Greene D, Lattimer S, Sima A: Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potasium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. N Engl J Med 1987; 316: 599-606
15. Boulton AJM, Levin S, Comstock T: A multicentre trial of the aldose -reductase inhibitor: Tolrestat in patients with symptomatic diabetic neuropathy. Diabetologia 1990; 33: 431-7
16. Greene DA, Sima AAF, Pfeifer MA: Neuropathy. En: Mogensen CE, Standl E. eds: Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications. Diabetes Forum Series. Vol. 2. Berlin-New York: Walter de Gruyter 1989; pp 93-149
17. Sidenius P: The axonopathy of diabetic neuropathy. Diabetes 1982; 31: 356-63
18. Brown MJ, Asburry AK: Diabetic neuropathy. Ann Neurol 1984; 15: 2-12
19. Morley GK, Mooradian AD, Levine AL. y cols: Mechanism of pain in diabetic peripheral neuropathy: effect of glucose on pain perception in humans. Ann J Med 1984; 77: 79-82
20. Ellenberg M: Diabetes neuropathic cachexia. Diabetes 1974; 23: 416-42
21. Sidenius P, Jakobsen J: Peripheral neuropathy in rats induced by insulin treatment. Diabetes 1983; 32: 383-6
22. Ellenberg M: Diabetic neuropathy. Clinical aspects. Metabolism 1976; 25: 1627-55
23. Moeser PJ, Kent JR: Diabetic amyotrophy without pain. A puzzling clinical picture. Postgrad Med 1991; 89: 90-2
24. Calverley JR, Mulder DW: Femoral neuropathy. Neurology [Minneap] 1960; 10: 963-7
25. Zorrilla J, Kosak GP: Ophthalmoplejia in diabetes mellitus. Ann Intern Med 1967; 67: 968-76
26. Delucchi E, Donoso J, Martínez A: Effects of juvenile diabetes mellitus on inner ear. En: Paparella M, Goycolea M. eds: Clinical Problems in Otitis Media and Involutions in Surgical Otology. Baltimore: Williams & Wilkins 1982; pp 143-51
27. Raff MC, Sangalang V, Asburry AK: Ischemic mononeuropathy multiplex associated with diabetes mellitus. Arch Neurol 1968; 14: 487-99
28. Harati Y, Niakan E: Diabetic thoracoabdominal neuropathy: a cause for chest and abdominal pain. Arch Intern Med 1986; 146: 1493-4
29. Servo C, Bergstrom L, Pagelholm R: Cerebrospinal fluid sorbitol and myoinositol in diabetic polyneuropathy. Acta Med Scand 1977; 56: 111-6
30. Dorfman LJ, Cimmins KL, Reaven GM. y cols: Studies of diabetic polyneuropathy using conduction velocity distribution DCV analysis. Neurology 1983; 33: 773-779.
31. Young RJ, MacIntire CC, Martyn CN: Progression of subclinical polyneuropathy in young patients with type I diabetes: Associations with glycemic control and microangiopathy (microvascular complications). Diabetologia 1986; 29: 156-61
32. Horowitz SH, Ginsberg-Fellner F: Ischemia and sensory nerve conduction in diabetes mellitus. Neurology 1979; 29: 695-704
33. Masson E, Veves A, Fernando D, Boulton AJM: Current perceptions thresholds: a new, quick and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. Diabetologia 1989; 32: 724-8
34. ADA Consensus Statement: Diabetic Neuropathy 1991; 14[Suppl 2]: 63-8
35. Kennedy W, Navarro J, Goetz F. y cols: Effect of pancreatic transplantation on diabetes neuropathy. N Engl J Med 1990; 322: 1031-6
36. Sima AA, Bril V, Nathaniel V. y cols: Regeneration and repair of mielinated fibers in sural nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. N Engl J Med 1988; 319: 548-54
37. Young RJ, Edwing DJ, Clarke BF: A controlled trial of sorbinil, an aldose -reductase inhibitor, in chronic painful diabetic neuropathy. Diabetes 1983; 32: 938-42
38. Boulton AJM: Effects of Tolrestat, a new aldose-reductase inhibitor, in nerve conduction and paresthetic symptoms in diabetic neuropathy. Diabetologia 1986; 29: 521-3
39. Leninger C, Pernet A, Moody JF, Aspal JP: Effects of gangliosides on diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 1989; 7: 251-8
40. Rull JA, Quibrera R, González-Millán H, Lozano-Castañeda O: Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine: a double-blind crossover study. Diabetologia 1969; 5: 215-8
41. Saudek CD, Werns S, Reidemberg MM: Phenytoin in treatment of diabetic symmetrical polineuropathy. Clin Pharmacol Ther 1977; 22: 196-99
42. Gade GN, Hofeldt FD, Treece GL: Diabetic neuropathic cachexia. Beneficial response to combination therapy with amitriptiline and fluphenazine. JAMA 1980; 243: 1160-1
43. Baier E, García de los Ríos M: Farmacoterapia de las complicaciones crónicas de la diabetes: Una revisión crítica. Bol Hosp SJ de Dios 1991; 38: 289-97
44. Niakan E, Harati Y, Comstock C: Diabetic autonomic neuropathy. Metabolism 1986; 35: 224-34
45. Gerstenberg TC, Levin RJ, Wagner G: Erection and eyaculation in man. Assessment of the electromyographic activity of the bulbocavernosus and ischiocavernosus muscles. Br J Urol 1990; 65: 395-402
46. Andoloro V, Dube A: Treatment of retrograde eyaculation with brompheniranine. Urology 1975; 5: 520-2
47. Watkins P: Facial sweating after food. A new sign of diabetic autonomic neuropathy. Br Med J 1973; 1: 583-7
48. Smith S, Brown P: Pupillary signs in diabetes autonomic neuropathy. Br Med J 1978; 11: 924-7

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
SERVICIO de Bibliotecas
ESCUELA DE MEDICINA

DIABETES Y APARATO DIGESTIVO

26

Dr. Esteban Parrochia B.

La diabetes es un trastorno metabólico complejo, con repercusiones y complicaciones que afectan potencialmente todos los órganos y sistemas, y en cuya patogenia intervienen diversos mecanismos básicos tales como la micro y macroangiopatía y la neuropatía, tanto periférica como autonómica.

Ningún órgano escapa al riesgo de ser afectado por la diabetes, especialmente cuando ésta es de larga evolución o bien, cuando ha cursado con deficiente compensación metabólica.

Si bien las complicaciones clínicamente más llamativas e importantes de la diabetes son, sin lugar a dudas, las renales (nefropatía diabética e insuficiencia renal), las oculares (retinopatía diabética y eventual ceguera), las arteriales (cardiopatía coronaria, insuficiencia arterial cerebral y de extremidades inferiores) y las infecciones, hay que tener presente que el compromiso digestivo no es infrecuente ni despreciable. Aparentemente, las complicaciones digestivas de la diabetes son tan frecuentes como las de otros aparatos, pero no cabe duda que son menos llamativas y de evolución y pronóstico menos grave. Fueron descritas inicialmente por Bargen y cols., en 1936, y luego analizadas en forma más detallada por Katz y Spiro en 1966 (1).

Entre ellas destacan las complicaciones esofágicas, gástricas e intestinales, siendo menos comunes y aparentes las biliares, colónicas y pancreáticas (2, 3, 4).

I. COMPROMISO ESOFAGICO

Aun cuando anatómicamente el esófago es un solo órgano, desde el punto de vista fisiológico, en él se reconocen dos segmentos (5) con funciones diferentes y bien definidas:

A. *Cuerpo esofágico*, el que gracias a las contracciones peristálticas primarias y secundarias de su musculatura, es responsable del transporte activo del bolo alimentario desde la hipofaringe al estómago. Su disfunción por causas orgánicas (intraluminares, parietales o extrínsecas) o por alteraciones motoras, se manifiesta clínicamente por el síndrome disfágico (6).

B. *Vestíbulo esofágico*, que desempeña una función esfinteriana y representa una barrera de alta presión, interpuesta como exclusa entre dos compartimentos con diferentes presiones que son el cuerpo esofágico y el fondo gástrico. Este mecanismo esfinteriano permanece cerrado en reposo con una presión de 16-18 mm de Hg, se abre debido a las degluciones al llegar hasta él las ondas propulsivas y luego vuelve a contraerse, lo que evita el reflujo gastroesofágico, es decir, condiciona la continencia cardial. Su disfunción determina incontinencia esfinteriana, la que clínicamente se expresa por el síndrome de reflujo gastroesofágico, cuyo síntoma patognomónico es la pirosis (6).

Mandelstam y cols., (7) fueron los primeros en describir la existencia de una esofagopatía diabética. Primero la estudiaron desde el punto de vista clínico y radiológico (7) y luego precisaron sus características manométricas (8), comparándolas con las de otros trastornos esofágicos motores y, en especial, con el presbiesófago y con la miotonía distrófica. Como consecuencia de esos trabajos y como lo señala Pope (9), actualmente se sabe que la diabetes determina en el esófago la aparición de un trastorno motor difuso, de carácter hipotónico, que compromete fundamental y casi exclusivamente el cuerpo esofágico y, sólo muy excepcionalmente, el funcionamiento del mecanismo esfinteriano esofágico inferior (10, 11, 12).

Se considera que existe algún grado de alteración motora esofágica en el 80% de los diabéticos con evidencias de neuropatía autonómica. Sin embargo, este compromiso, detectable manométricamente, sólo tiene manifestación clínica en la minoría de los casos.

1. *Manifestaciones clínicas*

Como el trastorno motor producido por la diabetes afecta esencialmente la actividad propulsiva corporal (11, 12, 13), clínicamente se manifiesta por un síndrome disfágico generalmente leve o moderado que aumenta en decúbito, y es estable o muy poco progresivo, sin regurgitaciones alimentarias ni dolores retroesternales pseudoanginosos. Por el contrario, el síndrome de reflujo gastroesofágico ácido con pirosis es excepcional como expresión de compromiso esofágico de la diabetes. Sólo se detecta en casos aislados en los que se asociaría incontinencia cardial, reducción de la capacidad de barrido por trastorno de la motilidad corporal y aumento de la presión intragástrica consecutiva a estasia.

2. *Manifestaciones radiológicas*

a. Disminución o desaparición de la motilidad del cuerpo esofágico, lo que se traduce por la falta de ondas peristálticas y aparición de ondas terciarias no propulsivas del tercio inferior del esófago.

b. Retardo del vaciamiento esofágico (más de 20 segundos) en decúbito.

c. Hipotonía y leve dilatación del cuerpo esofágico.

d. Ausencia de reflujo gastroesofágico espontáneo o provocado por el test de sifonaje de Carvalho.

3. *Alteraciones manométricas*

El registro y estudio de las presiones intraluminales revelan normalidad en el funcionamiento del esfínter faringoesofágico y generalmente también del esófago gástrico. En cambio, la motilidad corporal se encuentra alterada en una alta proporción de casos (3, 11, 12, 13) y muy especialmente en los que tienen otras evidencias de neuropatía autonómica, como hipotensión postural, diarrea nocturna, impotencia, vejiga neurogénica, alteraciones de la sudoración, etc.

Las siguientes son las principales alteraciones motoras esofágicas demostradas manométricamente en los diabéticos:

a. Disminución del número y amplitud de las ondas peristálticas y su eventual desaparición.

b. Degluciones no seguidas de ondas de contracción corporales.

c. Ondas de contracción espontáneas, simultáneas, incoordinadas y no propulsivas.

d. Retardo del vaciamiento esofágico por pérdida de motilidad.

Sólo muy ocasionalmente se pesquisa hipotonía u otras disfunciones esfinterianas capaces de condicionar reflujo gastroesofágico.

Aún no están completamente aclarados los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la producción de la esofagopatía diabética, pero se cree que ésta sería el resultado de una neuropatía autonómica con fenómenos de desmielinización y degeneración axonal, tanto de las fibras vagales como de las simpáticas. Estas alteraciones histológicas, inicialmente reversibles, estarían relacionadas con el depósito de sorbitol y fructosa en las células de Schwann (3, 14).

Aparentemente, el compromiso de las fibras vagales sería más precoz e intenso que el de las simpáticas y, en el fondo, equivaldría a una vagotomía metabólica no quirúrgica. Es discutible si existen o no lesiones de los plexos mientéricos.

En resumen, los diabéticos con evidencias de neuropatías autonómicas presentan en un elevado porcentaje de casos una esofagopatía hipotónica corporal, habitualmente sin incontinencia cardial, reflujo ni esofagitis péptica, que se asocia generalmente a compromiso gástrico y/o intestinal.

Además del trastorno motor descrito, otra complicación esofágica bastante común de la diabetes es la Candidiasis (3, 4) que, sin duda, es la infección esofágica más frecuente e importante. Se encuentra en alrededor del 6% de las endoscopías digestivas altas y se presenta no sólo en diabéticos, sino también en sujetos desnutridos, inmunodeprimidos y portadores de neoplasias.

Muchas candidiasis esofágicas son asintomáticas y constituyen simples hallazgos endoscópicos. Sin embargo, otras se manifiestan clínicamente por disfagia y especialmente por odinofagia, con dolores retroesternales que aparecen al deglutir y se irradian al dorso, y a veces por sangramientos digestivos.

El diagnóstico de candidiasis esofágica se sospecha por la aparición de disfagia y dolor a la deglución en pacientes predispuestos (diabéticos, desnutridos, cancerosos) y se confirma por los siguientes hallazgos:

a. Endoscópicos: congestión, edema, friabilidad, erosiones y secreción blanquecina y cremosa que recubre las lesiones.

b. Radiológicos: alteraciones del relieve interno con pliegues edematosos, engrosados, irregulares y espiculados.

c. Serológicos: las reacciones de aglutininas y precipitinas tienen poco valor diagnóstico, ya que hay resultados positivos de carácter anamnéstico.

d. Micológicos: el hallazgo de hongos en frotis de secreciones y en biopsias esofágicas es el mejor elemento diagnóstico.

El diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con la esofagitis péptica por reflujo ácido y excepcionalmente, con la esofagitis herpética, con el compromiso esofágico del síndrome de Stevens-Johnson y con la esofagitis por cáusticos cuando la ingestión es negada por el paciente.

Tratamiento. Lo habitual es administrar Nistatina en suspensión oral, en dosis de 250.000 unidades (2, 5 ml), cada 2 ó 4 horas, por una semana. También puede recurrirse al Ketoconazol oral en dosis diarias de 200 a 400 mg, por una semana. La Anfotericina B es un antifúngico de amplio espectro de acción, pero tiene el inconveniente de su elevada toxicidad y de no absorberse por vía oral, lo que obliga a su administración endovenosa. Sólo se indica en casos severos o resistentes a la nistatina y en aquéllos en que hay invasión y diseminación sistémica. La dosis diaria es de 0,5 mg por kg de peso, en 500 ml de solución glucosada al 5% administrados cada 4 a 6 horas durante una semana (15).

II. COMPROMISO GASTRICO

La gastropatía diabética fue descrita por Kassander en 1958 (16). Está presente en el 20 a 30% de los diabéticos, tanto Tipo I como II, y es especialmente frecuente en los de larga evolución, con deficiente control metabólico y con evidencias de neuropatía autonómica, en particular, de hipotensión postural (17).

Desde el punto de vista fisiopatológico se caracteriza por hipotonía y pérdida de la actividad motora peristáltica del estómago, lo que determina atonía y paresia gástricas con un típico síndrome de retención sin obstrucción pilórica, similar al que se observa en la vagotomía quirúrgica. Al igual de lo que ocurre en esta última condición, en la gastropatía diabética el estómago no es capaz de recibir mayores volúmenes sin aumentar su presión intraluminar, porque pierde su capacidad de relajación adaptativa. Por otra parte, el diabético con gastropatía también pierde la capacidad que tiene el sujeto normal de vaciar primero los líquidos y después los sólidos (2, 3, 4 18, 19).

El compromiso gástrico de la diabetes, aún cuando presente, muchas veces es asintomático. Cuando tiene traducción clínica, se manifiesta por malestar y sensación de peso epigástrico, náuseas, vómitos, síndrome de reflujo gastroesofágico con pirosis y regurgitaciones, y tendencia a la formación de bezoares.

La alteración de la motilidad gástrica se comprueba mediante el *Test de Goldstein* o *Saline Load Test;* el estudio radiológico muestra retención de más del 50% del bario administrado a los 30 minutos; además, son útiles la exploración radioisotópica y los procedimientos manométricos. Para someterse a estos exámenes, los pacientes no deben estar tomando anticolinérgicos, bloqueadores ganglionares, antidepresivos ni tranquilizantes.

Cuando la gastropatía diabética produce molestias y síntomas o interfiere en el tratamiento dietético y farmacológico de la afección, su tratamiento se basa principalmente en la administración de metoclopramida o de domperidona (20, 21, 22). Estas drogas tienen una acción antidopaminérgica y reforzarían el efecto de la acetilcolina sobre la fibra muscular lisa. Sin embargo, no son siempre efectivas. Se administran en dosis de 10 mg, 15 a 30 minutos antes de las comidas y en la noche al acostarse. La domperidona es más activa que la metoclopramida y tiene menos efectos colaterales. Entre estos últimos, se describen signos neurológicos extrapiramidales, galactorrea y ocasionalmente diarrea.

Itoh y cols., en 1984 (23), Tomomasa y cols., en 1986 (24) y Depoortere y cols., (25) demostraron que la eritromicina reproduce los efectos de la motilina sobre la motilidad gastrointestinal. Es decir, la eritromicina, al igual que algunos otros macrólidos relacionados con ella, es un gastroquinético agonista de la motilina. Esta es un polipéptido que estimula el complejo motor migratorio en el período interdigestivo, actuando sobre receptores específicos ubicados en la mucosa antral y duodenal, acción que condiciona el vaciamiento gástrico y que parece ser bloqueada por el polipéptido pancreático. Trabajos del grupo de Vantrappen (26, 27) han confirmado en pacientes con gastroparesia diabética, que la administración endovenosa de eritromicina acelera dramáticamente la motilidad y el vaciamiento gástricos, haciendo incluso desaparecer la diferencia normalmente existente entre el tiempo de vaciamiento de sólidos y líquidos (18, 19). La administración oral de eritromicina tiene efectos similares, aunque mucho menos marcados.

Estos trabajos, tanto experimentales como clínicos, inducen a pensar que no es aventurado esperar que derivados de la eritromicina, sin acción antimicrobiana, puedan aparecer próximamente.

También se ha demostrado que la motilina endovenosa normaliza la velocidad de vaciamiento gástrico en diabéticos insulinodependientes con gastroparesia diabética. La motilina, debido a su corta vida media, no tiene aún una aplicación práctica, pero el desarrollo de sustancias llamadas motilides (agonistas de los receptores de motilina) podrían ser una solución a futuro (28).

Un hecho que rara vez se menciona en la literatura médica, pero que llama la atención, es la frecuencia aparentemente menor en los diabéticos, de úlcera péptica gastroduodenal, que es tan común en nuestra población general adulta. A este respecto, Doteval (29) señala que, según su experiencia, la úlcera duodenal sería menos frecuente en los diabéticos que en los sujetos no diabéticos, pero que la úlcera gástrica tendría la misma prevalencia en ambos grupos.

Lo anterior podría explicarse por el hecho que la neuropatía vagal anula uno de los mecanismos estimuladores de la secreción ácida de las células parietales de la mucosa fúndica. Por otra parte, es posible que, aún existiendo úlcera, no haya dolor, debido a una alteración de la sensibilidad visceral consecutiva a la neuropatía autonómica.

III. COMPROMISO INTESTINAL

En los diabéticos, el compromiso del intestino delgado tiene la misma frecuencia que el trastorno esofágico y gástrico, pero a diferencia de estos últimos, que pueden ser asintomáticos o presentar sólo manifestaciones leves e inespecíficas, sus síntomas clínicos son, por lo general, mucho más llamativos y molestos (2, 3).

Esquemáticamente, la neuroenteropatía diabética se expresa por dos síndromes principales:

A. *Diarrea diabética*

Se caracteriza por un síndrome diarreico alto de tipo intermitente, con deposiciones líquidas, sin signos de organicidad y de predominio nocturno; afecta más a los hombres que a las mujeres y a los diabéticos jóvenes Tipo I. Se acompaña frecuentemente de incontinencia anal y cursa con apetito conservado, aún cuando es común que los pacientes reduzcan su alimentación en un vano intento por controlar la diarrea. En términos generales se estima que un 10% de los diabéticos presenta este molesto tipo de diarrea, la que desde el punto de vista fisiopatológico se atribuye a la existencia de una neuropatía autonómica visceral (neuroenteropatía diabética) (30).

B. *Síndrome de malabsorción*

Se presenta en una pequeña proporción de los diabéticos que tienen diarrea (31). Se caracteriza por un síndrome diarreico alto, con heces voluminosas (más de 250-300 gramos diarios), de aspecto esteatorreico (amarillentas, pálidas, rancias, que flotan en el agua y que, a veces, tienen aspecto aceitoso o grasoso). En ellas se demuestra un aumento del contenido de grasas (grasas neutras y ácidos grasos), ya sea por simple estudio microscópico con tinción de Sudán III, o por determinación química de muestras fecales aisladas (más de 5 gramos de grasas por 100 gramos de heces) o por el método de balance (coeficiente de excreción superior al 8-10% de lo ingerido).

A diferencia de la diarrea diabética simple atribuible a las alteraciones motoras derivadas de la neuroenteropatía, se piensa que la esteatorrea de estos pacientes, conjuntamente con el compromiso de su estado general y con sus manifestaciones carenciales específicas, se debería a la producción de un síndrome de asa ciega, con pululación anormal cuanti y cualitativa de flora colónica en asas intestinales hipotónicas y dilatadas a consecuencia de la neuroenteropatía.

Esta flora (32, 33) modifica los ácidos biliares primarios de origen hepático que llegan al intestino (ácido cólico y quenodeoxicólico), produciendo su desconjugación (pérdida de taurina y/o de glicocola) y su dehidroxilación, lo que da origen a los llamados ácidos biliares secundarios (ácido litocólico y deoxicólico). Estos normalmente sólo se forman en pequeñas cantidades en el colon, pero no en el intestino delgado.

Todas estas sustancias tienen menor poder formador de micelas que los ácidos biliares primarios. Es por ello que en estas circunstancias se produce una interferencia en la solubilización, digestión y absorción de las grasas, del caroteno, de las vitaminas liposolubles, del colesterol y de la vitamina B12.

El resultado de toda esta cadena de eventos es la instalación de un síndrome clínico de malabsorción con diarrea de tipo esteatorreico, anemia macrocítica o megalocítica y compromiso del estado general.

Los gérmenes capaces de actuar sobre los ácidos biliares y modificarlos, son básicamente anaerobios (bacteroides, veillonellas, lactobacilos, etc.) así como algunos aerobios (*Staphylococcus aureus, Streptococcus faecali).* Todos ellos poseen una tauro o glicocolato amidasa y una 7-dehidroxilasa, las que actúan a pH óptimo de 6,0 a 7,0. En cambio, la *Escherichia Coli* carece de estos enzimos y no tiene acción sobre los ácidos biliares.

Con respecto al tratamiento de la diarrea motora de la diabetes atribuida a neuroenteropatía ha sido, hasta hace poco, un problema prácticamente insoluble y refractario a todas las medidas habituales, tanto dietéticas como medicamentosas. No obstante, en el último tiempo se ha observado que la administración oral de Fenitoína (34), en dosis de 300 mg diarios (comprimidos de 100 mg), es capaz de suprimir la diarrea diabética. El efecto se manifiesta a partir de las 48 horas y se mantiene mientras dure el tratamiento. Se desconoce el mecanismo por el cual la fenitoína ejerce su efecto favorable. Se piensa que esta droga también podría ser útil en el tratamiento de otras manifestaciones clínicas de neuropatía periférica y/o autonómica.

Algunos autores han comunicado resultados aparentemente promisorios en casos aislados de diarrea diabética tratados con carbamazepina y clonidina (35).

Con respecto al tratamiento del síndrome de malabsorción, éste consiste fundamentalmente en la administración de antibióticos que controlen la pululación bacteriana representada, en su mayoría, por anaerobios. Entre los antibióticos recomendados se incluyen la Neomicina, la Lincomicina, la Clindamicina, la Tetraciclina, el Cloramfenicol, el Metronidazol, etc.

Con el objeto de tratar de corregir la neuroenteropatía que causa el trastorno motor de base, creemos conveniente utilizar simultáneamente fenitoína.

IV. COMPROMISO COLONICO Y ESFINTERIANO ANAL

Se manifiesta por constipación, que es más frecuente en los diabéticos que en la población sana de igual edad y sexo. Se estima que alrededor del 25% de los diabéticos presenta una constipación que oscila desde leve a severa, incluso con la posibilidad de llegar a la formación de fecalomas. Es más común en los pacientes con evidencias de neuropatías autonómicas (80%) que en aquéllos sin complicaciones (20%) (36, 37).

Los estudios de actividad mioeléctrica y de motilidad colónica han demostrado que en los casos de constipación severa hay ausencia de actividad motora e hipotonía del colon.

El tratamiento es deficiente y se basa en el empleo de regímenes ricos en fibra, administración de salvado de trigo, lubricantes y, eventualmente, neostigmina.

La incontinencia fecal es relativamente común, tanto en los diabéticos que presentan diarrea como en los que tienen tránsito intestinal normal. Estudios manométricos han demostrado una disminución de la presión de cierre del esfínter, lo que puede deberse a trastornos en la inervación (neuropatía) o a alteraciones de las propias fibras musculares (37).

V. COMPROMISO DEL HIGADO Y VIAS BILIARES

La principal alteración hepática de la diabetes es el hígado graso o esteatosis. Según diversos autores, su frecuencia fluctúa entre 20 y 70%. Es más común en los diabéticos adultos o ancianos Tipo II obesos. La alteración es reversible si se compensa adecuadamente el trastorno metabólico. Con respecto a las vías biliares, parecería que la colelitiasis es más frecuente en los diabéticos que en la población general, lo que se debería a lo siguiente: a) Hipomotilidad de la vesícula biliar y disinergia entre contracción vesicular y relajación esfinteriana, lo que favorecería la ectasia biliar. b) Bilis litogénica con mayor concentración de colesterol y menor cantidad de ácidos biliares.

VI. DIABETES Y PANCREAS

La pancreatitis aguda se acompaña de hiperglicemia transitoria hasta en el 50-70% de los casos. La pancreatitis crónica cursa con diabetes en alrededor del 30% de los pacientes, porcentaje que asciende progresivamente en los casos más avanzados, llegando hasta un 70% en aquéllos con litiasis y calcificación de la glándula. El cáncer del páncreas evoluciona con diabetes en un 10 a 15% de los enfermos.

En resumen, tanto las afecciones tumorales como las inflamatorias agudas y crónicas del páncreas pueden alterar el metabolismo de los hidratos de carbono y evolucionar con hiperglicemias y glucosurias transitorias o con una diabetes franca, derivada seguramente de la destrucción de los islotes de Langerhans (3)

La interrogante que surge consiste en precisar si la diabetes preexistente propende a la aparición de afecciones inflamatorias o tumorales del páncreas exocrino. El problema es difícil de responder en forma categórica, pero se pueden señalar algunos hechos que parecen demostrados y aceptados:

Entre los diabéticos, la proporción de sujetos que presenta respuestas subnormales a la estimulación pancreática o que exhiben cierto grado de insuficiencia exocrina, es mayor que en la población general.

La incidencia de pancreatitis aguda es dos veces mayor en los diabéticos que en los sujetos sanos.

El cáncer pancreático en los diabéticos duplica la frecuencia observada en los no diabéticos.

VII. DIABETES Y ABDOMEN AGUDO

Una consecuencia frecuente de la diabetes en el ámbito de la patología abdominal es la evolución larvada, atenuada y engañosa, que en estos pacientes puede adoptar una serie de cuadros abdominales agudos, tanto médicos como quirúrgicos, tales como apendicitis, colecistitis, diverticulitis, pancreatitis y peritonitis (3).

El hecho que señalamos puede conducir a diagnósticos tardíos, tratamientos inoportunos y graves complicaciones. En efecto, ya sea debido a neuropatía o a inmunodepresión, estos cuadros abdominales agudos frecuentemente tienen una evolución muy solapada, en la que destacan el dolor de menor intensidad y la ausencia o escasa magnitud de la fiebre, es decir, se minimizan las dos principales manifestaciones clínicas de los cuadros abdominales agudos.

BIBLIOGRAFIA

1. Katz LA, Spiro HM: Gastrointestinal manifestations of diabetes. N Engl J Med 1966; 275: 1350-61
2. Goyal RK, Spiro HM: Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus. Med Clin North Am 1971; 55: 1031-44
3. Parrochia E: Diabetes y aparato digestivo. Bol Hosp SJ de Dios 1987; 34: 171-6
4. Algard M, Ponsot Ph, Paolaggi JA: Complications digestives du diabetes sucré. Paris: Encyclopédie Médicale-Chirurgicale 1988; Année 59, Numero specialisé 93, page 9089
5. Parrochia E: Fisiología del esófago. Bol Hosp SJ de Dios 1972; 19: 144-50
6. Parrochia E: Síndromes esofágicos. Bol Hosp SJ de Dios 1972; 19: 151-8
7. Mandelstam P, Lieber A: Esophageal disfunction in diabetic neuropathy-gastroenteropathy. JAMA 1967; 201: 582-6
8. Mandelstam P, Siegel CI, Lieber A, Siegel M: The swallowing disorders in patients with diabetic neuropathy. Gastroenterology 1969; 56: 1-2
9. Pope CE: Diabetes mellitus and esophageal function. Gastroenterology 1969; 56: 183-4
10. Silber W: Diabetes and esophageal disfunction. Br Med J 1969; 3: 688-90
11. Parrochia E: Trastornos motores del esófago. Bol Hosp SJ de Dios 1973; 20: 141-7
12. Hollis JB, Castell DO, Braddom RL: Esophageal function in diabetes mellitus and its relation to peripheral neuropathy. Gastroenterology 1977; 73: 1098-1102
13. Parrochia E, Dávila M, Rufín F: Valor clínico del estudio de la motilidad esofágica. Rev Méd Chile 1970; 98: 456-65
14. García H, Tapia JC: Nuevos conceptos en la patogenia de las complicaciones diabéticas crónicas. Bol Hosp SJ de Dios 1988; 35: 163-7
15. Gillin JS, Kurtz RC: Treatment for candida esophagitis. Gastroenterology 1983; 85: 971-2
16. Kassander, P: Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabeticorum). Ann Intern Med 1958; 48: 797-812
17. Keshavarzian A, Iber FL, Vaeth J: Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. Am J Gastroenterol 1987; 82: 29-35.
18. Feldman M, Corbett DB, Ramsey EJ. y cols: Abnormal gastric function in long standing insulin-dependent diabetic patients. Gastroenterology 1979; 77: 12-7
19. Fox S, Behar Y: Pathogenesis of diabetic gastroparesis. A pharmacologic study. Gastroenterology 1980; 78: 757-63
20. Parrochia E: Domperidona. Bol Hosp SJ de Dios 1983; 30: 368-70
21. McCallum R, Ricci D, Rakatansky H. y cols: A multicenter placebo-controlled trial of oral metoclopramide in diabetic gastroparesis. Diabetes Care 1983; 6: 463-7
22. Watts GF, Armitage M, Sinclair J, Hill RD: Treatment of diabetic gastroparesis with oral domperidone. Diabetic Med 1985; 2: 491-2
23. Itoh Z, Nakaya M, Suzuki K. y cols: Erytromycin mimies exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in dogs. Am J Physiol 1984; 247: 688-94
24. Tomomasa T, Kurovme T, Arai H. y cols: Erytromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. Dig Dis Sci 1986; 31: 157-61

25. Depoortere I, Peeters TL, Matthijs G, Vantrappen G: Macrolide antibiotics are motilin receptor agonists. [Abst] Hepatogastroenterology 1988; 35: 198
26. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G. y cols: Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis with erytromycin. N Engl J Med 1990; 322: 1028-30
27. Urbain JLC, Vantrappen G, Janssens J. y cols: Intravenous erytromycin dramatically accelerates gastric emptying in gastroparesis diabeticorum and normals and abolishes the emptying discrimination between solids and liquids. J Nuclear Med 1990; 31: 1490-3
28. Schmid R, Shusdziarra V, Allescher HD: Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. Diabetes Care 1991; 14: 65-8
29. Doteval G: Incidence of peptic ulcer in diabetes mellitus. Acta Med Scand 1969; 164: 463-77
30. Whalen GE, Soergel M, Gleenen JE: Diabetic diarrhea. A clinical and pathophysiological study. Gastroenterology 1969; 56: 1021-32
31. Wruble LD, Kalser MH: Diabetic steatorrhea: distinct entity. Am J Med 1964; 37: 118-29
32. Dávila M, Parrochia E: Metabolismo normal y funciones de los ácidos biliares. Bol Hosp SJ de Dios 1969; 16: 47-55
33. Parrochia E, Dávila M: Trastornos fisiopatológicos del metabolismo de los ácidos biliares. Bol Hosp SJ de Dios 1969; 16: 56-60
34. Thomas M, Verges B: Traitement par la phénitoine de la diarrhee motrice du diabétique. Presse Médicale 1986; 15: 11-4
35. Bretzke G: Therapie der diarrhoe bel diabetischer enteropathie mit clonidin. Z Gesamte Inn Med 1987; 42: 680-2
36. Battle WN, Snape WJ, Alavi A. y cols: Colonic disfunction in diabetes mellitus. Gastroenterology 1980; 79: 1217-21
37. Schiller LR, Santa Ana CA, Schmuler AC. y cols: Pathogenesis of fecal incontinence in diabetes mellitus: evidence for internal anal sphincter disfunction. N Engl J Med 1982; 307: 1666-71

27 PIE DIABETICO

Dr. Juan Donoso M.

El diagnóstico oportuno y el tratamiento más estricto de la Diabetes *mellitus* ha traído como consecuencia una sobrevida más prolongada de los pacientes, pero también una mayor propensión a las complicaciones crónicas: retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad vascular.

Los pies de los diabéticos sufren frecuentemente los efectos deletéreos de estas complicaciones, especialmente neuropatía, lesiones vasculares y deformaciones ortopédicas, a las cuales se agregan infecciones y microtraumatismos, que los hace susceptibles de presentar úlceras, infecciones graves y gangrena, conjunto denominado "pie diabético".

EPIDEMIOLOGIA

Cerca del 20 % de los diabéticos que ingresa a un hospital, lo hace con el diagnóstico de pie diabético. Un 15 % de ellos, en algún momento de su enfermedad, sufre una amputación por procesos infecciosos o isquémicos de los pies. El 33% de los pacientes a quienes se efectúa una intervención quirúrgica en un pie, necesita alguna intervención en la otra extremidad en los tres años siguientes. Los diabéticos son 17 veces más propensos a presentar gangrena de las extremidades que los no diabéticos (1, 2, 3). Finalmente, el 50 % del total de las amputaciones no traumáticas de las extremidades inferiores se efectúa en pacientes diabéticos.

ETIOPATOGENIA

Las lesiones necrosupurativas de los tejidos blandos y las del esqueleto del pie son producidas por varios factores, que la mayoría de las veces interactúan. Entre éstos, los más importantes son: la isquemia provocada por la macro y/o microangiopatía, la neuropatía diabética periférica y autonómica, las infecciones agregadas y los agentes desencadenantes como los microtraumatismos. También suelen asociarse factores predisponentes como las deformaciones previas del esqueleto del pie. Este se compone de 26 huesos de arquitectura y función muy complicadas, 42 músculos, gran número de tendones, facias y articulaciones. La región plantar del pie se divide en tres espacios bien delimitados por la aponeurosis plantar, la que forma tres cavidades cerradas cuyo papel se debe tener presente en la mantención de las infecciones, particularmente cuando se efectúan debridamientos quirúrgicos. La dermis plantar es muy gruesa y está unida a la aponeurosis por tabiques de tejido fibroso, hecho clínicamente importante, ya que las infecciones plantares, como callos infectados, pueden alcanzar dicha aponeurosis e invadir los tejidos vecinos. También las uñas desempeñan un papel importante en el comienzo y mantención de las infecciones en el pie diabético. El surco limitante anterior, el hiponiquio y el eponiquio son pequeños espacios donde se localizan infecciones por hongos, las que producen lesiones del epitelio y predisponen a infecciones bacterianas de difícil tratamiento.

La inervación sensitiva y motora del pie está dada por ramas de las últimas dos raíces lumbares y por las dos primeras sacras. Los principales nervios motores son los safenos, la rama peronea común y las ramas peronea superficial y profunda. La inervación sensitiva es función preferente del nervio tibial, que forma las ramas plantares externas e internas del pie.

Las arterias que irrigan el pie son: la tibial anterior, que en el pie se denomina arteria pedia, y la tibial posterior, que se divide en las ramas plantares internas y externas, lo que da origen a un plexo arterial formado por ramificaciones de la pedia. De ese plexo nacen las arterias perforantes (4).

A continuación se tratan por separado los distintos factores etiopatogénicos del pie diabético, si bien en la práctica generalmente actúan en conjunto.

Factor vascular

La principal causa del pie diabético es la isquemia distal, debido tanto a micro como a macroangiopatía. La microangiopatía compromete los pequeños vasos que irrigan los ortejos y los tegumentos (5).

El componente macrovascular (arteriosclerosis obliterante) no se diferencia de la arteriosclerosis de las extremidades de los sujetos no diabéticos, pero se presenta más precozmente y con mayor frecuencia (6). Los factores patogénicos que aceleran el desarrollo de la ateroesclerosis en el diabético son variados, entre ellos: aumento de la agregación plaquetaria, alteración de la glicosilación de las proteínas estructurales y circulantes, desbalance entre la actividad del tromboxano y la prostaciclina, liberación de las plaquetas del factor de crecimiento muscular liso, alteraciones del metabolismo celular y elevación de las lipoproteínas de baja densidad (7).

La lenta instalación de las lesiones de las extremidades inferiores en los diabéticos permite el desarrollo de colaterales, situación diferente a la ateroesclerosis de los sujetos no diabéticos.

Los territorios arteriales más comprometidos son: 1) los vasos femorales, poplíteos y tibiales, 2) las arterias grandes del pie, especialmente la pedia, las metatarsales y las arteriolas del arco plantar (8).

En los diabéticos, la esclerosis de Monckeberg (calcificación de la media), si bien puede no obstruir totalmente la arteria, hace difícil el estudio del flujo arterial, tanto clínicamente como con el sistema Doppler.

Factor neuropático

La neuropatía diabética con compromiso motor produce alteraciones "funcionales" de los músculos de los pies y debilidad de los interóseos y extensores, lo que provoca deformaciones de los ortejos (dedos en martillo) y deformación de la planta del pie. Debido a estos trastornos cambian los puntos de apoyo y se favorece la formación de callos y úlceras en las zonas de mayor presión.

La neuropatía sensitiva altera la sensibilidad propioceptiva del pie, lo que aumenta las deformaciones mencionadas y, por otra parte, la insensibilidad permite que los microtraumatismos o procesos infecciosos del pie pasen desapercibidos para el enfermo.

La insensibilidad, la deformación y los microtraumatismos crónicos pueden originar, en algunos casos, la artropatía neurogénica (pie de Charcot) (9). En este cuadro se produce una degeneración del cartílago articular, con fracturas subcondrales recurrentes y proliferación desordenada del tejido óseo adyacente. Clínicamente se manifiesta por una grosera deformación de la anatomía del pie, la que en sus fases iniciales puede ser dolorosa, pero posteriormente se torna indolora. Asimismo, suele encontrarse crepitación ósea con los movimientos del pie; las fracturas pueden curar espontáneamente.

La denervación autonómica produce alteraciones vasomotoras, sequedad de la piel por falta de sudoración, con grietas y atrofia cutánea que favorecen los procesos infecciosos, especialmente por hongos, constituyendo una puerta de entrada para la invasión bacteriana (10).

Factor infeccioso

Es conveniente conocer algunos hechos relevantes con respecto a la microbiología del pie. La piel de la pierna y dorso del pie tiene alrededor de 1000 colonias de bacterias por cm^2 de piel y la región interdigital, 1 millón de colonias por cm^2 (11).

Louie y cols. (12), en las lesiones infectadas del pie diabético, identificaron un promedio de 5,8 tipos de bacterias; de éstas 2,6 eran gérmenes anaerobios y el resto aerobios. Esta información confirma que tales infecciones siempre son multibacterianas (gram positivos, gram negativos, anaerobios y aerobios). Los microorganismos más frecuentemente aislados corresponden a aerobios gram negativos: *Proteus, Escherichia Coli* y *Pseudomonas;* aerobios gram positivos: *Staphylococcus aureus* y *epidermidis, Streptococcus faecalis;* anaerobios gram negativos del grupo de los bacteroides; anaerobios gram positivos: *Peptococos* y más raramente *Clostridium* (13).

El estudio bacteriológico tiene que realizarse buscando flora aeróbica y anaeróbica. Deben tomarse muestras de las lesiones supurativas superficiales abiertas, de las bulas y abscesos, de los tejidos profundos y del hueso, en el caso de amputaciones. El examen bacteriológico siempre debe incluir antibiograma. Debe recordarse que los procesos infecciosos del diabético están frecuentemente intensificados debido a su mayor susceptibilidad a las infecciones (14).

Factores predisponentes

1. *Ulceras crónicas.* Habitualmente son secundarias a deformaciones de los pies en pacientes con neuropatía y limitación de la movilidad de las articulaciones metatarso-falángicas, lo que determina aumento de presión en puntos de apoyo anómalos e insensibles (15). En general, estas

lesiones son colonizadas por una flora bacteriana múltiple.

Las úlceras son de tres tipos: a) secundarias a insuficiencia vascular, b) secundarias a neuropatía severa, pero con buena circulación, y c) mixtas, en que ambos factores están presentes.

Las úlceras por insuficiencia vascular se acompañan de otros signos de isquemia (obliteración poplítea o femoral) y también pueden presentarse en miembros con mala circulación venosa (várices).

Las úlceras secundarias a neuropatía aparecen en pies secos, con grietas y pérdida de la sensibilidad. Las localizaciones más frecuentes son la cabeza de los metatarsianos y la cara dorsal de los ortejos en martillo. Las úlceras constituyen una puerta de entrada de procesos piógenos que comprometen la piel circundante y los tejidos profundos, incluyendo la osteomielitis.

2. *Callos e hiperqueratosis.* En los puntos de apoyo del pie se pueden producir callos y zonas de hiperqueratosis que con el tiempo provocan hemorragia local y úlceras. Estas son frecuentes en la planta del pie, donde producen dolor; a veces se profundizan y dan origen al "mal perforante plantar", lesión que compromete los planos subyacentes, rodeada por hiperqueratosis periférica, lo que puede ser el punto de partida de un absceso o flegmón del pie (14).

3. *Onicomicosis y micosis interdigitales.* Las infecciones micóticas de las uñas y de los tejidos adyacentes, como también de la región interdigital, son habituales en los diabéticos y constituyen una puerta de entrada para infecciones bacterianas (16). Las variedades de hongos encontrados en los pies son múltiples: *Epidermophyton, Microsporum* y *Tricophyton.* También debe tomarse en cuenta la *Candida albicans,* que se considera la única levadura capaz de invadir la lámina ungueal.

Factores desencadenantes. Diversas causas pueden provocar lesiones graves de los pies en un terreno propicio, entre otras: microtraumatismos, quemaduras, cortes imperfectos de uñas, corte de callos, erosiones por zapatos estrechos, cuerpos extraños dentro del zapato, extracciones innecesarias de uñas, etc.

CLASIFICACION ANATOMO-PATOLOGICA DE LAS LESIONES DEL PIE DIABETICO

De las diferentes clasificaciones de las lesiones del pie diabético, hemos adoptado aquélla propuesta por Bassman y Kasim (17), que incluye todos los tipos de lesiones que se encuentran en estos casos:

1. Lesiones superficiales (bulas, perionexitis, necrobiosis lipoídica, grietas y granuloma anular).
2. Celulitis difusa o localizada (flegmones y abscesos).
3. Celulitis necrotizante (gangrena).
4. Osteomielitis, osteoartritis y osteocondritis, artropatía deformante.
5. Lesiones ulceradas (úlceras, callos y mal perforante).

EXAMEN CLINICO DEL PIE

Anamnesis

Es importante considerar tanto la edad del paciente y la evolución de la enfermedad, como la presencia o ausencia de dolor. Los sujetos isquémicos habitualmente presentan dolor provocado por el ejercicio; en casos de isquemia muy severa, el dolor se manifiesta incluso durante el reposo y la noche. Ante esta situación, se plantea el diagnóstico diferencial con el dolor de la polineuropatía, que también se presenta durante el reposo y en la noche, pero se acompaña de parestesias. El examen físico siempre permite aclarar el diagnóstico. Debe recordarse que los trastornos de la sudoración reflejan la existencia de alteraciones de la inervación autonómica (18). Dentro de los datos anamnésticos, es importante considerar la existencia de otras complicaciones microangiopáticas, tales como la retinopatía, la nefropatía y muy especialmente la insuficiencia renal, hecho fundamental para indicar el empleo de ciertos antibióticos, realizar arteriografías y eventuales intervenciones quirúrgicas. Es útil determinar una escala de riesgo del pie diabético combinando los factores que se indican a continuación. De mayor a menor grado, el riesgo se estima en la siguiente forma:

1. Enfermedad vascular + neuropatía + tabaquismo.
2. Enfermedad vascular + hipertensión + tabaquismo.
3. Hipertensión arterial + neuropatía + tabaquismo.
4. Enfermedad vascular + neuropatía.
5. Enfermedad vascular + tabaquismo.

Examen físico

Debe comenzarse por un examen físico general, buscando posibles complicaciones de la diabetes y

otras patologías concomitantes. El examen del pie se divide en cuatro áreas:

1. *Examen dermatológico.* Se inicia con la inspección del pie, aspecto general, estado de las uñas, coloración y sequedad de la piel, presencia de fisuras, zonas de hiperqueratosis, maceraciones del tejido interdigital, ausencia de vello, existencia de ulceraciones y sus características. Si hay lesiones supurativas o necróticas, debe precisarse su extensión y profundidad.

2. *Examen músculo-esquelético.* Debe buscarse deformaciones, prominencias óseas exageradas, *hallux valgus* y pie plano. Además, examinar la movilidad articular del pie y del tobillo y evaluar la función muscular de la pierna y del pie investigando rigideces. A veces se encuentran crepitaciones óseas que sugieren la existencia de microfracturas, como las del pie de Charcot.

3. *Examen neurológico.* El nivel de sensación táctil y dolorosa y de discriminación térmica es importante por su valor pronóstico en el desarrollo de futuras lesiones, especialmente ulcerosas. El examen se complementa con un estudio neurológico general y con pruebas funcionales del sistema autonómico.

4. *Examen vascular.* Tal vez se trata del examen más importante en el pie diabético. Deben determinarse cuidadosamente los pulsos arteriales de toda la extremidad inferior, graduando su alteración (débil, ausente).

La temperatura de la piel entrega información sobre la calidad de la circulación capilar. También es de importancia en la evaluación de la circulación el retardo del llene capilar, el color violáceo de la isquemia y el colapso venoso que se produce al levantar la extremidad, estando el paciente sentado.

5. *Medida de la presión arterial del tobillo.* La medida de la presión arterial a nivel del tobillo es un buen método para evaluar la circulación periférica; su relación con la presión arterial braquial es un índice que sirve para conocer el factor obstructivo. La relación normal brazo/tobillo es de 1. Sin embargo, tiene la limitación de no poder determinarse en caso de procesos infecciosos o quirúrgicos, situación en que la piel del tobillo se encuentra lesionada. La calcificación de la media falsea el resultado de este examen.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Muchas veces se deben objetivar y cuantificar los datos clínicos mediante exámenes complementarios. Se inicia con métodos no invasivos y posteriormente, si es necesario, se utilizan maniobras invasivas (arteriografía).

Radiografía del pie. El estudio radiológico del esqueleto es de gran utilidad para confirmar el diagnóstico, determinar la extensión del daño y hacer el seguimiento de las lesiones. Las principales alteraciones que se pueden encontrar son: 1) Descalcificación generalizada o localizada. 2) Osteomielitis y fracturas. 3) Osteólisis distal o proximal de las falanges o metatarsianos. 4) Deformaciones del esqueleto del pie, como *hallux valgus* y pie de Charcot. 5) Exostosis, en especial subungueal. 6) Calcificaciones arteriales. 7) Edema y colecciones gaseosas subcutáneas.

Las calcificaciones de las arterias de las extremidades inferiores pueden visualizarse fácilmente en las radiografías. La degeneración y calcificación de la túnica media de las grandes arterias de la pierna (esclerosis de Monckeberg) se ven sin dificultad. Además, puede apreciarse la cuantía y el nivel de las calcificaciones de las arterias.

En el edema se observa una separación de la grasa del resto del tejido subcutáneo. Las ulceraciones se revelan como irregularidades y defectos en la superficie cutánea (19).

Ultrasonido. Se trata de una exploración no invasiva que permite evaluar la enfermedad vascular periférica oclusiva. Consiste en la reflexión del sonido a partir de partículas en movimiento, cuya frecuencia es proporcional a la velocidad de la corriente de las partículas. Si la sangre circula con mayor velocidad aumenta la frecuencia del sonido; un vaso obstruido no refleja estas ondas. En la esclerosis de Monckeberg puede encontrarse una arteria permeable, pero la calcificación de la media impide que el eco vuelva y, al no ser captado, se considera que existe una obstrucción (falso negativo); este hecho debe tenerse en cuenta al interpretar el examen. Hoy día existen equipos muy evolucionados que han mejorado la precisión de los resultados (20).

Pletismografía. Esta técnica explora la calidad de la circulación de las pequeñas arteriolas de los ortejos, mediante un manguito inflable (pletismógrafo). Algunos trabajos demuestran presencia de

lesiones distales con presiones superiores a 30 mm de Hg; sin embargo, la mayor correlación se encuentra con presiones menores de 20 mm (21).

Tensión transcutánea de oxígeno. Constituye otra técnica empleada en el último tiempo para evaluar la calidad del flujo sanguíneo cutáneo; en el caso que nos ocupa, se mide la circulación de la piel del pie. Este método se usa ampliamente en las Unidades de Tratamiento Intensivo de Neonatología para la determinación del flujo sanguíneo cutáneo de los recién nacidos. Esta técnica se realiza con un velocímetro a nivel del dorso del pie, entre el tobillo y el ortejo mayor, y se expresa en mm de Hg (22).

Métodos radioisotópicos. En los últimos años se han estado empleando estos métodos, como coadyuvantes al diagnóstico de las lesiones infecciosas del esqueleto del pie, en especial cuando los estudios radiológicos no demuestran con certeza una osteomielitis. Los isótopos más utilizados son el Tc^{99}, Ga^{67} y los leucocitos marcados con In^{111} oxine (23). Su empleo aislado o combinado ha aumentado la sensibilidad, especificidad y exactitud en el diagnóstico de las lesiones óseas.

Resonancia magnética nuclear. Las primeras publicaciones son muy promisorias en cuanto a la exactitud de los datos que entrega y a la ventaja de realizarse sin medios de contraste (24).

Arteriografía de las extremidades inferiores. La arteriografía es un procedimiento invasivo que, gracias a las técnicas perfeccionadas de cateterización percutánea con métodos yodados hidrosolubles, permite realizar estudios con muy escasas complicaciones. Su principal indicación es el estudio pre y/o intraoperatorio (25) de pacientes sometidos a cirugía de revascularización. La arteriografía muestra preferentemente el nivel de la obstrucción arterial y su extensión, así como las características anatómicas y la severidad de las lesiones. Permite visualizar tanto los troncos arteriales como las ramas principales y colaterales, lo que en pacientes diabéticos tiene gran importancia. En general, en estos enfermos el compromiso arterial es múltiple, pero habitualmente las arterias más comprometidas son la femoral profunda y los vasos tibio-peroneos. El especialista vascular periférico y el radiólogo que efectúa el examen deben resolver en cada caso la cantidad y concentración del medio de contraste. Es sabido que los compuestos yodados pueden reagudizar una insuficiencia renal latente, lo que se debe considerar y evaluar en los diabéticos antiguos (26, 27, 28), ya que frecuentemente son portadores de nefropatía diabética. Con el fin de disminuir los riesgos de los métodos yodados, se pueden utilizar medios de contraste muy diluidos y emplear la Angiografía de Substracción Digital, que permite una muy buena visualización de los vasos con una menor cantidad de elementos de contraste (29).

TRATAMIENTO

El tratamiento del pie diabético tiene varios objetivos:

1. Prevenir, hasta donde sea posible, los factores condicionantes de las lesiones de las extremidades inferiores.
2. Disminuir las hospitalizaciones y los reposos prolongados.
3. Limitar al máximo las amputaciones.
4. Evitar la invalidez debido a las amputaciones amplias o innecesarias.

Para conseguir estos objetivos el tratamiento puede dividirse en medidas preventivas y curativas.

Tratamiento preventivo

La prevención del pie diabético comienza con un buen control metabólico de la diabetes desde el diagnóstico de la enfermedad, al igual que en todas las otras complicaciones crónicas de la diabetes. En el caso específico de esta patología, es indispensable practicar un examen clínico vascular y neurológico periódico para detectar precozmente cualquier alteración.

La educación e instrucción del paciente en el cuidado de sus pies es fundamental. Se ha demostrado que la educación diabetológica reduce la frecuencia de las lesiones de los pies (30). En este sentido, también son de gran rendimiento las clínicas podiátricas a cargo de personal idóneo, en el mismo lugar que el paciente se controla. Asimismo, es muy importante diagnosticar precozmente las deformaciones y puntos de apoyo anómalos para efectuar un tratamiento ortopédico oportuno.

Todo paciente diabético debe recibir una hoja con las instrucciones generales y específicas para el cuidado de los pies (Anexo 1).

Tratamiento curativo

Frente a lesiones de las extremidades inferiores deben tomarse medidas de tipo general y local,

dependiendo de la intensidad y magnitud del daño. Para ello es necesaria la acción conjunta del equipo médico: diabetólogo, cirujano vascular periférico y enfermera entrenada en esta patología.

Las medidas generales se inician con una evaluación del paciente, que comprende el estado de compensación de la diabetes, su hidratación, el estado nutritivo y su disposición para cooperar en un tratamiento que habitualmente es prolongado e invalidante y de alto costo personal e institucional. Al mismo tiempo se examina el tipo de las lesiones: profundidad, extensión, posible compromiso óseo y tendinoso y estado de la circulación. Para este fin se usan todos los métodos de diagnóstico ya analizados. En el tratamiento en general, debe considerarse:

Reposo en cama. Es una de las principales armas terapéuticas, lamentablemente muy resistida por los pacientes. El reposo puede efectuarse con el sujeto hospitalizado o, en el caso de lesiones menores, en su domicilio. Debe prolongarse hasta la curación total de las lesiones, sin ser posible poder dar un plazo fijo. Es necesario prevenir la formación de escaras o flictenas de decúbito, tanto en el pie como en el resto de las zonas de apoyo.

Compensación de la diabetes. Lo habitual es que el paciente se encuentre descompensado. La mayoría de las veces el tratamiento exige utilizar insulina, aunque se trate de diabéticos no insulinodependientes. Las dosis y los tipos de insulina dependen de cada caso particular. En algunas ocasiones, cuando las lesiones son menores, los pacientes no se descompensan de su diabetes y pueden mantener el tratamiento habitual, realizando controles de glicemia frecuentes.

Como se hizo mención, se debe determinar el estado de hidratación y corregir posibles alteraciones electrolíticas, frecuentes en diabéticos senescentes o portadores de nefropatía diabética.

Asimismo, es indispensable realizar una evaluación nutricional cuantitativa, tanto calórica como proteica, con el objeto de normalizar cualquier déficit, ya que se sabe que la cicatrización en los sujetos con desnutrición proteica es muy deficiente, lo que también incide en los mecanismos de defensa antimicrobiana.

Tratamiento antibiótico. Como ya se enunció, las lesiones sépticas del pie diabético son siempre multibacterianas, razón por la cual se toman muestras para cultivo de gérmenes aerobios y anaerobios en diferentes lugares: tejidos superficiales, profundos, bulas, tendones y material necrótico (7).

La antibióticoterapia debe ser específica, cubrir el espectro bacteriano del cultivo y prolongarse por el tiempo que sea necesario. Inicialmente, es preferible emplear la vía parenteral. Cada cierto tiempo es conveniente realizar nuevos estudios bacteriológicos, por los cambios de flora o de su sensibilidad (reinfecciones por gérmenes nosocomiales).

En algunas oportunidades, debido a la carencia de estudio bacteriológico o mientras se espera su resultado, se inicia el tratamiento sin este examen. En esos casos se eligen antibióticos que, por probabilidades (microbiología del pie diabético), tengan efecto sobre los gérmenes que causan con mayor frecuencia estas lesiones: *Staphylococcus dorado, Proteus, Pseudomonas* y anaerobios, al igual que los diferentes tipos de bacteroides. Se obtienen buenos resultados con Cefalosporinas de segunda y tercera generación en las infecciones provocadas por *Staphylococcus dorado, Proteus* o *Pseudomonas* (31). Es conveniente agregar otro antibiótico, como la Clindamicina o el Metronidazol, con acción sobre los gérmenes anaerobios. En el último tiempo se están empleando con éxito asociaciones de Ampicilina o Amoxicilina con ácido clavulánico, que son antibióticos de amplio espectro y tienen acción sobre los gérmenes anaerobios (32). Las dosis deben ser altas, con la sola excepción de los pacientes con insuficiencia renal, en los cuales se ajustan las dosis a los valores de creatininemia. Sin embargo, lo ideal es usar combinaciones efectivas, según el antibiograma.

Tratamiento local

Debridamiento, drenaje y eliminación del tejido necrótico. Este procedimiento quirúrgico es fundamental y debe ser efectuado por un cirujano con experiencia en el pie diabético. Muchas veces se requiere de anestesia local o regional, con la finalidad de realizar una buena exploración de la extensión del foco y compromiso de las celdas plantares, facias, aponeurosis y tendones. El debridamiento debe ser amplio, respetando hasta donde sea posible la futura función de la extremidad.

Las curaciones tienen que ser frecuentes y se deben emplear desinfectantes locales efectivos, que no lesionen los tejidos sanos subyacentes (33).

Revascularización. Este procedimiento ha adquirido mayor desarrollo en los últimos años y su aplicación ha logrado obtener resultados aceptables, sin recurrir necesariamente a la exéresis de ortejos o segmentos de las extremidades inferiores. En los diabéticos con lesiones medianas o severas de los pies debe realizarse la evaluación del estado circulatorio y, basados en sus resultados, decidir el plan de revascularización (34). Tanto el tipo y número de injertos, como el material que se va a usar (venas o medios sintéticos), varían de un paciente a otro y dependen de la experiencia del equipo quirúrgico.

La revascularización puede tener un objetivo preventivo o curativo si se ejecuta antes o después de haberse presentado una lesión en el pie. Los resultados publicados en la literatura son alentadores y los porcentajes de éxito, en el sentido de evitar amputaciones, fluctúan entre un 32 y 73 % (35).

Amputaciones. La exéresis segmentaria o total de una extremidad, secundaria a procesos infecciosos o isquémicos puede ser de urgencia o diferida. La primera situación corresponde a pacientes con un proceso séptico local grave o isquemia extrema, en los cuales no es posible realizar otro procedimiento quirúrgico. Actualmente, estos casos han disminuido gracias a la educación diabetológica de los enfermos y al cuidado de los pies.

En la cirugía de urgencia, el paciente debe ser preparado rápidamente para la intervención, previo control de la diabetes, tratamiento intensivo con antibióticos parenterales y normalización de la hidratación. Junto con decidir una amputación, se debe resolver el nivel en que ésta se realizará para tener la seguridad de una buena cicatrización, sea por primera o segunda intención. También es importante tomar en cuenta la funcionalidad del muñón para la rehabilitación posterior.

La cirugía diferida corresponde a las amputaciones que se ejecutan después de haber fracasado el tratamiento médico o la revascularización.

Respecto al tipo de amputación, no hay normas fijas, puesto que la patología de los pacientes es muy variada. En general, cuando la lesión se localiza en uno o dos ortejos y el resto del pie está indemne, se puede realizar la amputación exclusiva de ellos. En cambio, si existen tres o más ortejos comprometidos se debe preferir la amputación transmetatarsiana, técnica que requiere de una buena circulación distal; con ella se logra un muñón funcional. Si no es posible una exéresis económica, se hace necesaria una amputación más alta, considerando siempre la funcionalidad del muñón para la posterior rehabilitación ortopédica (36).

Terapia con oxígeno hiperbárico. En los últimos años, algunas publicaciones muestran resultados promisorios con el empleo de oxígeno hiperbárico en lesiones úlcero-necróticas de las extremidades inferiores. Pareciera que su mejor indicación está en lesiones causadas por daño microangiopático y neurológico. Las investigaciones realizadas con esta técnica terapéutica demuestran: a) aumento de la presión y transporte de oxígeno en los tejidos isquémicos; b) corrección del síndrome de alto flujo, característico de las neuropatías periféricas de los diabéticos; c) aprovechamiento de la acción bactericida del oxígeno sobre los gérmenes anaerobios; y d) aumento de la síntesis de colágeno, que se encuentra disminuida en los procesos isquémicos.

Para esta terapia, los pacientes son colocados por un período de 90 a 120 minutos diarios en cámaras hiperbáricas de oxígeno, a una presión de 2, 5 a 2, 8 atmósferas (37).

Tratamiento de algunas condiciones especiales

Ulceras. Su incidencia es alta y su tratamiento es habitualmente de larga duración; además, con frecuencia son punto de partida de infecciones que comprometen al resto del pie. Desde el punto de vista terapéutico, se clasifican en: úlceras debidas a insuficiencia arterial, a neuropatía severa con buena circulación y de origen mixto. El tratamiento del primer grupo es fundamentalmente la revascularización. Las úlceras secundarias a neuropatía se tratan con diversas medidas: reposo en cama, antibióticos, si hay infección, curaciones con eliminación de tejidos necróticos y modificaciones ortopédicas del calzado. Cuando las úlceras son múltiples y en varios ortejos o zonas de proyección de la cabeza de los metatarsianos es necesario llegar a la resección de los ortejos comprometidos o a una amputación transmetatarsiana. En el último tiempo se han utilizado con resultados promisorios, en úlceras recidivantes de etiología neuropática, sustancias inertes que se colocan bajo las úlceras, tales como el colágeno (Korogem) o silicona (38, 39). Las úlceras de etiología mixta (vascular y neurológica) se tratan con las medidas locales y de revascularización.

El mal perforante plantar, secundario a veces a lesiones ulceradas o callos, que han penetrado a los planos profundos, se manejan en forma semejante a las úlceras de etiología neuropática.

Una patología menor, pero potencialmente severa en los diabéticos, son los callos (helomas) plantares o en las zonas dorsales de roce de los ortejos, especialmente cuando hay deformaciones en "dedo de martillo". La medida terapéutica más importante es su prevención y, si ya han aparecido, la extirpación de ellos, realizada por un podólogo experimentado. En esta forma se evita la ulceración, la hemorragia o la penetración a planos profundos.

Osteomielitis. El tratamiento médico de la osteomielitis de los pies es de bajo rendimiento y difiere de las lesiones que comprometen exclusivamente los tejidos blandos.

En la osteomielitis sin necrosis de tegumentos, se pueden obtener buenos resultados con el uso prolongado de antibióticos por vía oral o endovenosa. Las publicaciones recientes demuestran que el tratamiento antibiótico bien dirigido, tiene un éxito superior al 55 %, con una duración promedio de 19 semanas.

En los casos en que la osteomielitis se acompaña de gangrena extensa o si hay fracaso a la terapia antibacteriana, el tratamiento es quirúrgico (38).

La podiatría en la prevención del pie diabético

Las medidas podiátricas, que incluyen el cuidado de los pies, tienen una importancia fundamental en el tratamiento del pie diabético. El estudio de este segmento se inicia con la evaluación de posibles deformaciones y puntos de apoyo anómalos, forma del corte de uñas, presencia de callos y úlceras. Para medir la presión de las zonas de apoyo del pie se ha ideado un dispositivo llamado "pedobarógrafo óptico", que permite predecir los lugares que tienen mayor riesgo de hacer lesiones ulceradas (40).

Frente a deformaciones importantes del pie, resulta indispensable la confección de zapatos ortopédicos, con el fin de prevenir futuros daños. Actualmente, existen excelentes materiales sintéticos que sirven de molde para modificar los puntos de apoyo inadecuados de los pies dentro del zapato (41).

Rehabilitación y ortopedia en el pie diabético

El objetivo de la rehabilitación del amputado está dirigido a mantener la independencia del paciente. La ortopedia y kinesioterapia tienen una función importante que cumplir en este aspecto. Para tal objeto, debe comenzarse el adiestramiento, dos a tres semanas después de realizada la amputación, el que se inicia por la rehabilitación de la extremidad sana. Habitualmente los pacientes han estado en reposo en cama por períodos prolongados, a veces son desnutridos y la extremidad sana está funcionalmente comprometida. Posteriormente se prepara la extremidad amputada para el uso de la prótesis, la que una vez instalada requiere de enseñanza y entrenamiento, hasta que el paciente logre una total independencia. Debe dedicarse especial atención al amputado bilateral o al no vidente que ha sufrido una amputación.

ANEXO 1. INSTRUCCIONES PARA EL CUIDADO DE LOS PIES

– No camine nunca descalzo, ni por superficies calientes (arena de la playa).

– No se recorte Ud. mismo callos ni durezas.

– No se corte las uñas si tiene mala visión.

– No use zapatos apretados, sueltos ni terminados en punta.

– No use bolsas de agua caliente en los pies. Si los tiene fríos use calcetines de lana.

– No use ligas.

– Nunca debe usar remedios para eliminar callos, porque pueden hacerle heridas.

– No use calcetines ni medias de fibra sintética, especialmente en verano, prefiera los de algodón o hilo.

– Revise sus pies al acostarse (el no sentir dolor no significa que no pueda tener una herida). Si tiene mala visión, pídale a otra persona que lo haga.

– Trátese los hongos o grietas en los pies con los medicamentos indicados por su médico.

– Evite toda posibilidad de accidentes en sus pies, tanto en su trabajo como en su casa.

– Siempre que tenga heridas en sus pies comuníquese con su médico.

– No se friccione los pies con colonia, alcohol ni otras sustancias irritantes

– Infórmele a su podólogo que Ud. es diabético.

BIBLIOGRAFIA

1. Kukan J, Robson M: Diabetic foot infections: fate of contralateral foot. Plast Reconstr Surg 1986; 77: 439-41
2. Gibbons G: The diabetic foot. Amputations and drainage of infection. J Vasc Surg 1987; 5: 791-3

3. Most R, Sinnock O: The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. Diabetes Care 1983; 6: 87-91
4. Levin M, O'Neal L: El Pie Diabético. Barcelona, España: Ediciones Elicien 1977; pp 111-27 y 267-91
5. Logorfo F, Coffman J: Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. N Engl J Med 1984; 311: 1615-9
6. Beach K, Strandness E: Arteriosclerosis obliterans and associated risk factors in insulin dependent and non insulin dependent diabetic. Diabetes 1980; 29: 882-8
7. Shuman Ch: Foot disorders in diabetic. Source of serious morbidity. Postgrad Med J 1983; 74: 109-20
8. Bell E: Arteriosclerotic gangrene of the lower extremities in diabetic and non diabetic persons. Am J Clin Pathol 1987; 28: 27-31
9. Trykberg RG: Osteoarthropathy. Clin Podiatr Med Surg 1987; 4: 351-9
10. Ahamed M, Delbridge L, Le Quesne L: The role of autonomic neuropathy in diabetic foot ulceration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49: 1002-1006.
11. Wheat J, Allen St, Henry M. y cols: Diabetic foot infections. Arch Intern Med 1986; 146: 1935-40
12. Louie T, Bartlet J, Talley F, Gorbach S: Aerobic and anaerobic bacteria in diabetic foot ulcers. Ann Intern Med 1976; 85: 461-3
13. Tierer J, Daniel D, Davis C: The fetid foot: lower extremity infections in patients with diabetes mellitus. Rev Infect Dis 1979; 1: 201-7
14. García de los Ríos M, Tapia JC, Durruty P: Infección y diabetes. Bol Hosp S J de Dios 1985; 32: 325-36
15. Fernando DJS, Masson EA, Veves A, Boulton AJM: Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressures and diabetic foot ulceration. Diabetes Care 1991; 14: 8-11
16. Zaias N: Onychomycosis. Arch Dermatol 1972; 105: 263-6
17. Bessman A, Kasim S: Managing foot infections in the older diabetic patient. Geriatric 1985; 40: 54-8
18. Hultman J, Mohr R: Evaluation and treatment of diabetic foot problems. Mount Sinai J Med 1987; 54: 253-60
19. Staple T: Radiografía del pie diabético. En: Levin M, O'Neal L. eds: El Pie Diabético. Barcelona, España: Edición Elicien 1977; pp 148-61
20. Huang HK, Aberle DR, Lufkin R. y cols: Advances in medical imaging. UCLA Conference. Ann Intern Med 1990; 112: 203-20
21. Halsteins P, Lassen N: Healing of ulcers on the foot correlated with distal blood pressure measurement in occlusive arterial disease. Acta Orthop Scand 1980; 51: 995-1001
22. Wyss C, Robertson C, Love St. y cols: Relationship between transcutaneous oxygen tension, anckle blood pressure and clinical outcome of vascular surgery in diabetic and non diabetic patients. Surgery 1987; 101: 56-62
23. Simon W, Joseph W: Clinical imaging with indio ^{111}-oxine labeled lukocyte scan. Review and case report. Clin Podiatr Med Surg 1988; 5: 329-40
24. Rapp J, Mang-Pan X, Hale J. y cols: "Angiography" by magnetic resonance imagin: Detailed vascular anatomy without ionizing radiation or contrast media. Surgery 1989; 105: 662-7
25. Veith F, Gupth S, Samson R. y cols: Progress in limb salvage by reconstructive arterial surgery, combined with new or improve adjunctive procedures. Ann Surg 1981; 194: 386-401
26. Talls B, Auer A: Extended surgical approach the profound femoral artery. Surg Gynecol Obstet 1974; 138: 88-90
27. King T, De Palura R: Diabetes mellitus and atherosclerosis involvement of the profound femoral artery. Surg Gynecol Obstet 1984; 159: 553-6
28. Dardik H: Evaluation of intraoperative arteriography as a routine for vascular reconstructions. Surg Gynecol Obstet 1978; 147: 853-8
29. Tarker P, Vinocur Ch, Smergal E. y cols: Intravenous digital subtraction angiography. Its use in evaluating vascular injuries in children J Pediatr Surg 1989; 24: 423-7
30. Calhoun J, Cantrell J, Cobas J. y cols: Treatment of diabetic foot infections: Wagner classification, therapy, and outcome. Foot Ankle 1988; 9: 101-6
31. Hughes C, George W, Finegol S: Treatment and long-term follow-up of foot infections in patient with diabetes or ischemia: a randomized, prospective, double blind comparison of cefoxitin and ceftizoxime. Clin Pharm 1987; [Suppl 10]: 36-49
32. Stein G, Gurwith M: Amoxicilin-potassium clavulanato, a B-lactamasa-resistant antibiotic combination. Clin Pharm 1984; 3: 591-9
33. Dunn J: Local wound care in the diabetic. Clin Podiat Med Surg 1987; 4: 413-8
34. Tan J, Flandgam P, Donovan D. y cols: Team approach in the management of diabetic foot infections. J Foot Surg 1987; 26 [Suppl 1]: 12-6
35. Taylor L, Porter J: The clinical course of diabetics who require emergent foot surgery because of infection or ischemia. J Vasc Surg 1987; 6: 454-9
36. Massard J, Chambon M, Zabot J. y cols: Aspects chirurgicaux du pied diabetique. Lyon Chir 1989; 85: 63-5
37. Baroni G, Porro T, Faglia E. y cols: Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. Diabetes Care 1987; 10: 81-6
38. Skarman S; Use of injectable collagen to treat chronic diabetic foot ulcers. J Foot Surg 1987; 26: 511-5
39. Towne J: Management of foot lesions in the diabetic patient. J Vasc Surg 1984; 63: 661-9
40. Boulton A, Betts R, Franks C. y cols: The natural history of foot presence abnormalities in neuropathic diabetic subjects. Diabetes Res 1987; 5: 73
41. Coleman J: Shoe gear for the insensitive foot. Clin Podiat Med Surg 1987; 4: 459-70

CIRUGIA EN EL DIABETICO 28

Dras. Georgina Arias D., Gladys Larenas Y. y Angélica Montecinos L.

El diabético es un individuo que tiene mayores probabilidades de requerir tratamientos quirúrgicos que los sujetos no diabéticos debido a múltiples factores. Por otra parte, la incidencia de la enfermedad aumenta sobre los 40 años de edad, período de la vida en que normalmente predominan las patologías de resolución operatoria. Además, existe indicación de cirugía en determinadas infecciones, tales como pie diabético, abscesos, flegmones y en otras complicaciones frecuentes de la diabetes, como son la enfermedad arterial oclusiva y la ateroesclerosis coronaria. En general, se estima que uno de cada dos diabéticos deberá ser intervenido alguna vez en su vida.

Las operaciones de cirugía menor, electivas y con el paciente compensado, habitualmente sólo causan alteraciones metabólicas mínimas; en cambio, las intervenciones de cirugía mayor en pacientes severamente descompensados, pueden producir trastornos homeostáticos profundos.

El diabético que es operado, puede presentar diversos tipos de problemas que hacen más difícil su manejo y elevan la morbimortalidad; los más importantes son las complicaciones metabólicas y aquéllas derivadas de las patologías crónicas degenerativas de la enfermedad misma.

COMPLICACIONES METABOLICAS

1. *Stress quirúrgico*. La cirugía se acompaña de una mayor actividad hipotálamo-hipofisiaria y de un aumento de la secreción de catecolaminas, las que reducen la liberación de insulina y disminuyen su acción periférica. El sistema neuroendocrino libera hormonas catabólicas que afectan profundamente el metabolismo glucídico. El incremento de la secreción de estas hormonas es proporcional a la magnitud del *stress*.

La mayor secreción de cortisol, estimulada por la hiperproducción de ACTH, favorece la degradación proteica; los aminoácidos resultantes aumentan la gluconeogénesis hepática. Por otra parte, el cortisol disminuye la afinidad de la insulina con sus receptores periféricos.

La hormona de crecimiento tiene una acción semejante al cortisol en el *stress* y, además, estimula la utilización de ácidos grasos y cuerpos cetónicos como fuente de energía.

Por último, la hipersecreción de glucagón estimula la cetogénesis y la glucogenólisis (1). Todas las hormonas catabólicas bloquean la síntesis de aminoácidos en el músculo.

Como respuesta al *stress* sistémico, se origina una reacción neuroendocrina, cuya expresión final es de tipo diabetogénico. Si el individuo tiene un déficit en la secreción de insulina, predominarán los factores hiperglicemiantes o antiinsulínicos, que favorecen la descompensación metabólica (2).

2. *Cetoacidosis diabética*. No obstante los avances en el cuidado y tratamiento del diabético, el período perioperatorio de estos pacientes generalmente se acompaña de una alteración metabólica de diversa cuantía, la que incluso puede llegar hasta una cetoacidosis diabética grave, especialmente en sujetos sin tratamiento previo o que presentan cuadros quirúrgicos de urgencia.

3. *Coma hiperosmolar no cetogénico*. Se trata de una complicación que se describe cada vez con mayor frecuencia en la cirugía de los pacientes diabéticos. Entre los factores patogénicos importantes se cuentan la edad avanzada, el desconocimiento de la enfermedad, el aporte exógeno de solución glucosada y el uso de medicamentos que producen hiperglicemia, como los corticoides, tiazidas y otros. El diagnóstico tardío y la demora en comenzar el tratamiento adecuado pueden ser fatales (3).

4. *Hipoglicemia*. Si bien en el individuo normal el sistema endocrino es capaz de contrarrestar el descenso de la glicemia secundaria al ayuno previo a la cirugía, en el diabético la situación es diferente. El 40% de los DMID y un número menor de DMNID, después de cinco años de enfermedad y como resultado de la neuropatía adrenérgica, presentan una respuesta deficiente del glucagón y de la epinefrina, lo que puede provocar severas reacciones hipoglicémicas que se deben evitar (4).

COMPLICACIONES CRONICAS

Los diabéticos portadores de complicaciones crónicas de la enfermedad son sujetos de alto riesgo frente a la cirugía, hecho que debe ser considerado con el objeto de tomar las medidas adecuadas.

1. *Nefropatía diabética*. El diabético es un paciente particularmente susceptible a presentar falla renal en el perioperatorio. Una descompensación metabólica con severa hiperglicemia, diuresis osmótica y disminución del volumen intravascular, puede disminuir la perfusión del riñón y conducir a una insuficiencia renal aguda o agravar una insuficiencia ya establecida.

2. *Neuropatía diabética*. El compromiso autonómico puede alterar diversos territorios e interferir con la respuesta vascular durante y después de la operación. La neuropatía cardíaca autonómica puede afectar la respuesta normal ante el ejercicio y el *stress*. Una manifestación fácilmente detectable en el preoperatorio es la hipotensión ortostática (5). En la vía urinaria se puede encontrar con frecuencia una vejiga neurogénica, con la consiguiente retención urinaria, acompañada muchas veces de infección, factores que favorecen el desarrollo de una sepsis. La neuropatía que afecta el tracto gastrointestinal se expresa en algunas oportunidades como gastroparesia, con vaciamiento gástrico retardado y riesgo de aspiración bronquial, o por un íleo paralítico que es en general de difícil manejo (6).

3. *Sistema cardiovascular*. La mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares en el diabético constituye la causa de más del 50% de las muertes postoperatorias de estos pacientes (7, 8). Entre ellas, el infarto del miocardio ocupa el primer lugar con el 29% de los decesos. Todo diabético con complicaciones crónicas sometido a cirugía tiene un alto riesgo de desarrollar isquemia miocárdica.

La miocardiopatía del diabético, secundaria a la microangiopatía, a menudo se relaciona con la presencia de nefropatía y su expresión clínica es la insuficiencia cardíaca. El compromiso miocárdico puede ocurrir sin que exista enfermedad coronaria y debería sospecharse en el caso de los diabéticos de larga evolución con microangiopatía de otros sistemas (9).

El 30 a 60% de los diabéticos presenta hipertensión arterial y es especialmente importante el adecuado control del período preoperatorio para lograr una función hemodinámica estable frente a una neuropatía autonómica, coronariopatía o daño de la función renal (10).

Los diabéticos antiguos con neuropatía comprobada pueden presentar muerte súbita durante o después del acto quirúrgico. Se ha postulado que en estos casos existiría una alteración del mecanismo de control de la hipoxia, tanto a nivel central como en la periferia; de allí que estos decesos se atribuyen a una depresión cardiorrespiratoria secundaria a la hipoxia (11).

OTRAS COMPLICACIONES

Además del compromiso vascular isquémico secundario a la micro y macroangiopatía, los diabéticos tienen mayor susceptibilidad de contraer infecciones, debido a muy diversos factores (12), lo que configura un mal terreno para la cirugía.

Existe la idea que los pacientes diabéticos presentan un retardo en la cicatrización de las heridas, situación atribuida a la falta de insulina, a la hiperglicemia o al déficit de glucosa intracelular. Los estudios experimentales han demostrado que la epitelización de las heridas superficiales no está alterada, pero la restauración de las heridas profundas que requieren de tejido colágeno está frecuentemente retardada (13).

Todos los factores analizados, que elevan la morbimortalidad quirúrgica, determinan que la cirugía del diabético debe considerarse una emergencia que requiere de un estricto control y de normas terapéuticas definidas.

EVALUACION PREOPERATORIA

Obviamente los mejores resultados quirúrgicos se obtienen en los pacientes que presentan condiciones preoperatorias ideales. El sujeto que ha permanecido descompensado por algún tiempo habitualmente tiene una importante depleción proteica que, entre otras cosas, puede ser responsable del retardo en la cicatrización de las heridas y del aumento de la morbilidad perioperatoria. Cuando existe un déficit de proteínas debe postergarse la operación, si ésta es electiva, durante algunos días, para mejorar el estado nutricional. Además, se debe estimar el grado de catabolismo que ocurrirá, según la patología presente y el tipo de cirugía a realizar. En ciertas intervenciones se produce un severo *stress* catabólico, de efecto sumatorio, si ha sido necesario mantener un ayuno prolongado antes y/o después de la operación.

3. Las dosis siguientes de insulina se administran cada 4 horas. Mantener el aporte de glucosa y potasio.

4. Continuar este esquema por 24 a 48 h o el tiempo que sea necesario, mientras dure la descompensación y el paciente no pueda realimentarse por vía oral.

5. Volver al tratamiento habitual al reiniciar la alimentación oral.

En el manejo de pacientes sometidos a trasplante renal, pancreático u otros, resulta ventajoso utilizar insulina en infusión endovenosa, debido a que al *stress* quirúrgico se suma la administración de grandes dosis de corticoesteroides. Asimismo, tendría aplicación el empleo de esta vía durante la cirugía cardíaca con hipotermia, en que puede generarse una severa resistencia insulínica (20).

Cirugía de urgencia

El diabético que requiere cirugía de urgencia tiene un riesgo elevado de descompensación metabólica severa, como la cetoacidosis y la deshidratación, debido al factor causal de la intervención. Este tipo de cirugía habitualmente se practica a raíz de procesos infecciosos severos, cuadros abdominales agudos y gangrena de extremidades inferiores.

Probablemente la patología biliar constituye la indicación de cirugía de urgencia más frecuente en nuestro medio. Hasta hace poco, se pensaba que tanto la morbilidad como la mortalidad eran más elevadas en la colecistectomía por colecistitis aguda en el diabético. Sin embargo, actualmente se ha demostrado que reviste igual riesgo que en sujetos no diabéticos, excepto si el paciente tiene macroangiopatía o enfermedad renal. A pesar de ello, algunos autores discuten la indicación de cirugía electiva profiláctica en la colelitiasis asintomática del diabético (21).

Aún cuando en los sujetos que requieren cirugía de urgencia prima la indicación quirúrgica, si coexiste una cetoacidosis debe darse un plazo prudente de 4-6 horas para obtener una mejoría parcial del trastorno metabólico, hidroelectrolítico y ácido básico, para luego proseguir con el esquema habitual de tratamiento perioperatorio.

Si el paciente ingresa en un estado de descompensación moderada, sin cetoacidosis, el tratamiento inmediato es la infusión de solución salina isotónica y la administración simultánea de insulina de acción rápida, 6-8 U. subcutánea, según la glicemia y peso del enfermo. Es necesario monitorizar la glicemia cada 2 horas para ajustar las siguientes dosis de insulina. Una vez que la glicemia alcance los 250-300 mg/dl, se debe cambiar la solución salina por suero glucosado al 5%. Sin embargo, lo habitual es que el paciente se encuentre en un estado de descompensación franca o en acidosis, en cuyo caso se sigue el esquema terapéutico de la cetoacidosis diabética (22). No se debe practicar ningún tipo de intervención si el diabético está severamente descompensado, a menos que la emergencia quirúrgica sea de tal gravedad que amenace la vida del paciente, como es el caso de una hemorragia masiva.

Ya se ha señalado que la vía endovenosa continua para la administración de insulina en pacientes quirúrgicos, no parece tener ventajas definitivas sobre la vía subcutánea, excepto en intraoperatorios muy prolongados y en aquellos casos en que el acto quirúrgico requiere una rápida resolución por la severidad del cuadro (20).

Generalmente la eliminación del foco séptico constituye la medida más eficaz para lograr el control metabólico. Este hecho hace que el requerimiento de insulina descienda drásticamente en el postoperatorio con el consiguiente riesgo de desarrollar severas hipoglicemias.

Si el paciente no usaba insulina en forma habitual, es conveniente el empleo de insulina altamente purificada o insulina humana, con el objeto de prevenir la formación de anticuerpos antiinsulina (4).

Una vez intervenido el paciente, se continua con el mismo método indicado para el postoperatorio de cirugía electiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Hirsch IB, McGill JB: Role of insulin in management of surgical patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1990; 13: 980-91
2. Vargas Fernández L: Respuesta diabetogénica post *stress*. Rev Méd Chile 1976; 104: 644-9
3. Ashworth C, Sacs Y, Williams L: Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. Its importance in surgical problems. Ann Surg 1968; 167: 556-60
4. Engel SS: Diabetes in the surgical setting. Pract Diabetes 1989; 8: 10-1
5. Kahn JK, Zole B. y cols: Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. Diabetes Care 1986; 9: 389-94
6. Mulhall B, O'Fearghail P: Diabetic gastroparesis: Case report and review of the literature. Anaesthesia 1984; 39: 468-9
7. Schade DS: Surgery and diabetes. Med Clin North Am 1988; 72: 1531-43
8. Galloway JA, Shuman CR: Diabetes and surgery: A study of 667 cases. Am J Med 1963; 34: 177-91
9. Uusitupa MIJ, Mustonen JN, Airaksinen KEJ: Diabetic heart muscle disease. Ann Med [Finland] 1990; 22: 377-86
10. Consensus Statement (ADA): Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1991; 14 [Suppl 2]: 69-75
11. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C. y cols: Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. Anesthesiology 1989; 70: 591-7
12. Penn I: Diabetes mellitus and the surgeon. Editorial Board. Curr Probl Surg 1987; 9: 543-59
13. Mc Murry J: Wound Healing with diabetes mellitus. Surg Clin North Am 1984; 64: 769-75
14. Derrington MC, Smith G: A Review of studies of anaesthetic risk morbidity and mortality. Br J Anaesth 1987; 59: 815-33
15. Prys-Roberts C: Anaesthesia and hypertension. Br J Anaesth 1984; 56: 711-22
16. Dagnino J, Prys-Roberts C: Studies of anaesthesia in relation to hypertension. VI: Cardiovascular responses to extradural blockage of treated and untreated hypertensive patients. Br J Anaesth 1984; 56: 1065-71
17. Walts LF, Miller J, Davidson MB. y cols: Perioperative management of diabetes mellitus. Anaesth 1981; 55: 104-9
18. Alberti KGMM, Thomas DJB: The Management of diabetes during surgery. Br J Anaesth 1979; 51: 693-709
19. Pezzrossa A, Taddei F, Cimicchi MC. y cols: Perioperative management of diabetic subjects: subcutaneous versus intravenous insulin administration during glucose-potassium infusion. Diabetes Care 1988; 11: 52-8
20. Ammon JR: Perioperative management of diabetic patient. American Society of Anaesthesiology. Annual Meeting 1987; 272: 1-7
21. Walsh D, Eckhauser F, Ramsburg S, Burney R: Risk associated with diabetes mellitus in patient undergoing gallbladder surgery. Surgery 1981: 91: 254- 7
22. Walker M, Marshall SM, Alberti KGMM: Clinical aspects of diabetic ketoacidosis. Diabetes Metab Rev 1989; 5: 651-3

MANIFESTACIONES CUTANEAS DE LA DIABETES MELLITUS

29

Dr. Juan Honeyman M.

Una gran variedad de patologías cutáneas se relacionan con la diabetes mellitus. Algunas dermatopatías son propias de esta enfermedad y aparecen como complicaciones de ella, otras tienen mayor incidencia en pacientes diabéticos y, finalmente, diversas dermatosis se presentan a raíz de reacciones adversas a los tratamientos del trastorno metabólico (1, 2) (Tabla 1).

1. MANIFESTACIONES CUTANEAS PROPIAS DE LA DIABETES

En la patogenia de las manifestaciones cutáneas de la diabetes participan anomalías vasculares, neurológicas e infecciosas de la piel. Una de las afecciones más características es el pie diabético.

A. *Manifestaciones cutáneas causadas por alteraciones vasculares*

El compromiso de los vasos grandes y pequeños puede originar una serie de enfermedades dermatológicas, las que se analizan a continuación.

1. *Gangrena húmeda.* Este tipo de gangrena es más frecuente que la gangrena seca. Se produce por el compromiso de los vasos pequeños, a diferencia de la seca que se debe a la obstrucción de vasos mayores y se observa de preferencia en los no diabéticos. La gangrena húmeda se localiza generalmente en el pie, se asocia a infección secundaria de la zona de necrosis y compromete sectores extensos que muchas veces requieren de amputaciones (3, 4).

2. *Eritema erisipeloide.* A raíz de alteraciones de los vasos pequeños aparece eritema y rubicundez en zonas circunscritas del pie o las piernas. Se observa en ancianos, habitualmente cardiópatas, con diabetes de larga data (3).

3. *Dermopatía microangiopática.* Al igual que la retinopatía y nefropatía, se caracteriza histológicamente por proliferación endotelial, engrosamiento de la membrana basal y depósito de material PAS positivo en arteriolas, capilares y vénulas. A veces estos cambios se pueden observar antes del inicio de la diabetes clínica. El compromiso de los capilares se detecta mediante el examen del lecho ungueal y del fondo de ojo; este último es más confiable.

4. *Dermopatía macroangiopática* (tipo arterioesclerosis). Esta manifestación se encuentra significativamente aumentada en los diabéticos, con una prevalencia del 15,9% (5). El daño es más frecuente en las arterias tibiales y peroneales; provoca atrofia de la piel, pérdida de vellos, distrofia ungueal, enfriamiento de los pies, palidez al elevar la pierna y eritema violáceo moteado al bajarla (6). La piel plantar es delgada y aterciopelada, con disminución de la sudoración. Aparece claudicación intermitente al obstruirse un vaso grande o dolor de reposo cuando el compromiso vascular es múltiple (7).

B. *Manifestaciones cutáneas provocadas por trastornos neurológicos*

Las neuropatías motora, sensitiva y autónoma pueden producir diversos cambios en la piel.

1. *Alteración por neuropatía motora.* En el pie se observa un desbalance entre los músculos flexores y extensores, subluxación dorsal de los dedos, desplazamiento de la cabeza de los metatarsianos y, en los casos avanzados, pie cavo y ortejos en martillo (8).

2. *Cambios por neuropatía autónoma.* En las extremidades inferiores, el compromiso del sistema nervioso autónomo puede manifestarse por ausencia o disminución de la sudoración; al aumentar la temperatura ambiental aparece sudoración compensatoria en otras partes del cuerpo, como la cara y el dorso (9). La neuropatía autónoma periférica provoca aumento del flujo sanguíneo por vasodilatación capilar superficial (autosimpatectomía), con el consecuente eritema y edema. Cuando el paciente está en posición supina, se dilatan las venas de los pies. Además, se presenta sequedad y atrofia cutánea (10).

3. *Cambios por neuropatía sensitiva.* Se trata de complicaciones crónicas que afectan más a los miembros inferiores que a los superiores. Gradualmente aparece adormecimiento, pérdida de sensibilidad, hormigueo, hiperestesia, parestesias, ardor y dolor (11).

C. *Manifestaciones cutáneas debidas a infecciones*

Entre las más frecuentes se encuentran aquéllas provocadas por *Candida albicans, Tricofitones, Phycomicetes,* eritrasma y gangrena gaseosa (no *Clostridium).*

1. *Candidiasis.* Las más habituales son las infecciones de las mucosas oral, genital y de la región periungueal, lo que a veces constituye la primera manifestación de la enfermedad. La estomatitis por *Candida* se ve favorecida por la mayor concentración de glucosa en la saliva. En los niños diabéticos es común observar el intértrigo de las comisuras labiales, al igual que la queilitis angular en el adulto. La infección puede extenderse a la mucosa bucal, comprometiendo el paladar y la lengua; esta última presenta la superficie lisa, lustrosa y rojo brillante por atrofia de las papilas linguales. En la mujer diabética frecuentemente se presenta prurito vulvar en los períodos de descompensación metabólica. La vulvovaginitis candidiásica se caracteriza por prurito y leucorrea; al examen físico se observa eritema, fisuración y pústulas.

La balanitis es menos frecuente que la vulvovaginitis y puede constituir el primer signo de diabetes en el hombre adulto. En el glande aparecen placas eritematosas, erosiones superficiales con collarete escamoso, pápulo-pústulas pequeñas y frágiles, las que pueden extenderse por la piel hasta la ingle con prurito y sensibilidad local. En un estudio retrospectivo de 100 casos de fimosis atribuibles a balanopostitis, el 35% correspondía a pacientes diabéticos (12).

La infección de los dedos provoca paroniquia, caracterizada por inflamación aguda o crónica del pliegue de la uña, con engrosamiento del tejido periungueal, erosión de los bordes de las uñas y coloración parduzca de la lámina ungueal, con separación lateral y posterior de la misma. Hay secreción esporádica de pus claro, que no debe confundirse con infección piógena.

TABLA 1

MANIFESTACIONES CUTANEAS DE LA DIABETES MELLITUS

1. *Manifestaciones propias de la diabetes*
   - A. *Debido a alteraciones vasculares*
     - Gangrena húmeda
     - Eritema erisipeloide
     - Dermopatía por microangiopatía
     - Dermopatía por macroangiopatía
   - B. *Debido a alteraciones neurológicas*
     - Neuropatía motora o somática
     - Neuropatía autonómica
     - Neuropatía sensorial
   - C. *Debido a infecciones*
     - Micosis *(Candida, Dermatofitos, Ficomicetes)*
     - Eritrasma
     - Gangrena gaseosa
   - D. *Debido a complicaciones mixtas*
     - Pie diabético
     - Síndrome ojo-pie
2. *Manifestaciones directamente relacionadas con la diabetes*
   - Dermopatía diabética
   - Necrobiosis lipoídica diabeticorum
   - Piel cerosa y articulaciones rígidas
   - Escleredema diabético
   - Granuloma anular diseminado
   - Bulosis diabética
   - Carotenodermia (piel amarilla)
   - Xantomas eruptivos
3. *Manifestaciones inespecíficas*
   - Papiloma
   - Eritrosis facial
   - Púrpura pigmentario
   - Edema periférico
   - Cambios en las uñas
   - Engrosamiento de la piel de los dedos
   - Prurito
   - Lesiones bucales
4. *Manifestaciones con mayor incidencia de diabetes*
   - Síndrome de Werner
   - Sarcoma de Kaposi
   - Lipoidoproteinosis
   - Enfermedad perforante cutánea
   - Eritema necrolítico
   - Otras: esclerodermia, vitiligo, liquen plano
5. *Manifestaciones asociadas a las diabetes secundarias*
   - Hemocromatosis
   - Porfiria cutánea
   - Lipodistrofias
   - Acantosis nigricans benigna
6. *Manifestaciones relacionadas con el tratamiento*
   - Hipoglicemiantes orales
   - Insulina

El examen micológico directo con lactofenol o KOH al 10-40% es muy útil para orientar el tratamiento inicial. En algunos casos se debe complementar con cultivos. El tratamiento puede realizarse en forma tópica, mediante soluciones, aerosoles, cremas, supositorios u óvulos vaginales. Entre las drogas más empleadas figuran el haloprogin, los imidazólicos y la nistatina tópica u oral (no se absorbe por vía digestiva). El ketoconazol es un imidazólico de amplio espectro, que se administra en forma oral en dosis de 200 a 400 mg/día (5-7 mg/kg), el que en casos extensos o rebeldes debe emplearse por un tiempo prolongado, controlando la función hepática por su eventual efecto tóxico (13).

2. *Dermatofitosis*. Las micosis superficiales por dermatofitos, especialmente de los pies, son más severas. Se producen inflamaciones y fisuras en las regiones interdigitales, lo que constituye una puerta de entrada a la infección bacteriana. Se tratan con antimicóticos tópicos o, en casos graves, con griseofulvina oral.

3. *Infecciones por Ficomicetes*. Los diabéticos con heridas abiertas o úlceras distales pueden complicarse con infecciones primarias o secundarias por *Ficomicetes*, al producirse granulomas que terminan en gangrena. La infección se sospecha cuando no hay respuesta a las terapias habituales (13).

Los pacientes crónicamente descompensados pueden presentar micosis profundas y muy graves, tales como la mucormicosis de los senos maxilares o etmoidales, con compromiso de la órbita y el cerebro (1, 13).

4. *Eritrasma*. Se trata de una infección de los pliegues provocada por el *Corynebacterium minutissimun*. Se caracteriza por la aparición de placas escamosas de color café rojizo, irregulares, en la región génito-crural, aunque se puede extender a otros pliegues, tales como axilas, región submamaria y espacios interdigitales. La afección puede ser asintomática, pasando por una forma génito crural con gran prurito, hasta una variedad generalizada con placas escamosas en el tronco y las extremidades. El cuadro no es muy contagioso y es más frecuente en los diabéticos. El examen de las lesiones con luz de Wood da una fluorescencia característica de color rojo coral. El tratamiento con 1 g diario de eritromicina o tetraciclina por 7-10 días es suficiente para su curación (13).

5. *Gangrena gaseosa*. Se desarrolla en zonas necrosadas o en úlceras plantares con producción de gas, que se detecta por la crepitación o por la radiografía. Los agentes causales en el diabético son la *E. Coli*, la *Klebsiella*, la *Pseudomona* y los bacteroides; sólo en raras ocasiones se encuentra el *Clostridium*. Ocasionalmente esta infección puede controlarse con antibióticos (14).

D. *Manifestaciones cutáneas debidas a afecciones mixtas*

1. *Síndrome ojo-pie*. Se caracteriza por una retinopatía diabética asociada a una lesión neuropática del pie. El paciente presenta euforia y falta de conciencia respecto a la gravedad de la enfermedad. Este síndrome es más frecuente en los varones (2/1), tiene mal pronóstico y alta mortalidad (15).

2. *Pie diabético*. Es una importante complicación de la diabetes, en cuya etiología participan trastornos vasculares, neuropáticos e infecciosos (1, 16). Los factores predisponentes son las deformidades del pie (*hallux valgus* y ortejos en martillo) y la pérdida de la postura normal por atrofia de los músculos intrínsecos. La dorsiflexión metatarsofalángica y la flexión interfalángica constituyen los ortejos en martillo. El peso corporal es soportado por una superficie cutánea menor; como mecanismo compensatorio se forma un callo (queratoma). La presión constante e intensa del pie, además de los trastornos de la sensibilidad, llevan a la formación de una úlcera, la que tiene aspecto circular y en sacabocado (2, 16, 17, 18). El apoyo mantenido del pie alterado determina la ruptura de ligamentos, fracturas menores y pérdida de tejido óseo (pie de Charcot).

Dada la importancia de este tema, se trata en un Capítulo separado.

2. MANIFESTACIONES CUTANEAS DIRECTAMENTE RELACIONADAS CON LA DIABETES

Constituyen un grupo de dermatosis que pueden ser consecuencia de la diabetes, o bien, estar claramente relacionadas con ella.

A. *Dermopatía diabética*

Es la dermatosis más común de este grupo; se presenta en el 50% de los diabéticos, aunque no es específica de la enfermedad. Inicialmente aparecen pápulas eritematosas aplanadas y ovaladas, de

menos de 1 cm de diámetro. También se denominan manchas tibiales por su ubicación en esa zona, aunque además pueden presentarse en las piernas, muslos, antebrazos y en general sobre las eminencias óseas. Las lesiones se parecen a las de una epidermomicosis y evolucionan dejando áreas atróficas e hiperpigmentadas. Son más frecuentes en los hombres y pueden preceder a la aparición de la diabetes, por lo que su presencia debe alertar al médico sobre esta enfermedad. La dermopatía se ha descrito estrechamente relacionada con la microangiopatía y la neuropatía, por lo que su existencia debe hacer sospechar estas complicaciones (1, 2, 19).

B. *Necrobiosis lipoídica diabeticorum*

Constituye una lesión dermatológica poco común, observada en el 0,3% de los diabéticos, siendo 3 veces más frecuente en el sexo femenino (1, 16). El 40 a 60% de los pacientes que la presenta son diabéticos.

Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y aparecen como placas de contornos irregulares, algunas deprimidas, de color amarillo-café, con atrofia y telangectasias en el centro. Sus bordes son nítidos, ligeramente solevantados, de color eritémato-violáceo. Las placas presentan disminución de la sensibilidad y tienden a ulcerarse a raíz de traumatismos leves; en el 85% de los casos se localizan en las extremidades inferiores, especialmente en las regiones pretibiales. También suelen presentarse en las extremidades superiores, la cabeza y el tronco (2, 16, 20). Histológicamente existe una vasculitis necrotizante, degeneración de fibras colágenas y destrucción de anexos y nervios cutáneos debido a la inflamación.

La afección puede desaparecer espontáneamente, aunque con más frecuencia se aprecia una evolución crónica con cicatrización y fibrosis. El tratamiento se realiza con corticoides locales o medicamentos que disminuyen la viscosidad de la sangre, entre ellos, la pentoxifilina (21).

C. *Piel cerosa y articulaciones rígidas*

Esta asociación, descrita inicialmente en diabéticos insulinodependientes, se observa en cualquier tipo de diabetes. Aproximadamente el 30% de los diabéticos con más de cuatro años de evolución tiene molestias articulares (16). Un tercio de los pacientes con trastornos articulares de las manos presenta una piel tirante, gruesa, rígida e incapacidad para la extensión total de los dedos, cuadro denominado quiroartropatía diabética (22).

La piel cerosa se observa especialmente en el dorso de las manos y se asocia a una limitación moderada o severa de la movilidad articular. La biopsia de piel revela engrosamiento dérmico con acumulación de colágeno en el dermis profundo. El origen de esta alteración residiría en cambios del colágeno debido al entrecruzamiento de los productos terminales de glicosilación avanzada (22).

D. *Escleredema diabético*

Se caracteriza por un engrosamiento y endurecimiento de la piel, sin que puedan evidenciarse signos clínicos de edema. Se reconocen dos tipos de escleredema: el descrito por Buschke y el diabético (23).

El primero puede presentarse a cualquier edad, generalmente después de una infección viral o estreptocócica y se localiza en la región cervical posterior y parte alta del dorso, rara vez se extiende al resto del cuerpo, tiende a involucionar espontáneamente y está relacionado con la presencia de depósitos de mucopolisacáridos ácidos en el dermis papilar (24).

El escleredema diabético se asocia a diabetes insulinodependiente, presenta una distribución similar a la del escleredema de Buschke, pero puede extenderse a las extremidades y en especial a las manos, lo que provoca contracturas articulares en forma análoga a la piel cerosa, con articulaciones rígidas. Por este motivo, algunos autores proponen unificar ambos cuadros bajo la denominación de síndrome de la piel diabética gruesa (25).

El escleredema diabético predomina en las mujeres obesas y se inicia cerca de los cincuenta años de edad, generalmente después de 10 años de diabetes; tiende a persistir durante mucho tiempo y coexiste con otras complicaciones diabéticas (24).

El escleredema se debe diferenciar de la esclerosis sistémica progresiva y la morfea generalizada. En muchas ocasiones esta diferenciación se hace histológicamente. La biopsia del escleredema revela engrosamiento del dermis a expensas de grandes manojos colágenos (aspecto de flor), los que están desorganizados y separados por espacios claros. El dermis superficial suele presentar depósitos de mucopolisacáridos ácidos y aumento del ácido hialurónico. A la microscopia electrónica se observan fibroblastos activos con polimerización del colá-

geno en el retículo endoplásmico y predominio de fibras grandes (sobre 60 nm). En la esclerodermia o esclerosis sistémica se observan fibras pequeñas y depósito de sulfato de dermatán, en lugar del ácido hialurónico, con ausencia de las flores del colágeno (23, 24, 25).

En la etiopatogenia del escleredema se han involucrado las infecciones. También se encuentra asociado a paraproteinemia en forma más que coincidente (23). Al parecer, el escleredema diabético estaría más relacionado con la alteración del metabolismo de los mucopolisacáridos, el envejecimiento acelerado del colágeno y la susceptibilidad a las infecciones (24).

Todos los tratamientos empleados, insulina local, antibióticos, hialuronidasa local y corticoides, fracasan en controlar la enfermedad (16, 24, 25).

E. *Granuloma anular*

Esta afección se caracteriza por placas eritematosas o del color de la piel, dispuestas en anillos, que se localizan preferentemente en el dorso de las manos, codos o piernas. Es más frecuente en niños y adultos jóvenes. Presenta diversas formas clínicas, entre las cuales se destaca el granuloma anular diseminado, actínico, serpiginoso, perforante y profundo. La forma diseminada se relaciona con la diabetes, no así las formas localizadas.

Histológicamente se observa un granuloma con focos de degeneración del colágeno del dermis superficial, rodeado de histiocitos. El tratamiento generalmente incluye corticoesteroides tópicos o intralesionales. Ocasionalmente los granulomas diseminados pueden responder a la terapia con hipoglicemiantes orales (1, 2, 16, 26).

F. *Bulosis diabética*

Esta es una manifestación muy infrecuente. Se describen tres variedades, la más común es la ampolla espontánea que cura sin dejar cicatriz; es atraumática, de contenido claro, estéril, aparece en las puntas de los dedos o en los bordes laterales de los pies, piernas, manos y antebrazos, con buena circulación en la zona afectada. La mayoría de los casos se observa en diabéticos sobre 40 años de edad, de larga evolución y generalmente con neuropatía (27).

El segundo tipo de ampolla se caracteriza por ser ocasionalmente hemorrágica y por involucionar dejando cicatriz y a veces atrofia cutánea. Las ampollas son subepidérmicas y en algunos casos se demuestran depósitos perivasculares de IgM, complemento C3 y fibrinógeno (16).

La tercera variedad de ampolla se ha descrito en áreas expuestas al sol, aparecen sobre la piel bronceada y no dejan cicatriz; son sensibles y se ubican en los pies, las piernas y los brazos. Las bulas son subepidérmicas y derivan de una dehiscencia de la lámina lúcida.

El diagnóstico diferencial de esta dermatosis ampollar es la porfiria y el penfigoide ampollar localizado. En este último se encuentran depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la zona de la unión dermoepidérmica (16, 27).

G. *Carotenodermia* (piel amarilla)

La carotinemia se encuentra elevada aproximadamente en un 10% de los diabéticos. El caroteno se concentra en las zonas donde hay actividad de las glándulas sebáceas y en las áreas con estrato córneo grueso. Recientemente, en diabéticos, se ha demostrado la existencia de un pigmento amarillo no caroteno, aún no identificado, que parece ser el responsable de la coloración amarilla de la cara, palmas y plantas, y que se observa con mayor frecuencia en estos pacientes (1, 16, 28).

H. *Xantomas eruptivos*

Una manifestación cutánea directamente relacionada con la diabetes, aunque poco frecuente, es la asociación de xantomas eruptivos con hiperlipidemia, hiperglicemia y glucosuria. La afección se caracteriza por la aparición súbita de pápulas amarillentas en las rodillas, codos, dorso y regiones glúteas. Las lesiones se presentan en forma de brotes y se reabsorben una vez que el metabolismo de los carbohidratos se normaliza.

La enzima responsable de fragmentar los triglicéridos en ácidos grasos es la lipasa lipoproteica, la que es activada por la insulina. En la diabetes insulinodependiente, al estar inhibida la lipasa, se origina un aumento de los triglicéridos en el suero, lo cual induce la producción de xantomas. Estas lesiones son las mismas que se observan en otras afecciones con hiperlipidemia familiar (1, 16).

3. MANIFESTACIONES CUTANEAS INESPECIFICAS DE LA DIABETES

Diversas alteraciones de la piel se presentan con mayor frecuencia en la *Diabetes Mellitus*, pero no se relacionan directamente con la enfermedad; sin embargo, pueden servir para sospechar una diabetes. Entre ellas se destacan: papilomas, eritrosis, púrpura pigmentario, edema, alteraciones ungueales, engrosamiento de la piel de los dedos, prurito y lesiones bucales.

A. *Papilomas y diabetes*

Son lesiones exofíticas de la piel que se observan comúnmente en las mujeres obesas. Aparecen en el cuello, axilas, párpados, ingle. Aproximadamente el 15% de los enfermos con papilomas presenta diabetes (29).

B. *Eritrosis facial*

En las diabetes de larga evolución, ocasionalmente se observa enrojecimiento de la cara, manos y pies, lo que se debería a una dilatación del plexo venoso dérmico (16).

C. *Púrpura pigmentario*

Esta alteración es semejante a la dermatitis pigmentaria purpúrica de Schamberg. Se caracteriza por la presencia de lesiones pápulo-purpúricas en las extremidades inferiores, especialmente en los hombres diabéticos ancianos. Las petequias aparecen en las piernas y dorso de los pies y se transforman en manchas de color café-naranja, las que a menudo coexisten con las lesiones de dermopatía diabética.

D. *Edema periférico*

En pacientes sin compromiso cardíaco, hepático ni renal, puede presentarse edema distal, sólo atribuible a la diabetes. Su mecanismo de producción es múltiple; así, podría corresponder a una complicación de la terapia insulínica, a una manifestación de la neuropatía autonómica o a una causa aún no conocida.

E. *Cambios ungueales*

La diabetes puede causar diversas onicopatías, entre ellas: infecciones, lesiones vasculares, cambios por neuropatía y alteraciones misceláneas.

1. *Infecciones.* Los agentes más importantes son las bacterias y los hongos. Las bacterias provocan paroniquia aguda, onicólisis y líneas de Beau. Los hongos pueden producir paroniquia crónica y onicomicosis. La paroniquia aguda es causada por *Estafilococo dorado, Pseudomona aeruginosa, E. Coli* y *Proteus vulgaris*. Se caracteriza por una inflamación que compromete los bordes laterales y proximales de la uña; puede conducir a una destrucción parcial o total de la matriz, lo que lleva a una alteración permanente de la lámina ungueal.

Las líneas de Beau son el resultado de una injuria de la matriz de la uña provocada por una infección aguda del pliegue proximal. Se produce una detención brusca del crecimiento de la uña, que se manifiesta clínicamente por la aparición de una depresión transversal en la superficie ungueal (30).

La onicólisis es la separación de la lámina del lecho ungueal. Una uña de color verde negruzco corresponde a una infección por *Pseudomona*.

La paroniquia crónica es causada habitualmente por una infección por *Candida* y es común observarla en mujeres que usan detergentes. Se caracteriza por eritema y edema de los bordes laterales y proximales, con sensibilidad leve o moderada. Es recidivante y también puede provocar líneas de Beau.

Como se señaló anteriormente, la onicomicosis es la infección por dermatofitos, los cuales invaden la lámina ungueal, provocando engrosamiento y coloración café grisácea de la uña, a ello se asocia hiperqueratosis subungueal. Mientras más crónica es la diabetes, mayor es la posibilidad que se produzca la micosis de la uña.

2. *Lesiones ungueales por alteraciones vasculares.* Destacan las líneas de Beau, la onicoscausis, el pterigium, los cambios capilares del pliegue proximal, las hemorragias lineales y la coloración amarilla de las uñas.

La onicoscausis es un engrosamiento hipertrófico de la uña, la que presenta una superficie rugosa de color oscuro. El pterigium es la fusión del lecho y la matriz ungueal al pliegue proximal o a la lámina.

La coloración amarilla de las uñas puede estar relacionada con diversas patologías. Se observa especialmente en los pies y se caracteriza por el cambio de coloración, engrosamiento y encorvamiento de la uña. Alrededor de la mitad de los pacientes diabéticos presenta esta alteración (16, 30).

3. *Lesiones ungueales relacionadas con la neuropatía.* Se pueden observar lesiones por trauma, onicoscausis, onicogrifosis (curvatura anormal e hipertrofia de la uña) y distrofias ungueales neurocongénitas (30).

4. *Alteraciones ungueales misceláneas.* Entre ellas figuran depresiones puntiformes de la lámina

ungueal de Roseneau, onicocriptosis (uña encarnada), uñas en pinzas, leuconiquia (uñas blancas) y onicomadesis o separación entre la lámina y el lecho ungueal, que va de proximal a distal (opuesto a la onicólisis) (30).

F. *Engrosamiento de la piel de los dedos*

Un signo común y recientemente descrito en la diabetes es el engrosamiento de la piel del dorso de los dedos y de la mano. Se observa en el 75% de los diabéticos, aunque también se encuentra en el 21% de los sujetos normales. La piel adquiere un aspecto engrosado, similar a la de un trabajador manual (31).

G. *Prurito*

El prurito ano-genital o generalizado ha sido considerado clásicamente un síntoma de diabetes. El prurito ano-genital estaría más relacionado con la enfermedad y habitualmente es causado por *Candida*. El prurito generalizado puede deberse a la alteración del sistema nervioso autónomo, a lo cual se asocia la sequedad de la piel (16).

H. *Lesiones bucales*

En el diabético se han descrito numerosas alteraciones bucales, que van desde la estomatitis angular hasta la triada de sensibilidad gingival, ardor bucal y xerostomia, que a veces puede preceder a la fase inicial de polidipsia y poliuria. La enfermedad periodontal es frecuente en el niño diabético. Otras manifestaciones bucales son los abscesos gingivales agudos y las perforaciones subgingivales, que pueden causar pérdida del diente por destrucción de los tejidos de sustentación y depósitos supragingivales de tártaro (32).

4. MANIFESTACIONES CUTANEAS CON MAYOR INCIDENCIA DE DIABETES

Existen diversas dermatosis que se asocian frecuentemente con la diabetes, si bien se desconocen los mecanismos que expliquen esta mayor incidencia.

El *síndrome de Werner* es una de ellas. Se trata de una afección genética rara caracterizada por envejecimiento precoz, estatura baja, canicie prematura, atrofia cutánea, aguzamiento de la nariz (cara de pájaro) y alteraciones tróficas de las extremidades inferiores. El 44% de estos pacientes son diabéticos, los que desarrollan una diabetes no insulinodependiente típica y fallecen antes de los 30 años de edad.

El *sarcoma de Kaposi* clásico que se observa en los ancianos, con predominio en los miembros inferiores, también se relaciona con una mayor incidencia de diabetes. Lo mismo se ha descrito en la esclerodermia, el vitiligo y el liquen rojo plano.

Del mismo modo, dos afecciones muy excepcionales presentan mayor incidencia de diabetes, la *lipoidoproteinosis* y la *enfermedad perforante cutánea*. La primera consiste en depósitos hialinos en piel y mucosas, lo que da a la piel un aspecto hipertrófico con acentuación de los pliegues cutáneos y una facie leonina. La enfermedad perforante se caracteriza por hiperqueratosis, descamación y aparición de pápulas foliculares y parafoliculares en las extremidades y en el tronco. Esta dermatosis es más frecuente en los diabéticos con daño renal (33).

Una afección descrita recientemente, vinculada con la diabetes o el glucagonoma, es el *eritema necrolítico migratorio*. Se manifiesta por descamación en forma de láminas y se acompaña de eritema y necrosis superficial de la epidermis, con formación posterior de costras e hiperpigmentación. Se localiza de preferencia en la cara anterior de las piernas y dorso del pie (34).

Otras dermatopatías asociadas con la diabetes mellitus son las siguientes: contractura de Dupuytren, enfermedad de Degos, alopecia, pseudoxantoma elástico, psoriasis, pustulosis palmo-plantar, prurito del cuero cabelludo y la herniación intracutánea de grasa (16).

5. MANIFESTACIONES CUTANEAS EN DIABETES SECUNDARIAS

Entre estas patologías destacan la hemocromatosis, la porfiria cutánea, la lipodistrofia y la acantosis nigricans benigna.

A. *Hemocromatosis*

Se caracteriza por una tríada que comprende diabetes, enfermedad hepática y pigmentación de la piel. También puede asociarse con cardiopatía, compromiso articular e hipogonadismo. La piel presenta depósito de hemosiderina en los anexos cutáneos y aumento de la melanogénesis epidérmica. Cerca del 80% de los casos con hemocromatosis desarrollan diabetes clínica (16).

B. *Porfiria cutánea*

La relación entre diabetes y porfiria es poco clara, aunque se han publicado casos de diabetes en las diversas variedades de porfirias hepáticas, incluyendo las formas variegata, aguda intermitente y cutánea tarda. Se describe diabetes en el 25% de los hombres con porfiria cutánea tarda. Se ha planteado que el excesivo depósito de fierro en el hígado y páncreas puede ser responsable de la asociación de ambas patologías; la diabetes muchas veces precede a la porfiria, hecho que no favorece esta hipótesis (16).

C. *Lipodistrofia*

Se trata de una afección rarísima que se caracteriza por ausencia de grasa subcutánea y diabetes mellitus insulinorresistente. Se ha publicado alrededor de un centenar de casos; la enfermedad puede ser congénita o adquirida.

En la forma congénita, la grasa está ausente desde el nacimiento y la diabetes aparece después de la segunda década de la vida. En general, estos niños son hijos de matrimonios consanguíneos y habitualmente mueren de cirrosis hepática o por infecciones bacterianas o virales. Además de la lipoatrofia y la diabetes no cetósica insulinorresistente, estos enfermos pueden presentar aumento del consumo de oxígeno con eutiroidismo, aceleración del crecimiento de huesos y músculos, hiperpigmentación moderada de la piel, hepatomegalia, hipertrigliceridemia, xantomas cutáneos y enfermedad renal.

Diversas hipótesis se mencionan para explicar la lipodistrofia. Hay casos en que se ha demostrado una disminución de la unión de la insulina a sus receptores, o bien, se han aislado inhibidores de la insulina. Experimentalmente se ha logrado obtener una sustancia de bajo peso molecular en la orina de pacientes con lipoatrofia diabética, la que es capaz de producir lipoatrofia similar a la de los humanos, cuando se inocula en ratones o conejos.

La lipodistrofia parcial o progresiva es otro síndrome asociado a la diabetes. Puede presentarse en el niño o en el adulto. En algunos casos se ha demostrado que la enfermedad se hereda en forma autosómica dominante. La afección se inicia en la cara y se extiende hasta la cresta ilíaca; ocasionalmente compromete las piernas. La complicación más importante de esta lipodistrofia es el desarrollo de una nefritis mesangiocapilar. El 40% de los casos presenta diabetes, en ellos es frecuente la hiperinsulinemia con o sin alteraciones de la glicemia (35).

D. *Acantosis nigricans benigna*

En esta afección se produce un engrosamiento de la piel, de aspecto aterciopelado y color café negruzco. Suele aparecer en personas jóvenes y se localiza en las axilas, ingles y región pósterolateral del cuello. La acantosis se puede asociar a la diabetes y a otras endocrinopatías, tales como adenoma hipofisiario, ovario poliquístico, insuficiencia adrenal y obesidad.

Se reconocen dos síndromes en los cuales se asocia acantosis nigricans con resistencia insulínica y test de tolerancia a la glucosa anormal. El primero se ha descrito en mujeres negras jóvenes que, al mismo tiempo, tienen signos de virilización, crecimiento acelerado, hirsutismo, papilomas múltiples, ovario poliquístico y alargamiento del clítoris. El segundo parece ser de naturaleza inmunológica; se observa en mujeres mayores y se caracteriza por una hipergammaglobulinemia, proteinuria, leucopenia, alopecia, artralgias, hiperplasia de las glándulas salivales, anticuerpos antinucleares y anti ADN positivos.

En ambos tipos de pacientes la patogenia de la afección parece deberse a una disminución de la unión de la insulina a sus receptores específicos. Los pacientes jóvenes tienen un menor número de receptores, mientras que los mayores presentan anticuerpos anti receptor (36).

6. MANIFESTACIONES CUTANEAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

Hipoglicemiantes orales

Los diversos hipoglicemiantes orales son capaces de producir efectos colaterales, entre los cuales figuran algunas manifestaciones cutáneas.

Todas las sulfonilureas son capaces de provocar tales efectos en un bajo porcentaje de casos, obligando a suspender la terapia. Las manifestaciones más frecuentes son: prurito, urticaria, eritema generalizado y erupciones morbiliformes. Además pueden observarse reacciones de fotosensibilidad con estas drogas, las que desaparecen al suspenderlas (37).

Los pacientes en terapia con clorpropamida presentan complicaciones dermatológicas en el 5% de los casos. La ingesta de alcohol concomitante con este fármaco produce un efecto similar al que pro-

voca el disulfiram, es decir, enrojecimiento facial, cefalea y taquipnea en un tercio de los enfermos.

La fotodermatitis por clorpropamida es menos frecuente que la observada con tolbutamida. Ocasionalmente se han publicado casos de eritema polimorfo por clorpropamida, en los cuales la erupción puede persistir después de un mes de suspendida la droga. Otras complicaciones, tales como urticaria, prurito, porfiria, eritema anular y erupciones liquenoideas, se presentan entre el 2 y 3% de los casos (38).

La clorpropamida también puede provocar una erupción cutánea asociada a alteración hepática, con aumento de las fosfatasas alcalinas. Esta erupción aparece después de una a seis semanas de iniciado el tratamiento y mejora al suspenderlo.

Las biguanidas, comparativamente con las sulfonilureas, inducen escasas reacciones cutáneas.

Insulina

Las reacciones adversas a la insulina son habitualmente de naturaleza alérgica. En la práctica clínica se observan en forma infrecuente y la mayoría corresponde a reacciones locales de poca importancia. Excepcionalmente son de carácter sistémico grave (39).

Las insulinas convencionales son más antigénicas que las altamente purificadas. La vía subcutánea provoca una mayor sensibilización, por exponer a la hormona a diferentes células presentadoras de antígenos.

Las reacciones locales a la insulina habitualmente son de aparición rápida (15 minutos a 2 horas después de la inyección) y con menor frecuencia, tardías (24-48 horas). En general, aparecen después de un mes de iniciado la terapia, lo cual sugiere un mecanismo inmunológico. Estas reacciones pueden ser mediadas por IgE o IgG; las reacciones tardías parecen corresponder a una respuesta de hipersensibilidad retardada, mediada por linfocitos T.

Clínicamente las reacciones locales se manifiestan por eritema pruriginoso en la zona de la inyección. Es menos frecuente la aparición de induración aguda y dolor, o bien, la presencia de nódulos sensibles.

La lipoatrofia inducida por insulina es otra complicación de la terapia. Esta lipodistrofia ocurre en el sitio de la inyección y es más frecuente en niños menores y niñas adolescentes en tratamiento con insulinas convencionales. Se sospecha una etiología inmunológica, ya que el cuadro coincide con la alergia a la insulina en el 15% de los casos y mejora con el empleo de insulinas altamente purificadas, de origen animal o humano.

Algunos pacientes, debido a inyecciones repetidas de insulina en un mismo lugar, pueden presentar zonas de hipertrofia grasa, indoloras, remedando lipomas o fibrolipomas. Estas lesiones serían consecuencia del efecto lipogénico de la insulina. La rotación de la zona de inyección corrige el problema.

La atrofia dérmica focal es causada por la inyección de insulina en el dermis. Se observan lesiones dolorosas de aspecto varioliforme, producidas por necrosis del dermis. Otras complicaciones cutáneas son la pigmentación localizada, queloides, pápulas hiperqueratósicas y ampollas.

Las reacciones sistémicas a la insulina incluyen la urticaria, el angioedema, el púrpura, la enfermedad del suero y reacciones anafilácticas. Estos cuadros son de naturaleza inmunológica, por hipersensibilidad inmediata a través de la acción de la IgE, con la consecuente liberación de mediadores del tipo de la histamina y/o la reacción de Arthus, mediada por la participación de los complejos inmunes. La incidencia del cuadro es baja (1 x 1.000 casos de insulinoterapia) y generalmente se presentan en enfermos con tratamiento insulínico intermitente. Clínicamente se observan trastornos vasculares (palidez, palpitaciones y *shock*), molestias digestivas (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea), artralgias y alteraciones respiratorias (estridor y disnea). La reacción anafiláctica, aunque excepcionalmente, puede provocar la muerte.

El edema insulínico es otra complicación infrecuente, que puede aparecer al controlar una diabetes, después de largos períodos de descompensación metabólica. En la mayoría de los casos, este edema cede espontáneamente, aunque a veces es necesario el uso de diuréticos. También se ha informado de edemas crónicos en diabéticos con insulinoterapia, cuya causa se desconoce.

En el pasado se emplearon diversos tratamientos para corregir las complicaciones de la insulinoterapia (antiinflamatorios locales, esteroides intralesionales, epinefrina y corticoides sistémicos en casos graves). Actualmente, con el uso de insulinas humanas o porcinas altamente purificadas, estas complicaciones son cada vez más excepcionales.

BIBLIOGRAFIA

1. Jelinek JE: The skin in diabetes mellitus: cutaneous manifestations, complications and associations. En: Yearbook of Dermatology. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc 1970; pp 5-35
2. Eguiguren G, Ramírez P: Manifestaciones cutáneas de las endocrinopatías. En: Honeyman J. ed: Avances en Dermatología I. Series Clínicas de la Sociedad Médica de Santiago 1988; pp 10-113
3. Lithner F, Hietala SO: Skeletal lesions of the feet in diabetics and their relationship to cutaneous erythema with or without necrosis of the feet. Acta Med Scand 1976; 200: 155-61
4. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM: Pathways to diabetic limb amputation. Diabetes Care 1990; 13: 513-21
5. Janku HU, Standl E, Mehnert H: Peripheral vascular disease in diabetes mellitus and its relationship to cardiovascular risk factors: Screening with Doppler's ultrasound technique. Diabetes Care 1980; 3: 207-12
6. Strandess DE, Priest RE, Gibbons G. Combined clinical and pathologic study of diabetic and non diabetic peripheral arterial disease. Diabetes 1964; 13: 366-72
7. De Laurentis DA: How to evaluate and treat lower extremity ischemia in the diabetic. Geriatrics 1976; 31: 83-91
8. Duckworth T, Boulton AJM, Betts R. y cols: Plantar pressure measurements and the prevention of ulceration in diabetic foot. J Bone Joint Surg 1985; 678: 79-85
9. Watkins PJ: Facial sweating after food: A new sign of diabetic neuropathy. Br Med J 1973; 1: 583-7
10. Ward JD, Boulton AJM, Simms JM. y cols: Venous distension in diabetic neuropathic foot. J R Soc Med 1983; 76: 1011-3
11. Young RJ, Zhou YQ, Rodríguez E. y cols: Variable relationship between peripheral somatic and autonomic neuropathy with different syndromes of diabetic polyneuropathy. Diabetes 1986; 35: 192-7
12. Cates JI, Finedstone A, Bogash M: Phimosis and diabetes mellitus. J Urol 1973; 110: 406-7
13. De la Parra R, Nahuel R, Saavedra T: Infecciones cutáneas. En: Honneyman J. ed: Avances en Dermatología I. Series Clínicas de la Sociedad Médica de Santiago 1988; pp 1-46
14. Bessnab AN, Wagner W: Nonclostridial gas gangrene. Report of 48 cases and review of the literature. JAMA 1975; 233: 958-63
15. Walsh CH, Soler NG, Fitzgerald MG, Malins JM: Association of foot lesions with retinopathy in patients with newly diagnosed diabetes. Lancet 1975; 1: 878-80
16. Huntley AC: The cutaneous manifestation of diabetes mellitus. J Am Acad Dermatol 1982; 7: 427-55
17. Boulton AJM: The diabetic foot: neuropathic in aetiology? Diabetic Med 1990; 7: 852-8
18. Wagner FW. Algorithms of diabetic foot care. En: Leving ME, O'Neal FW. eds: The Diabetic Foot. St. Louis: CV Mosby & Co 1983; pp 291
19. Binkley GW, Giraldo B, Stoughton R: Diabetic dermopathy. A clinical study. Cutis 1967; 3: 955-8
20. Sculton AJM, Cutfield RG, Abouganem D. y cols: Necrobiosis lipoidica diabeticorum: A clinicopathologic study. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 530-7
21. Haines E: Pentoxyfilline therapy in dermatology. A review of localized hyperviscosity and its effects on the skin. En: Thierrs BH, Haines E. eds: Dermatologic Therapy I. Dermatol Clin 1988; pp 585-608
22. Carvallo A, Ordóñez ME, García H. y cols: Diabético adulto no insulinodependiente: Limitación de la movilidad articular y compromiso de partes blandas. Rev Méd Chile 1991; 119: 1016-21
23. Oikarinem A, Ala-Kokko L, Palatsi R. y cols: Scleredema and paraproteinemia. Arch Dermatol 1987; 123: 226-9
24. Venecie PY, Powel FC, Su D, Perry HO: Scleredema: A review of thirty three cases. J Am Acad Dermatol 1981; 11: 128-34
25. Hanna W, Friesen D, Bombardier C. y cols: Pathologic features of diabetic thick skin. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 546-53
26. Friedman SJ, Winkelman RK: Familial granuloma anulare. Am Acad Dermatol 1987; 16: 600-5
27. Toonstra J: Bullosis diabeticorum. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 799-805
28. Hoerer E, Dreyfuss S, Herzberg M: Carotenemia, skin color and diabetes mellitus. Acta Diabetol Latinoam 1975; 12: 202-7
29. Huntley AC: Eruptive lipofibromata. Arch Dermatol 1983; 119: 612-4
30. Greene RA, Scher RK: Nail changes associated with diabetes mellitus. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 1015-21
31. Huntley AC: Finger common finding in diabetes mellitus. J Am Acad Dermatol 1986; 14: 612-7
32. Nelson RG, Schlossman M, Budding LM. y cols: Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. Diabetes Care 1990; 13: 836-40
33. Poliak SC, Lebwhol MG, Parris A. Prioleau PG: Reactive perforating collagenosis associated with diabetes mellitus. N Engl J Med 1982; 306: 81-4
34. El Hosshy KH: Necrolytic migratory erithema associated with diabetes mellitus [Correspondence]. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 754
35. Murray I: Lipodystrophy. Br Med J 1952; 2: 1236-9
36. Kahn CR, Flier JS, Bar RS. y cols: The syndrome of insulin resistance and acanthosis nigricans. N Engl J Med 1976; 294: 739-45
37. Lebovitz H: Oral hypoglycemic agents. En: Rifkin H, Porte D. eds: Diabetes Mellitus. New York: Elsevier Science Publishing Co Inc 1990; pp 554-74
38. Almeyda J, Baker H: Drug reactions. X. Adverse cutaneous reactions to hypoglycemic agents. J Dermatol 1970; 82: 634-7
39. Ross JM: Allergy to insulin. En: Castells E. ed: Symposium on Juvenile Diabetes. Pediatr Clin North Am 1984; 3: pp 675-87
40. American Diabetes Association Position Statement: Insulin Administration. 1991; 14[Suppl 2]: 30-9

DIABETES EN EL NIÑO

30

Dra. IRIS MELLA G.

Antes de describir la diabetes en el niño, cabe destacar el cambio extraordinario que ésta experimentó después del trascendental descubrimiento de la insulina: de una enfermedad aguda o subaguda con corta sobrevida, se transformó en un cuadro crónico con posibilidades de un futuro mejor.

CLASIFICACION

La diabetes en el niño es aquélla que se inicia antes de los 15 años de edad, etapa en la que se pueden presentar varios tipos de diabetes. A pesar de que ninguna clasificación es adecuada, al modificar la del Data Group, distinguimos los siguientes tipos:

- Diabetes insulinodependiente (DMID) o Tipo I.
- Diabetes no insulinodependiente (DMNID) o Tipo II (MODY).
- Intolerancia a la glucosa.
- Diabetes neonatal.
- Diabetes transitoria.
- Diabetes secundaria.
- Diabetes asociada a otros síndromes.

El 99,5% de los casos de diabetes en el niño corresponde a DMID. Este capítulo se centra particularmente en este cuadro; los otros tipos sólo serán mencionados para tenerlos presentes al hacer el diagnóstico diferencial.

Diabetes no insulinodependiente o Tipo II. MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young).

En 1956, Fajans describió este tipo especial de diabetes; se caracteriza por su transmisión genética autosómica dominante y se hereda en forma directa a lo menos en tres generaciones sucesivas. Aparece antes de los 25 años y rara vez antes de los 15 años de edad. Este tipo de diabetes es poco sintomática y de evolución lenta; no presenta cetoacidosis, salvo que se complique con una infección grave intercurrente. Su tratamiento es básicamente dietético y si el paciente no se compensa, se agregan agentes hipoglicemiantes orales que logran un control metabólico generalmente temporal. Después de algunos años la mayoría de ellos requiere de insulina. Es importante recordar que este tipo de diabetes, de aparente benignidad, no está exenta de complicaciones micro y macroangiopáticas, si su control es inadecuado (1, 2).

Intolerancia a la glucosa

Este cuadro puede presentarse, en forma infrecuente, en niños obesos con antecedentes familiares de diabetes de primer grado. Se descubre por exámenes previos al tratamiento de la obesidad. Se controla sólo con la regulación calórica adecuada para la edad, junto a la actividad habitual del niño.

Diabetes neonatal

Es muy infrecuente y transitoria. Se inicia en los primeros 15 días de la vida, dura desde semanas hasta algunos meses; no se ha descrito su reaparición en casos seguidos por 25 años. Se observa en recién nacidos pequeños para su edad gestacional, quienes presentan un aspecto de envejecimiento, palidez, deshidratación, pero sin acidosis, que es su característica principal. Respecto a la etiología, se ha postulado un retardo de la maduración de las células beta o una alteración del sistema adenilciclasa. Su tratamiento se realiza con insulina cristalina, 0,5 U s.c., 2 ó 3 veces al día, sin restricción de los hidratos de carbono, ya que la alimentación del recién nacido se compone fundamentalmente de sacarosa.

Diabetes transitoria

Se trata de un estado diabético temporal, que suele presentarse en niños menores, desencadenado por una infección o deshidratación grave y muy rara vez por el uso de simpaticomiméticos. El diagnóstico se hace al detectar hiperglicemias moderadas y glucosuria, que se controlan sin tratamiento especial en pocas semanas. La normalización del trastorno metabólico se puede comprobar con una

glicemia post prandial o post carga de glucosa a las 2 horas. Este cuadro no debe confundirse con la pseudodiabetes (o hiperglicemia adrenocortical) que aparece después de extensas quemaduras u otras lesiones. El diagnóstico en este último caso suele ser tardío, incluso en coma hiperosmolar, pero aún así, una vez recuperado el paciente desaparece la diabetes.

Diabetes secundaria

Es rarísima en el niño. A este tipo corresponde la diabetes que se produce en la fibrosis quística del páncreas. Al comienzo la hiperglicemia es leve, se acentúa en forma progresiva y puede requerir tratamiento insulínico. Su manejo suele ser difícil, ya que se suma el síndrome de malabsorción propio del cuadro. La diabetes post pancreatitis es infrecuente en el niño.

Diabetes asociada a otros síndromes

Diversos grados de alteración de la tolerancia a la glucosa se asocian a una serie de síndromes genéticos, en los cuales la diabetes, que en general es del tipo no insulinodependiente, puede manifestarse antes o durante la evolución del cuadro de base. Entre ellos figuran la Diabetes Mellitus y Atrofia óptica, la Ataxia de Friederich, el Klinefeltter y los Síndromes de Turner, Down, Alström, Siep-Laurence (Bernardinelli), Werner, Refsum, Laurence-Moon-Biedl y Prader-Willi.

EPIDEMIOLOGIA

La diabetes es la enfermedad endocrina más frecuente del niño, no obstante su prevalencia general es baja; las cifras varían según la población analizada y la metodología empleada (3). En la Tabla 1 se observa que las cifras fluctúan entre 0,06 y 1,90 x 1.000. Existen variaciones raciales; así en la raza blanca es más frecuente que en las razas negra y amarilla. En las poblaciones indígenas de Estados Unidos y Latinoamérica se desconoce su prevalencia. En Chile, un estudio realizado en la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios, demuestra una prevalencia de 0,24 x 1.000 (4).

En cuanto a la incidencia, los países nórdicos muestran las cifras más elevadas, posiblemente por un mejor registro de la enfermedad. Los datos de los países con registro anual revelan que la DMID ha aumentado en las últimas dos décadas (5) en la mayoría de los países europeos y del Pacífico Oeste, pero no en Norteamérica. En nuestro país, un estudio reciente de Carrasco y cols. realizado en la Región Metropolitana, encontró una incidencia de 1,92 x 100.000 (6), cifra que figura entre las más bajas, comparada con las de otros países (Tabla 1).

ETIOPATOGENIA

Las investigaciones de los últimos años permiten postular que la DMID es una enfermedad crónica autoinmune genéticamente programada; esta hipótesis se basa en estudios realizados en el ser humano y también en el animal de experimentación, gracias al descubrimiento de modelos animales (Biobreeding rats y Non obese diabetic mice) que desarrollan la enfermedad espontáneamente.

Si bien la diabetes insulinodependiente se desarrolla en forma aguda, esta descompensación metabólica corresponde a la etapa final de un proceso destructivo de las células beta que abarca meses e incluso años.

Según Eisenbarth (7) la diabetes Tipo I se desarrolla en seis etapas: 1. Susceptibilidad genética; 2. Factor desencadenante; 3. Actividad inmunológica; 4. Disminución progresiva de la secreción de insulina; 5. Diabetes reciente y 6. Diabetes total.

Susceptibilidad genética. Aunque no se ha logrado precisar la genética de la DMID, es indudable la influencia de genes del sistema mayor de histocompatibilidad HLA. De este modo, los estudios poblacionales en caucásicos revelan que el 95% de los pacientes presenta HLA-DR3 o DR4 o ambos, a diferencia del 40% en la población general. Otra característica es la menor frecuencia del alelo DR2

TABLA 1

PREVALENCIA E INCIDENCIA DE DIABETES INFANTIL*

	Prevalencia		*Incidencia*	
País	*Años*	*x 1.000*	*Años*	*x 100.000*
Japón	1977	0,06	1975-78	0,6
Cuba	1980	0,15	-80	2,3
Francia	1975	0,24	-75	3,7
Chile	1987	0,24	1986-89	1,92
Australia	1987	0,59	-87	12,3
Dinamarca	1973	0,83	1970-75	13,7
EE.UU. a)	1985	1,03	1965-76	9,7
b)	1985	1,17	1965-76	18,2
Suecia	1980	1,48	1977-80	22,6
Finlandia	1979	1,90	1970-79	29,0

* Menores de 16 años. Estudios realizados con diferente metodología.

entre los DMID. Las investigaciones en familias de DMID han permitido establecer el riesgo de desarrollar la enfermedad que tienen los no diabéticos, analizando el número de haplotipos que comparten con el diabético. Por ejemplo, si el hermano de un diabético comparte dos haplotipos, el riesgo es de 10 a 20%; si sólo comparte uno, disminuye al 5%. Los individuos que expresan ambos alelos, HLA-DR3 y DR4, presentan la mayor probabilidad de tener DMID. No se han realizado estudios nacionales de la serie HLA-D. Sólo se ha tipificado la serie A-B-C, encontrándose un aumento significativo de los antígenos HLA-A1, A9, Aw24 y B8, a diferencia de otras poblaciones, fenómeno habitual en estas investigaciones (8). Nuevos estudios, tales como la tipificación linfocítica, el análisis del polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción del DNA y la determinación de otros haplotipos de histocompatibilidad permitirán conocer los factores genéticos determinantes de la DMID.

Actualmente sólo se puede especular que en la DMID están involucrados 2 genes (uno es recesivo) en la región HLA-DR3-DR4 (cromosoma 6) y quizás otro fuera del sistema HLA (9). Estudios del polimorfismo de DNA del gen de la insulina permiten postular que este último se encuentra ubicado en el cromosoma 11.

Factor precipitante. Se ha sugerido que diversos virus pueden desencadenar la enfermedad en los sujetos con daño previo subyacente. En este sentido, hay antecedentes directos e indirectos. Las primeras observaciones fueron epidemiológicas, al comprobar en algunas comunidades escandinavas un aumento de la frecuencia de diabetes infantil después de epidemias de parotiditis. Además, en diabéticos recientes se encontró tasas más elevadas de anticuerpos antivirales para el Coxsackie B6 y en un estudio nacional, para el B4 (10). Otro hecho que apoya el factor precipitante viral es la aparición más frecuente del cuadro en invierno, hecho descrito primero en el hemisferio norte y posteriormente confirmado por Durruty y cols. en el hemisferio sur (11). La evidencia más directa fue el hallazgo de un Coxsackie B6 en el páncreas de un niño que falleció de diabetes y encefalitis; aislado el virus e inoculado a la rata, el animal desarrolló diabetes. Se pensó en una acción diabetogénica directa del virus, sin embargo, el estudio histológico de los islotes del niño reveló un daño de las células beta previo a la infección viral.

Autoinmunidad. Se han descrito diversos trastornos inmunológicos que preceden a la aparición clínica de la diabetes. Entre los más característicos se destacan los anticuerpos antiislotes (ICA). El 70% de los pacientes con diabetes reciente y una proporción similar en el período preclínico, aun años antes, presentan ICA, a diferencia de un 0,5% en la población general, 2% en los familiares de diabéticos y 10% en diabéticos Tipo II. Los ICA no son específicos para las células beta, no se ha transmitido diabetes con ellos ni tampoco se ha demostrado en el feto un efecto transplacentario. Pese a que pueden inhibir la secreción de insulina, no parecen ser determinantes en la destrucción de la célula beta. Actualmente se sabe que los linfocitos T desempeñan un papel fundamental en este proceso al inhibir la secreción de insulina. Es muy demostrativo el caso descrito por Sutherland en un transplante de páncreas entre gemelos; algunas semanas después se produjo una destrucción de las células beta del páncreas transplantado del donante sano, asociado a una infiltración masiva de linfocitos T. Algunos autores daneses sugieren que las linfoquinas pueden intervenir en la destrucción de las células beta. En el modelo experimental citado por Nerup el posible antígeno betacelular procesado y presentado por los macrófagos a los linfocitos T, inicia y perpetúa el proceso inmunológico en el cual la interleukina I sería betacitotóxica (12).

Pérdida progresiva de la secreción de insulina. En grupos de alto riesgo diabético se ha encontrado una disminución de la primera fase de la secreción de insulina, antes de la aparición de hiperglicemia. Así, se ha observado que el 50% de los familiares de 1° grado de diabéticos insulinodependientes ICA (+) presenta una menor secreción de insulina después de la inyección endovenosa de glucosa. Aún más interesantes son los estudios de seguimiento; los sujetos que tienen una alteración de la secreción de insulina desarrollan diabetes, a diferencia de aquéllos con secreción normal que continúan sanos. Se han realizado estudios similares en los hermanos idénticos de un trillizo diabético, con un seguimiento de 17 años. Uno de ellos, ICA (-), continúa sano, sin alteración de la secreción de insulina; el otro, ICA (+), durante el período de observación presentó una disminución de la secreción de insulina y posteriormente una diabetes clínica.

Desarrollo de diabetes clínica. En el momento que aparece hiperglicemia, persiste cierta secreción residual de insulina, aunque exista extensa destrucción de las células beta. Al comienzo sólo queda un 10% de la masa betacelular, pero después de algunos años, prácticamente todas se han destruido.

En resumen, la etiopatogenia de la diabetes insulinodependiente es compleja. La susceptibilidad genética existe, pero sólo se conoce parcialmente. Está en camino el descubrimiento de marcadores genéticos más específicos que permitan circunscribir los grupos de mayor riesgo. Es muy probable que un proceso autoinmune inicie y perpetúe el daño de las células beta y que la infección viral sólo actúe como un factor precipitante.

CUADRO CLINICO Y DIAGNOSTICO

Aunque tradicionalmente la diabetes en el niño se ha descrito como un cuadro agudo, la forma de presentación es más variada. Es así como sólo el 20% de los casos manifiesta síntomas durante un período menor a dos semanas antes del diagnóstico, el 30% entre dos y cuatro semanas y la mitad de los casos por más de un mes. La historia más corta corresponde a los lactantes y preescolares; en niños mayores es más prolongada. Autores que han comparado la duración de la sintomatología de la DMID del niño y del adulto, encuentran que en éste es más larga y además coincide con niveles de péptido C iniciales mayores (13). Actualmente el diagnóstico en cetoacidosis es mucho menos frecuente que hace 20 años (20%), situación que todavía se observa en los menores de 5 años en nuestro país.

Respecto a la edad de comienzo, la diabetes infantil es rara antes de los 5 años y excepcional antes del año. En nuestro medio, como en la mayoría de los países donde se ha estudiado, la edad más frecuente de aparición es en los tramos de edad de 6-8 años y 12-14 años (Figura 1).

Los síntomas más comunes son la polidipsia y la poliuria. Destaca la aparición de nicturia y a veces enuresis. Muy característica es la polifagia, que se acompaña de descenso de peso, situación poco común en otras patologías. A medida que el cuadro progresa aparece irritabilidad, astenia, pérdida del apetito, a lo que se agrega dolor abdominal, distensión y vómitos, síntomas que marcan el comienzo de la cetoacidosis. Muy común es la balanitis y vulvitis por candidiasis, las que revierten en forma rápida una vez obtenida la euglicemia. Al comienzo el examen físico es normal, después llama la atención el enflaquecimiento, cierta rubicundez de las mejillas y más tarde, si no se trata oportunamente, los signos clásicos de deshidratación y acidosis.

En general, el diagnóstico es tardío. El clínico no tiene presente este cuadro debido a su escasa frecuencia dentro de la patología habitual del niño y a los escasos hallazgos del examen físico, que no permiten orientar el diagnóstico. Además, se suma el hecho de que a veces hay manifestaciones de infecciones intercurrentes sobre las cuales se centra la atención del pediatra y se subestima aquéllas propias de la diabetes. Las siguientes son las hipótesis diagnósticas erróneas más comunes: infección urinaria, parasitosis intestinal, complejo primario tuberculoso y anemia.

El diagnóstico se confirma al encontrar una glicemia elevada en ayunas, sobre 120 mg/dl en sangre total o sobre 140 mg/dl en plasma, junto a la existencia de glucosuria; con frecuencia se encuentra cetonuria de diversa cuantía. Dado que la descompensación metabólica es muy rápida, el diagnóstico de diabetes infantil debe considerarse siempre una emergencia. Es muy raro que el niño presente una glicemia inicial en cifras límites y aglucosúrico, por lo cual sólo excepcionalmente es necesario realizar la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). Su indicación se podría plantear ante una hiperglicemia transitoria durante una infección o *stress*. Las

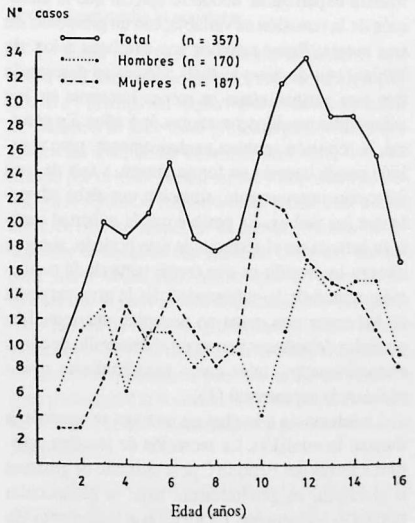


Figura 1. Edad de comienzo de la diabetes en el niño.

TABLA 2

65 REMISIONES EN 201 DIABETICOS SEGUIDOS DESDE EL DIAGNOSTICO 1983

	Remisión Total promedio	*n = 25 rango*	*Remisión Parcial promedio*	*n = 40 rango*
Período prerremisión	48 d.	15 d. - 3 m. 7 d.	52 d.	14 d. - 4 m.
Duración de la remisión	9 m. 7 d.	15 d. - 2 a. 5 m.	5 m. 22 d.	15 d. - 3 a. 6 m.

condiciones para practicar la prueba y sus valores diagnósticos son iguales a los del adulto y aparecen en el Capítulo de Laboratorio. La única diferencia es la carga de glucosa por vía oral, que en los niños es de 1,75 g/kg peso con un máximo de 75 g.

Evolución Clínica. Remisión

Después del comienzo agudo o subagudo, la enfermedad sigue su curso crónico. Alrededor de un tercio de los niños, después de un corto período de tratamiento, 2 a 4 semanas, presenta una remisión o "luna de miel". Esta se puede manifestar aun en los casos que inicialmente desarrollaron cetoacidosis. Según diversos autores, el tratamiento optimizado precoz prolonga la duración de este período. La remisión puede ser total, con caída del requerimiento insulínico a cero, o sólo parcial, si éste disminuye a menos de 0,3 U/kg peso. En la Tabla 2 aparece nuestra experiencia, donde se aprecia que la duración de la remisión es variable, con un promedio de tres meses. Estos estudios son similares a los de White (14), de cuyo análisis además se desprende que esta curiosa etapa es menos frecuente en los niños enflaquecidos y menores de 5 años. En general, la remisión termina paulatinamente, pero también puede hacerlo en forma brusca, a raíz de una infección intercurrente, situación que debe advertirse a los padres. Es posible que la pubertad también influya en el término de este período, aunque nuestra impresión es que forma parte de la evolución natural de la enfermedad. En la gran mayoría de los casos esta etapa no se repite; una remisión posterior debe hacer pensar en el desarrollo de otras endocrinopatías, tales como hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal (15).

La tolerancia a la glucosa rara vez se normaliza durante la remisión. La secreción de insulina, medida a través del Péptido C post estímulo de glucosa o glucagón, es generalmente baja; la producción normal es infrecuente. En relación al tratamiento de la remisión, existen dos posiciones. Algunos continúan con una pequeña dosis de insulina para que el niño no se desacostumbre a la terapia y los padres no crean que "curó" la diabetes. Otros, como nosotros, no la indicamos si el paciente se mantiene controlado con restricción de carbohidratos de rápida absorción. Es importante controlar el peso ya que los padres suelen restringir la alimentación en forma exagerada, a fin de evitar el reinicio de la insulinoterapia, lo que conduce a un retardo del desarrollo pondoestatural.

Se ha intentado relacionar la evolución de este período con el uso inicial de insulinas altamente purificadas y el desarrollo de anticuerpos antiinsulínicos. Hasta ahora, los datos no permiten concluir que una menor tasa de anticuerpos antiinsulínicos prolongue el estado de remisión. En los últimos años se ha empleado inmunosupresores (ciclosporina) con el fin de alargar dicho período. Se logra efecto mientras se usa la droga, manteniéndose una secreción residual de insulina no más allá de dos años (16).

Intensificación de la diabetes. Pasado el período de remisión, se produce una pérdida progresiva de la secreción residual de insulina, hasta llegar a un mínimo o a la supresión absoluta al cabo de 5 años. Rara vez perdura cierta actividad de la célula beta, la que se expresa por una mayor estabilidad metabólica y un menor requerimiento insulínico.

Las características del período de diabetes total son:

1. Tendencia a la cetoacidosis si se suspende la insulina; 2. Mayor requerimiento insulínico (0,7 U/kg peso) e hiperglicemia nocturna que obliga al uso de una segunda dosis de insulina de acción retardada antes de la comida y 3. Inestabilidad metabólica con hiperglicemia postprandial e hipoglicemia tanto preprandial como por ejercicio físico. Estas fluctuaciones se deben a la dependencia absoluta a la insulina exógena y al efecto de las hormonas de contrarregulación.

TRATAMIENTO

El objetivo central del tratamiento de la diabetes infantil es mantener un control metabólico adecuado para lograr las siguientes metas: a. Evolución asintomática de la enfermedad; b. Desarrollo físico, puberal y mental normales; c. Evitar las complicaciones agudas y d. Prevenir o reducir las complicaciones crónicas específicas y no específicas.

El manejo incluye ciertas medidas que deben efectuar conjuntamente el médico, el paciente y su familia: 1. Administración de insulina; 2. Alimentación regulada; 3. Ejercicio programado; 4. Educación diabetológica y enseñanza de autocontrol a los padres y al niño y 5. Apoyo psicológico al paciente y su familia. Estas medidas se facilitan con el trabajo en equipo, en el cual coparticipan la enfermera, la nutricionista y el psicólogo, en estrecha colaboración con el médico.

1. *Administración de insulina*

Este es el pilar fundamental del tratamiento, ya que estos pacientes son insulinopénicos. La indicación de insulinoterapia requiere de los siguientes conocimientos básicos: tipos de insulina, características físicas, concentración, ritmo de acción, formas de administración y reacciones adversas inherentes al efecto hipoglicémico o a la inmunogenicidad de la insulina (ver Capítulo correspondiente). Se recomienda el uso de insulinas altamente purificadas o insulina humana, las que al producir sólo un mínimo de anticuerpos antiinsulínicos, evitan los requerimientos insulínicos elevados, debido a la menor antigenicidad de estas insulinas.

El esquema de tratamiento depende de la etapa evolutiva del paciente. A continuación se señala la indicación de insulina en cada una de ellas:

I. *Etapa inicial de descompensación.* Se recomienda iniciar el tratamiento con el paciente hospitalizado o bien, en control ambulatorio diario. Así puede realizarse una enseñanza adecuada y dar apoyo a los padres, cuyo impacto emocional es común en todos los casos. Si el niño presenta cierto grado de acidosis (cetonuria, sin signos de acidosis clínica), es preferible usar insulina de acción rápida (cristalina), subcutánea, fraccionada cada seis horas, en una dosis diaria que fluctúa entre 0,5 y 0,75 U/kg peso. En general, las dosis de la mañana y medio día son superiores a aquéllas de la tarde y de la noche. Por ejemplo, a un niño que pesa 20 kg le correspondería 5 U a las 7.00 y 13.00 horas y 3 U a las 19.00 y 01.00 horas. Al usar este esquema, el régimen dietético también debe fraccionarse cada 6 horas, isocalórico, 20-30 minutos después de la dosis de insulina. El ajuste de la dosis se realiza según microglicemia pre prandial. Controlada la cetonuria, se cambia a esquema de insulina de acción retardada.

Si no hay cetonuria, basta con iniciar tratamiento con insulina de acción retardada (NPH o Lenta), subcutánea, en dosis de 0,25 a 0,50 U/kg peso, una vez al día, antes del desayuno. La dosis se ajusta según microglicemia en ayunas y antes de onces, ya que el período de acción máxima de estas insulinas se produce a las 8 horas de inyectadas. Con este esquema, un 60-70% de los niños se mantiene bien alrededor de un año, incluso algunos hasta dos años, sólo en forma excepcional por un tiempo más prolongado. El resto requiere suplemento de insulina cristalina antes del desayuno o de la comida para corregir la hiperglicemia post prandial, hecho que se comprueba con microglicemia practicada dos horas después del desayuno y comida. La dosis de insulina de acción rápida corresponde a un 25-50% de la dosis de insulina intermedia. Los niños que inician su diabetes en edad prepuberal y puberal generalmente requieren, incluso desde el comienzo de la diabetes, una segunda dosis de insulina de acción intermedia al acostarse.

II. *Etapa de remisión.* Cuando el paciente presenta una remisión, se produce una reducción progresiva y gradual del requerimiento de insulina. Esta situación se debe tener presente para evitar hipoglicemias que, al ser desconocidas hasta ese momento por el niño, suelen ser muy impactantes. Como ya se señaló, el requerimiento puede caer a cero; en esta fase se suspende la administración de insulina y se continúa con régimen dietético, aunque con cierta liberalidad, hecho que les permite recordar que siguen siendo diabéticos. No compartimos la idea de usar hipoglicemiantes orales en este período; la mayoría de los centros diabetológicos no recomienda su empleo, pues no se ha demostrado que prolonguen la remisión. En esta etapa se reduce la frecuencia del automonitoreo, pero nunca debe suspenderse.

III. *Etapa de intensificación de la diabetes.* En la mayoría de los niños después de 2 años de evolución y a veces en un lapso más breve, es necesario

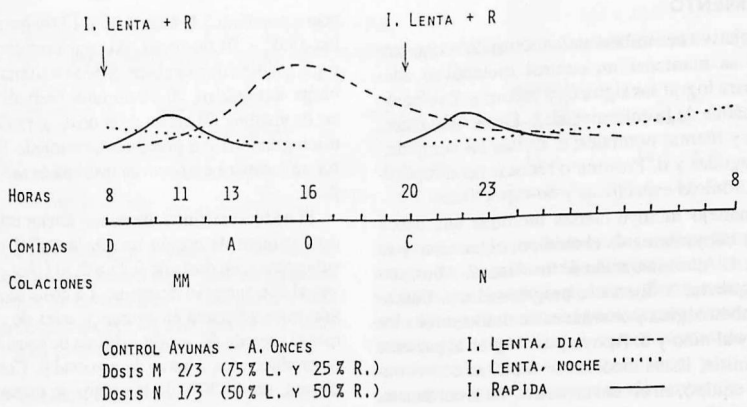
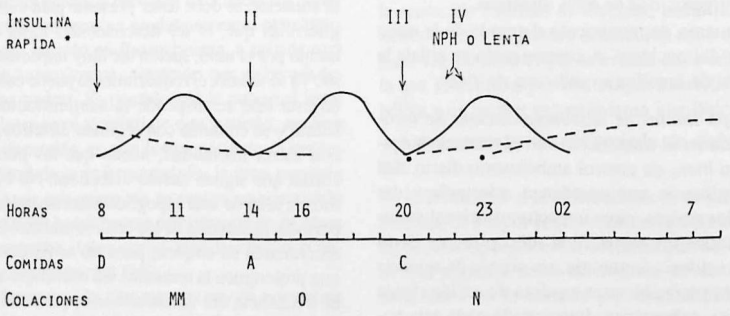


Figura 2. Esquema de administración convencional de insulina. Doble dosis de insulina lenta y rápida.

emplear una segunda dosis de insulina de acción intermedia antes de comer. El automonitoreo revela una tendencia a la hiperglicemia matinal y normoglicemia antes de onces; frente al intento erróneo de aumentar la dosis de insulina intermedia para corregir la hiperglicemia matinal, puede producirse hipoglicemia antes de almuerzo y comida. Se recomienda que la dosis inicial de insulina de acción retardada antes de comida no exceda del 20% de la dosis matinal. El ajuste de esta segunda dosis se efectúa con la microglicemia antes de desayuno.

Si bien un grupo pequeño de niños puede mantenerse un tiempo con doble dosis de insulina de acción intermedia, la mayoría requiere un suplemento de insulina rápida antes del desayuno y comida, es decir, dos inyecciones de una mezcla de insulina rápida e intermedia en la mañana y antes de comer (Figura 2). La dosis total diaria fluctúa generalmente entre 0,75 y 1 U/kg peso.

El empleo de insulina rápida 3 veces al día y una dosis de insulina lenta o ultralenta antes de acostarse (Figura 3), sólo se aplica a niños mayores. Se puede realizar con la jeringa clásica, o bien con Novo-Pen o Insuject (jeringa especial, semejante a un lapicero, que contiene insulina cristalina). Con este sistema, la dosis es mayor antes del desayuno, disminuye antes del almuerzo y es aún menor antes de comer. La insulina de acción lenta se coloca de preferencia a las 23.00 horas, o bien, junto a la dosis de cristalina antes de comer; corresponde aproximadamente a un 25% de la dosis total de las 24 horas. La terapia intensificada requiere de gran motivación y autocontrol, con modificaciones adecuadas de la dosis de insulina para que tenga real rendimiento (17).



* DOSIS BASADA EN GLICEMIA (HGT) PRE-PRANDIAL. ES INDIVIDUAL. MAYOR EN LA MAÑANA.

Figura 3. Esquema de administración de insulina. Optimización - Control metabólico.

Otra forma de administración es la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). El equipo administra insulina cristalina a una velocidad programada y dispone de un sistema para agregar bolos prandiales según controles previos de microglicemia. Algunos centros han adquirido experiencia con ISCI en niños mayores, pero los resultados son variables en cuanto a su aceptación y control metabólico (18). Si a ello sumamos las complicaciones de su uso, tales como infecciones en zona de punción, hipoglicemias y cetoacidosis, pareciera que este sistema no es aplicable ampliamente en pediatría.

2. *Alimentación*

Existen dos tendencias respecto a la dieta del niño diabético: el régimen libre y la alimentación regulada. La gran mayoría recomienda esta última, que se basa en el aporte calórico según edad y que es similar a la del no diabético (véase Capítulo de Dietoterapia). Actualmente se recomienda esta distribución porcentual de nutrientes: 60% de las calorías en carbohidratos, 12-15% en proteínas y 25-28% en grasas. Se indican, además, las siguientes medidas:

- Suspender ingesta de carbohidratos de rápida absorción (sacarosa, glucosa).
- Distribuir la cuota diaria de carbohidratos según el esquema de insulina. El empleo de insulinas intermedias obliga a indicar dos colaciones (a las 11.00 y 23.00 horas), equivalentes al 10% del total diario de hidratos de carbono. El resto se distribuye en las cuatro comidas principales, 20% al desayuno, 25% al almuerzo, 20% a la hora de onces y 25% a la comida, efectuando las modificaciones que sean necesarias.
- Estimular el uso de alimentos ricos en fibra, la que retarda la absorción de los carbohidratos y reduce la hiperglicemia post ingesta.
- Regular el consumo de grasas con elevada proporción de ácidos grasos saturados y aumentar aquéllas con ácidos grasos insaturados en niños mayores.
- Considerar la autorización eventual de carbohidratos de rápida absorción en fechas importantes para el niño, como la Pascua y su cumpleaños. Una actitud liberal en estas ocasiones mejora el cumplimiento general del tratamiento.

3. *Ejercicio*

La actividad de los niños pequeños es muy difícil de controlar, a diferencia de los escolares que tienen un plan de ejercicio más organizado. Para evitar hipoglicemias en el caso de los primeros, se debe administrar cuotas suplementarias de hidratos de carbono, entre 10 y 40 g, según la intensidad y duración del ejercicio. Lo ideal es monitorizar la glicemia antes de realizar la actividad física; el ejercicio estaría contraindicado frente a hiperglicemias sobre 300 mg/dl, ya que puede empeorar el trastorno metabólico. El nivel de glicemia antes del ejercicio es determinante en la caída de la glucosa plasmática durante éste; así, con valores previos moderadamente elevados, ocurre un descenso mayor que cuando la glicemia está dentro del rango normal (19). Debe considerarse un mayor aporte de hidratos de carbono en el caso de los deportes que demandan un gran consumo energético. Además, en muchos casos se recomienda reducir la dosis de insulina (10-20%), medida especialmente útil en las niñas mayores con tendencia a la obesidad y en los grandes deportistas.

4. *Educación diabetológica*

Todas las medidas señaladas no podrían aplicarse si no van acompañadas de una enseñanza adecuada al nivel cultural y socioeconómico del grupo familiar. Los padres y el niño, cuando la edad lo permite, deben dominar los siguientes conocimientos: concepto general de la enfermedad (insulinopenia), composición de alimentos, tipos de insulina (ritmo de acción, dosificación y colocación), hipoglicemias (síntomas y tratamiento), uso de cintas reactivas para la determinación de microglicemia, glucosuria y cetonuria y las modificaciones de la dosis de insulina, según el autocontrol. Para este último punto referimos al lector al Capítulo correspondiente.

5. *Apoyo psicológico*

Es fundamental el apoyo psicológico al grupo familiar desde el momento del diagnóstico, para mitigar el *shock* emocional. La colaboración del

psicólogo se debe plantear desde un comienzo, en forma preventiva, dada la elevada frecuencia de alteraciones psicológicas que se presentan en el curso de la enfermedad.

EVALUACION DEL TRATAMIENTO

La evaluación del tratamiento incluye el control metabólico, el crecimiento y el desarrollo puberal, intelectual y psicológico.

Control metabólico. El método más comúnmente utilizado para evaluar el control metabólico a mediano plazo es la determinación periódica de hemoglobina glicosilada (HbA1), la que debe efectuarse cada tres meses.

Crecimiento. El crecimiento del niño diabético se relaciona directamente con el aporte calórico y el control metabólico. Actualmente no se observa el déficit extremo de crecimiento, acompañado de hepatomegalia, abdomen protuberante e hipogonadismo descrito por Mauriac (1938). La mayoría de los estudios publicados concuerdan en que el niño llega a la edad adulta con cierto déficit de talla; incluso esto se ha observado en gemelos homocigotos, cuando sólo uno de ellos es diabético. La explicación más probable es la falta de regulación metabólica permanente. En 1980 evaluamos un grupo de 100 niños diabéticos (20) y concluimos que el mal control metabólico en los hombres produce un retardo del crecimiento y un déficit de peso, en especial después de la pubertad; en la mujer el impacto sobre la talla fue aún mayor, incluso antes de la pubertad, con una tendencia a la obesidad después de la crisis puberal (Figuras 4, 5, 6 y 7). Hay pocos estudios a largo plazo que relacionan el crecimiento y la HbA1. En uno de ellos llamó la atención que la velocidad de crecimiento fue normal, pese a que los niveles de HbA1 sólo correspondían a un control metabólico regular (21). Es posible que otros factores, como el sistema somatomedina, tengan un papel semejante al descrito en otras enfermedades crónicas de la infancia (22).

Respecto a la edad ósea, hemos observado que el 50% de los niños diabéticos tiene una edad ósea correspondiente a la edad cronológica, el resto muestra un retraso variable entre 1 y 3 años. Sin embargo, estos resultados no son comparables con la población general, ya que corresponden sólo a niños diabéticos de nivel socioeconómico bajo.

Desarrollo puberal. La mayoría de los autores encuentra cierto retardo en el desarrollo puberal,

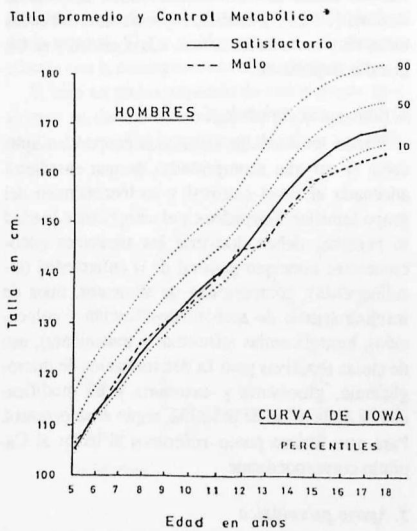


Figura 4. Desarrollo pondoestatural. 100 diabéticos. 1978.
* Promedio aritmético de talla.

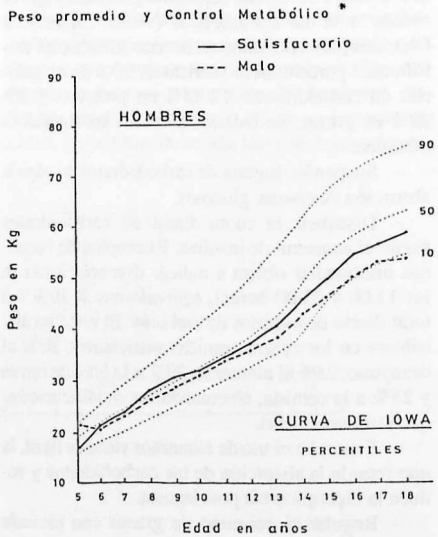


Figura 5. Desarrollo pondoestatural. 100 diabéticos. 1978.
° Promedio aritmético de peso.

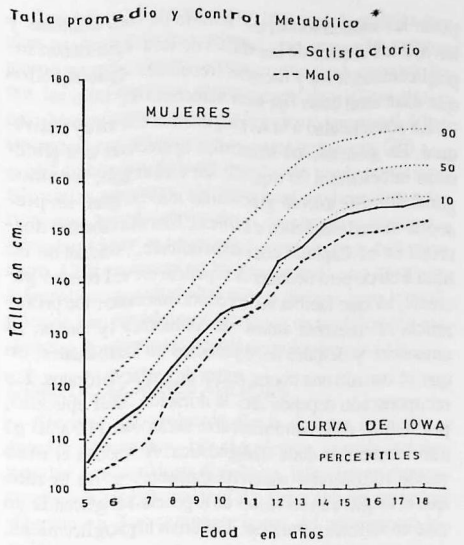


Figura 6. Desarrollo pondoestatural. 100 diabéticos. 1978.
* Promedio aritmético de talla.

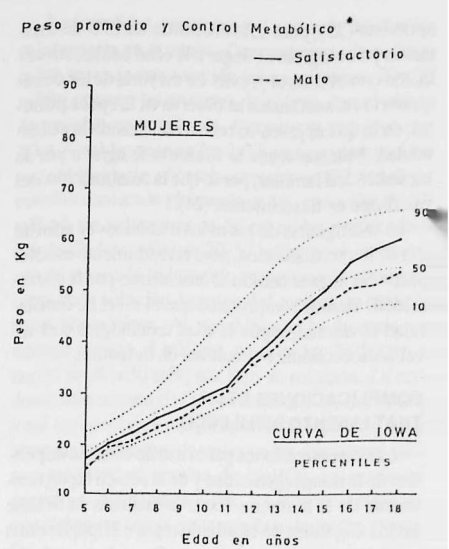


Figura 7. Desarrollo pondoestatural. 100 diabéticos. 1978.
* Promedio aritmético de peso.

pero sólo es importante cuando el manejo metabólico ha sido muy deficiente. Aun con controles regulares, HbA1 < 12%, se ha descrito desarrollo puberal normal (21). En 1982 estudiamos la menarquia en un grupo de niñas diabéticas y encontramos que la edad promedio fue de 13 años 6 meses ± 1 año 3 meses, sin diferencias según el control metabólico (Tabla 3), lo que significa un retraso de 9 meses con relación a niñas no diabéticas. Además, respecto a la duración de la diabetes premenarquia, se observó que el atraso era mayor mientras más temprano se iniciaba la enfermedad. En los períodos de muy mal control se produce oligomenorrea y aún amenorrea, muchas veces en coincidencia con desnutrición secundaria. Estas complicaciones son reversibles una vez regularizado el control. Las fluctuaciones de la glicemia son frecuentes durante el ciclo menstrual; de este modo, puede observarse hiperglicemia premenstrual con mayor requerimiento insulínico, el que se estabiliza uno o dos días después de la menstruación.

Desarrollo psicológico e intelectual. Se sabe que los niños diabéticos presentan problemas emocionales frecuentes y severos debido a la terapia propia de la enfermedad. Sin embargo, no hay pruebas de que estos trastornos psicológicos sean mayores que en otras enfermedades crónicas de la infancia. Algunos autores consideran que, en beneficio de una mejor calidad de vida, no se debiera insistir en un manejo metabólico tan estricto. No concordamos con esta posición, ya que la severidad del síndrome diabético crónico no sólo acorta la vida, sino también crea graves problemas sociales en el núcleo familiar. Un estudio reciente aporta una visión más

TABLA 3

DIABETES INFANTO-JUVENIL. MENARQUIA

		Diabéticos control metabólico	
	Normales	*Satisfactorio*	*Malo*
Menarquia	n = 6.337	n = 21	n = 37
Edad promedio	12 a. 11 m.*	13 a. 5 m.**	13 a. 10 m.**
D.S.	1 a. 1 m.	1 a. 3 m.	1 a. 3 m.

* $p < 0.001$. ** NS.

optimista (23), pues sólo encuentra un 15% de trastornos psicológicos al llegar a la edad adulta, sin relación con el control previo. La mayoría de los desequilibrios emocionales se observa en la época puberal, en la que el joven se rebela rechazando la enfermedad. Muchas veces la situación se agrava por la inestabilidad familiar, por lo que la colaboración del psicólogo es trascendental (24).

La inteligencia de los niños diabéticos es similar a la de los no diabéticos, pero el rendimiento escolar puede ser menor debido al ausentismo por la enfermedad. Hemos comprobado que el nivel de escolaridad es normal, según la edad cronológica y el nivel socioeconómico y cultural de la familia.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO INSULINICO

Las complicaciones por el uso de insulina dependen de la inmunogenicidad y de la acción hipoglicemiante de la hormona. Estas se analizan en detalle en los Capítulos de Insulinoterapia e Hipoglicemia en el diabético, de manera que sólo se destacarán las características especiales que adquieren en el niño.

La alergia a la insulina es semejante y se observa con igual frecuencia que en los adultos.

La resistencia inmunológica a la insulina prácticamente no se presenta en los niños. En los pocos casos en que se planteó esta posibilidad, por el alto requerimiento insulínico (sobre 1.2 U/kg peso/día), la evolución posterior demostró que se debía a "sobretratamiento". Esta situación se presentaba cuando se usaba la glucosuria como método de autocontrol.

La lipoatrofia insulínica es la complicación local más frecuente, especialmente en las niñas. La recuperación es lenta, 6 a 24 meses, después de cambiar a insulinas altamente purificadas.

La hipertrofia insulínica es semejante a la que presenta el adulto y puede tardar años en desaparecer.

El edema insulínico se puede observar en niños mayores o adolescentes que han pasado largos períodos sin control y desnutridos, después de algunas semanas de regulación metabólica. No crea problemas clínicos, desaparece lentamente y puede ser necesario el uso de diuréticos por un corto período.

Hipoglicemia

Es la reacción adversa más habitual del tratamiento (25). Todo paciente bien controlado está expuesto a las hipoglicemias. Los juveniles que respetan las indicaciones, el horario de las comidas y los ajustes diarios de las dosis de insulina tienen hipoglicemias leves y menos frecuentes que aquéllos que usan una dosis fija sin autocontrol.

La sensibilidad a la hipoglicemia es muy individual. En general, los síntomas aparecen con glicemias inferiores a 70 mg/dl; sin embargo, los niños generalmente toleran glicemias más bajas, sin presentar manifestaciones clínicas. Los síntomas, descritos en el Capítulo correspondiente, varían de un niño a otro, pero tienden a repetirse en el mismo paciente, lo que facilita su reconocimiento. De preferencia se presenta antes de almuerzo y onces, al amanecer y después de ejercicios no habituales, en que se omitió una cuota extra de carbohidratos. La recuperación depende de la duración del episodio, por lo que debe administrarse sacarosa (10 a 20 g) aun frente a la duda diagnóstica. A veces el niño puede recuperarse espontáneamente y no es raro que el llegar a un servicio de urgencia la glicemia ya esté en valores normales. Las crisis hipoglicémicas, frecuentes en niños mal controlados, deben hacer plantear una posible simulación o estados de ansiedad, lo que se puede aclarar con el autocontrol.

Las convulsiones y el coma hipoglicémico son cuadros alarmantes para la familia. Los niveles de glicemia en estos casos son inferiores a 40 mg/dl. El coma hipoglicémico tratado oportunamente no tiene mortalidad. Su manejo se hace con solución glucosada al 30% en bolos endovenosos (1,5 mg/kg de peso). La recuperación es rápida, aunque ciertos sujetos en el período post hipoglicémico inmediato pueden presentar somnolencia, cefalea y vómitos. En la crisis con inconsciencia, el tratamiento ideal es glucagón 0,5 a 1 mg intramuscular, seguido de la ingesta de 20 a 30 g de carbohidratos, una vez recuperada la conciencia.

Si ocurren manifestaciones convulsivas frecuentes que sugieren hipoglicemia, pero sin la respuesta rápida a la glucosa, debe sospecharse una epilepsia. Creemos que este cuadro es más frecuente en los niños diabéticos (26).

Es importante evaluar la causa de la hipoglicemia para tomar las medidas que eviten su repetición. Si no existe una causa clara, al día siguiente se reduce la dosis de insulina en un 10 a 20% según la severidad del cuadro. En la educación del diabético se debe enfatizar la prevención de las crisis hipoglicémicas, ya que se ha visto que el adecuado control logra minimizarlas.

Las hipoglicemias repetidas y prolongadas pueden producir daño cerebral, que se puede expresar como retardo mental y trastornos conductuales. Entre las alteraciones electroencefalográficas descritas, hemos encontrado sufrimiento neuronal difuso inespecífico en relación a estos episodios (26).

El diabético de larga evolución puede tener hipoglicemias severas, sin síntomas prodrómicos adrenérgicos, hecho atribuido a neuropatía autonómica, pero también se ve en pacientes sin esta complicación. Ultimamente se ha encontrado una respuesta adrenalínica subnormal en diabéticos con hipoglicemias sin pródromos, incluso en aquéllos sin evidencias de daño neuropático autonómico (27).

COMPLICACIONES AGUDAS

Durante la evolución de la diabetes infantil, se pueden presentar las siguientes complicaciones agudas: cetoacidosis diabética, infecciones intercurrentes e hipoglicemias (28). Estas últimas ya se han descrito en las complicaciones del tratamiento insulínico.

Cetoacidosis diabética

Si bien es la complicación aguda más grave, su frecuencia ha disminuido gracias a la educación diabetológica en general. Este cuadro es previsible; el uso de cintas reactivas para cetonuria permite detectar en forma oportuna un estado de cetosis y así, con refuerzos de insulina rápida e hidratación oral fraccionada, se puede evitar esta complicación. Los factores desencadenantes se describen en el Capítulo de Cetoacidosis.

En los diabéticos infantiles menores de 5 años, las causas principales de cetoacidosis son los vómitos prolongados y las diarreas agudas, exista o no infección. Por ello, ambos cuadros se deben considerar una emergencia y plantean la hospitalización del niño.

En el período puberal se puede desencadenar este cuadro debido a un aporte insuficiente de insulina con relación a las necesidades (crecimiento).

El cuadro clínico de la cetoacidosis se describió *in extenso* en el Capítulo correspondiente. El diagnóstico diferencial en el niño se debe plantear con el abdomen agudo en los casos que presentan intenso dolor abdominal; asimismo, con las gastroenteritis agudas, patologías cerebrales o meníngeas e intoxicación salicílica. El diagnóstico se confirma con los exámenes pertinentes.

Las medidas generales del tratamiento son las mismas que en el adulto. Con respecto a la hidratación, se inicia con solución salina isotónica, 20 a 30 ml/kg peso en las primeras dos horas, con el objeto de restablecer la volemia. Después se prosigue con 10 a 20 ml/kg peso en las 2-3 horas siguientes. Una vez obtenida la glicemia cercana a 250 mg/dl se cambia a solución glucosada al 5%, con sodio 30-50 mEq/l, en volúmenes de 50-60 ml/kg peso cada 6 horas. Se continúa con 20-30 ml/kg peso, mientras sea necesaria la hidratación parenteral; la composición de la solución depende del control de electrólitos plasmáticos. Al restablecerse la diuresis, se agrega potasio, 3 mEq/kg peso en las 24 horas, a razón de 20 a 30 mEq por litro de solución. La acidosis sólo se trata si el pH es inferior a 7,1 o si el CO_2 total es menor de 9 mEq/l, aportando 1.5 a 2 mEq/kg peso de bicarbonato de sodio en las soluciones salinas iniciales; el empleo de $NaHCO_3$ se suspende cuando el pH alcanza a 7,2. La insulinoterapia en microdosis se inicia junto con la hidratación (Tabla 4).

Si a la 4° hora la glicemia es igual o inferior a 250 mg/dl, se suspende la administración por vía intramuscular y se continúa por vía subcutánea cada 6 horas. La dosis depende de la edad y se ajusta según microglicemia previa; en los menores de 5 años, 2 a 3 U cada 6 horas; entre 5 y 10 años, 4-5 U cada 6 horas; y en los mayores de 10 años, 6-8 U cada 6 horas.

Los esquemas que usan infusión continua de insulina (0,1 U/kg peso/hora) obtienen los mismos resultados, con una caída de la glicemia alrededor de las 5 horas. Si no se obtiene respuesta por vía i.m., se recomienda pasar de inmediato a la vía e.v. en infusión continua.

El tratamiento en los dos días siguientes, incluye régimen blando fraccionado cada 6 horas con una cuota de hidratos de carbono variable según la edad,

TABLA 4

CETOACIDOSIS DIABETICA. INSULINOTERAPIA EN EL NIÑO.

Hora	*Dosis*	*Vía*	*Control*
0	0,1 U/kg peso	e.v.	Glicemia
	0,1 U/kg peso	i.m.	
1°	0,1 U/kg peso	i.m.	Glicemia
2°	0,1 U/kg peso	i.m.	
3°	0,1 U/kg peso	i.m.	Glicemia
4°	0,1 U/kg peso	i.m.	

entre 30 y 60 g, con el agregado de potasio por vía oral. La insulina cristalina se mantiene cada 6 horas, 20 a 30 minutos antes de cada comida, en dosis semejantes a las del día anterior y ajustadas según microglicemia previa. Al cuarto día se retorna a la alimentación e insulinoterapia habituales. En caso de un diabético recién diagnosticado, se emplea insulina de acción retardada, NPH o Lenta, 0,25 a 0,5 U/kg peso diario, subcutánea, antes del desayuno.

La mortalidad por esta complicación es baja en los niños, inferior al 1%, debido a la infrecuencia de patologías asociadas, que son propias del adulto.

Infecciones

En el niño son habituales las infecciones cutáneas, dentales y pulmonares. Las infecciones por hongos más comunes son la vulvitis y la balanitis; esta última conduce a la fimosis,que es frecuente y debe ser operada oportunamente.

Las enfermedades infectocontagiosas de la infancia evolucionan en forma similar a los no diabéticos. El problema es el efecto que la infección tiene sobre la diabetes; la descompensación es severa en los casos con mal control a largo plazo. Además del tratamiento específico de las infecciones, se debe prevenir la cetoacidosis mediante un adecuado monitoreo de glicemia y cetonuria, empleando refuerzos de insulina cristalina, si fuera necesario.

Otras complicaciones

Catarata aguda. Es una complicación muy rara, bilateral y de rápida evolución (dos a tres meses). Su operación es de buen pronóstico. Sólo se observa en diabéticos juveniles con pésimo control metabólico y en los primeros años de evolución de la enfermedad. El examen biomicroscópico revela una lluvia de pequeñas opacidades granulosas (aspecto de árbol de pascua) en la cápsula anterior y posterior.

Contracturas articulares. En 1976 se describió esta complicación en las articulaciones de los dedos de las manos en menores de 18 años. Los estudios posteriores revelan cifras de incidencia muy variables, en relación a la duración de la diabetes; generalmente se presentan después de 5 años de evolución de la enfermedad, de preferencia en el sexo masculino. Se produce una disminución de la elasticidad del tejido colágeno, sin daño óseo. En los últimos años se ha relacionado la presencia de esta alteración con un mayor riesgo de microangiopatía, hipótesis que requiere de mayores estudios.

Necrobiosis lipoídica. Esta lesión dérmica es poco común (0,3%) y se presenta más bien en DMID adolescentes o adultos jóvenes, especialmente en las niñas. Rara vez aparece antes de los 15 años de edad, pero se la ha observado excepcionalmente antes del inicio de la diabetes.

COMPLICACIONES CRONICAS

El diabético infantil puede presentar dos tipos de complicaciones crónicas: la microangiopatía (específica) y la macroangiopatía (aterosclerosis). Nos referiremos a la neuropatía, la retinopatía y la nefropatía diabéticas.

Neuropatía diabética. Esta complicación es excepcional antes de los 15 años de edad, incluso en niños en que la diabetes se inicia precozmente. Los datos de la mayoría de los centros revelan que un 30% de los juveniles presentan neuropatía diabética en algún momento de su evolución. El tipo de neuropatía varía ampliamente y depende de los métodos de pesquisa empleados (clínicos y/o de laboratorio). La Clínica Joslin (14) encuentra entre los niños diabéticos, un 48% de polineuritis, 23% de neuropatía autonómica, 0,8% de mononeuropatías y 0,4% de artropatía. Si bien la mayoría de los autores encuentra mayor frecuencia de neuropatía periférica, en nuestra experiencia observamos también, en grupos de larga evolución, diversas variedades de neuropatía autonómica. Todos los estudios relacionan la mayor frecuencia de la forma periférica con el control metabólico deficiente. Se desencadena a raíz de un descenso importante de peso y a veces paradojalmente después de optimizar el tratamiento de la diabetes.

Retinopatía diabética. La retinopatía diabética es la primera complicación crónica que se observa en el niño diabético. No aparece antes de los 5 años de evolución y la mayoría de los estudios coincide en que es muy infrecuente antes de la pubertad. El riesgo y la severidad de las lesiones aumentan con la edad del paciente y la duración de la enfermedad. Así, en un estudio reciente se encontró que a los 9,1 años de iniciada la diabetes aparecían las primeras lesiones de retinopatía, período que era más corto cuando la enfermedad se presentaba a mayor edad. Además, se comprobó que la angiografía retinal detectaba daño cuatro años antes que la fondoscopia (29).

La retinopatía basal puede cursar a un grado severo de retinopatía proliferante. La Clínica Joslin

(14) informa que a los treinta años de duración de la diabetes, el 45% de los casos presenta una forma proliferante. La fotocoagulación oportuna en la etapa preproliferante detiene esta evolución. La optimización del control metabólico en esta fase avanzada no ha demostrado ser eficaz; incluso no se ha logrado revertir las lesiones, ni detener su progresión con transplante de páncreas (30).

Nefropatía diabética. Hasta hace algunos años, la nefropatía diabética era la primera causa de muerte del diabético juvenil. Su pronóstico ha mejorado gracias a la diálisis crónica y al transplante renal.

El compromiso renal puede aparecer a los 10-20 años de evolución de la diabetes y se manifiesta como proteinuria intermitente, la que posteriormente se hace permanente. La insuficiencia renal se establece 4-6 años más tarde. Este cuadro no se modifica ni siquiera con un estricto control metabólico; sólo el manejo de la hipertensión arterial puede retrasar su curso.

La evolución de la nefropatía diabética se podría detener en sus etapas precoces funcionales (microalbuminuria patológica) con el buen control metabólico y la disminución del aporte proteico de la dieta (31, 32).

PRONOSTICO

Según cifras anglosajonas, la expectativa de vida del niño diabético correspondería al 70% de la sobrevida de un niño normal. En nuestro medio no se conocen datos al respecto, pero la sobrevida debe ser muy inferior debido a la mortalidad por complicaciones agudas. En un estudio epidemiológico internacional sobre mortalidad de DMID, recientemente publicado (33), se analizan las causas de muerte de cuatro países: Israel, Japón, Finlandia y USA (Pennsilvania). Llama la atención que todavía existe una elevada mortalidad por complicaciones agudas, mortalidad prematura prevenible.

En Chile, entre las complicaciones crónicas, la insuficiencia renal por nefropatía diabética constituye la primera causa de muerte, situación que se debe modificar al incluir a estos pacientes en los programas de diálisis.

Un estudio danés (34) destaca que en un grupo de DMID (infantiles y juveniles) con más de 40 años de sobrevida, el 25% no presentaba complicaciones crónicas, lo que puede atribuirse tanto al mejor control metabólico como a sus condiciones generales de vida. Estos hallazgos deben servir de estímulo para redoblar nuestros esfuerzos en el manejo del niño diabético.

BIBLIOGRAFIA

1. Muñoz S, Durruty P, García de los Ríos M: Características fenotípicas y secreción insulínica en 25 casos de diabetes mellitus no insulinodependiente (DMNID) subclase MODY. Rev Méd Chile 1987; 115: 397-403
2. Durruty P, Muñoz S, García de los Ríos M: Frecuencia de diabetes mellitus y secreción beta pancreática en hijos de pacientes MODY. Rev Méd Chile 1987; 115: 404-10
3. Królewski AS, Warram HJ: Epidemiology of diabetes mellitus. En: Marble A, Krall LP, Bradley RF, Christlieb RA, Soeldner JS. eds: Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger 1985; pp 12-42
4. Carrasco E, López G, Riesco V. y cols: Prevalencia de diabetes mellitus insulinodependiente en escolares. Rev Méd Chile 1989; 117: 618-23
5. Diabetes Epidemiology International Group: Secular trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries. Diabetes 1990; 39: 858-64
6. Carrasco E, López G, García de los Ríos M, Vargas N, Staab K, Guerrero M: Incidencia de diabetes insulinodependiente en la Región Metropolitana. Rev Méd Chile 1991; 119: 709-14
7. Eisenbarth JS: Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med 1986; 314: 1360-8
8. Uriarte M, Mella I, Yurlow E. y cols: Antígenos HLA en diabéticos insulinodependientes chilenos. Rev Méd Chile 1987; 115: 193-200
9. Rich SS: Mapping genes in diabetes: genetic epidemiological perspective. Diabetes 1990; 39: 1315-9
10. Durruty P, García de los Ríos M, Vergara MI. y cols: Estudio de anticuerpos antivirales en diabetes juvenil. Rev Méd Chile 1977; 105: 879-83
11. Durruty P, Ruiz F, García de los Ríos M: Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (Southern hemisphere). Diabetologia 1979; 17: 357-60
12. Nerup J, Mandrup-Poulsen T, Molvig J. y cols: Mechanisms of beta-cell destruction in type I diabetes. Diabetes Care 1988; 11[Suppl 1]: 16-23
13. Karjalainen J, Salmela P, Llonen J. y cols: A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. N Engl J Med 1989; 320: 881-6
14. White P, Graham A: The child with diabetes. En: Marble A, White P, Bradley RF, Krall LP. eds: Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger 1971; pp 339-60
15. Genuth SM: Associations between diabetes and other endocrine disorders. Clin Diabetes 1990; 8: 81-90
16. Bougnères PF, Landais P, Boisson C. y cols: Limited duration of remission of indulin dependency in children with recent overt type I diabetes treated with low-dose cyclosporin. Diabetes 1990; 39: 1264-72

17. Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Skyler JS: Intensive insulin therapy for treatment of type I diabetes. Diabetes Care 1990; 13: 1265-85
18. Beaufort CE, Bruining GJ. Continuous subcutaneous insulin infusion in children. Diabetic Med 1987; 4: 103-8
19. Franz MJ: Exercise and diabetes: fuel metabolism, benefits, risks and guidelines. Clin Diabetes 1988; 6: 58-70
20. Mella I, García de los Ríos M, Tapia JC. y cols: Desarrollo pondoestatural en diabéticos infantiles. Rev Chil Pediatr 1981; 52: 204-12
21. Clarson C, Daneman D, Ehrlich R: The relationship of metabolic control to growth and puberal development in children with insulin-dependent diabetes. Diabetes Res 1985; 2: 237-41
22. Kappy MS: Regulation of growth in children with chronic illness. Therapeutic implications for the year 2.000. Am J Dis Child 1987; 141: 489-93
23. Pless IB, Heller A, Belmonte M, Zvagulis I: Expected diabetic control in childhood and psychosocial functioning in early adult life. Diabetes Care 1988; 11: 387-92
24. Ruiz A: Psicología y diabetes juvenil. Terapia Psicológica 1983; 3: 65-8
25. Cryer PE, Binder C, Bolli GB. y cols: Hypoglycemia in IDDM. Diabetes 1989; 38: 1193-9
26. Mella I, Godoy ME, García de los Ríos M, Tapia JC: Estudio electroencefalográfico en diabéticos juveniles. Rev Chil Pediatr 1980; 51: 19-26
27. Heller SR, Herbert M, McDonald I, Tattersall RB: Influence of sympathetic nervous system on hypoglycemic warning symptoms. Lancet 1987; 2: 359-63
28. Mella I: Diabetes. En: Meneghello J, Fanta E, Macaya J, Soriano H. eds: Pediatría. Santiago, Chile: Publ Técnicas Mediterráneo 1985; pp 1196-202
29. Burger W, Hovener G, Dusterhus R. y cols: Prevalence and development of retinopathy in children and adolescents with type I diabetes (insulin-dependent). A longitudinal study. Diabetologia 1986; 29: 17-22
30. Cantrill HL, Knoblock W, Najarian JS: Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1988; 318: 208-14
31. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T: Effect of two years strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. Lancet 1986; 2: 1300-4
32. Wiseman MJ, Bognetti E, Dodds R. y cols: Changes in renal function in response to protein restricted diet in type I (insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1987; 30: 154-9
33. Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group: International evaluation of cause-specific mortality of IDDM. Diabetes Care 1991; 14: 55-60
34. Borch-Johnsen K, Nissen H, Henriksen E. y cols: The natural history of insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark: 1. Long-term survival with and without late diabetic complications. Diabetic Med 1987; 4: 201-10

31 DIABETES EN EL SENESCENTE

Dr. Manuel García de los Ríos A.

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO Servicio de Bibliotecas FACULTAD DE MEDICINA

Se ha observado un notable incremento de diabéticos senescentes debido al aumento sostenido de la sobrevida de la población mundial y a una mayor incidencia y prevalencia de Diabetes mellitus (DM) en individuos de la tercera edad (mayores de 65 años).

Los últimos informes demográficos del INE en nuestro país, ponen de manifiesto esta tendencia progresiva hacia una mayor densidad de la población en edades avanzadas. En la actualidad los individuos que superan los 65 años representan el 5,6% de la población chilena, porcentaje que en los EE.UU. llega al 12% y en Inglaterra al 15%, cifras que continuarán elevándose en las próximas décadas. Así, en los EE.UU. se calcula que para el año 2050 el 25% de la población tendrá más de 65 años.

Diversos trabajos han demostrado que la diabetes mellitus es una enfermedad crónica cuya frecuencia aumenta progresivamente con la edad de los sujetos. Una investigación epidemiológica realizada por nuestra Unidad en la Región Metropolitana (Santiago) (1) mostró una prevalencia de diabetes de 16,4% en mayores de 60 años, semejante al 17% encontrado en EE.UU., en población caucásica de igual edad (2). Cifras más bajas, 9%, informa Sereday en Argentina, en el mismo grupo etario (3). En Chile, el 46,5% de los diabéticos tenían a la fecha de la encuesta más de 60 años de edad y el 50% de ellos desconocía padecer la enfermedad.

Desde otro punto de vista, el estudio de Framingham (4), destaca que el número de diabéticos mayores de 60 años se ha duplicado en EE.UU. en los últimos treinta años.

Con estos antecedentes, se puede afirmar que la magnitud de la DM en edades avanzadas constituirá un problema de salud pública y uno de los desafíos médicos más importantes del futuro. Sin embargo, llama la atención el limitado interés que ha despertado hasta ahora el estudio de esta enfermedad en el senescente. Es así como al revisar los textos de diabetes, sólo por excepción se encuentra un capítulo dedicado a este tema (5, 6).

Por lo citado, resulta de interés conocer las características de la diabetes en estos sujetos, su patogenia, los criterios de control y tratamiento, las complicaciones y las patologías asociadas más frecuentes.

DEFINICIONES

Es necesario distinguir entre los individuos cuya diabetes comienza o se diagnostica después de los 65 años, de aquéllos cuya enfermedad se inicia a edades más tempranas y que, en un momento dado, se encuentran en etapas avanzadas de la vida. El segundo grupo puede corresponder a una diabetes no insulinodependiente (DMNID) o a una diabetes insulinodependiente (DMID), según sea el caso, a diferencia de la que se desarrolla en la tercera edad, que en su inmensa mayoría, 95% o más, es del tipo no insulinodependiente, pero con algunas características propias.

PATOGENESIS DE LA DIABETES EN EL SENESCENTE

Es un hecho establecido que el ser humano sufre con la edad una disminución progresiva de la tolerancia a la glucosa en ayunas y especialmente después de las comidas. En estudios poblacionales, se ha encontrado que los niveles basales de glicemia aumentan 1-2 mg/dl y los postprandiales a las dos horas 8-10 mg/dl, por década de edad, después de los 30-40 años (7). Asimismo, se ha observado un leve incremento de la hemoglobina glicosilada, lo que confirma la intolerancia a los hidratos de carbono que se produce con el envejecimiento (8).

No es simple interpretar estos hechos, en el sentido de si sólo son inherentes a la mayor edad o si corresponden a etapas evolutivas de una DMNID que se presentará más adelante. También, por estas mismas razones, muchas veces resulta difícil fijar en el senescente el límite entre lo fisiológico y lo patológico (diabetes mellitus) (9).

En general, la patogénesis de la DM en el anciano es similar al tipo no insulinodependiente, con

algunas diferencias más bien cuantitativas. Las principales alteraciones corresponden a una secreción inapropiada de insulina, en relación a las necesidades agudas y a una resistencia periférica a la acción de la hormona.

Alteraciones de la secreción insulínica. En el senescente no diabético, se ha informado de una hiperinsulinemia basal y post estímulo, que Reaven (10) interpreta como secundaria a una insulinorresistencia y que Fink y cols. (11) atribuyen a una disminución del catabolismo hepático de la insulina y a un defecto en la inhibición de la secreción insulínica post ingesta. Sea cual fuera el mecanismo involucrado, el hecho es que en el anciano existe una hiperinsulinemia, con disminución de la tolerancia a la glucosa, antes que se desencadene una diabetes, situación semejante a la de los obesos no diabéticos, ¿etapa prediabética?

Por otra parte, se han evidenciado alteraciones en la secreción bifásica de la insulina, con retraso de la fase rápida y disminución de la amplitud (menor secreción) en la segunda fase. Estos trastornos son similares a los demostrados en DMNID de edad media; pero en los individuos mayores se ven intensificados y, más aún, aparecen también en etapas prediabéticas. Posiblemente como consecuencia de estas anomalías del ritmo de secreción insulínica, se producen hiperglicemias leves de ayuno (< 140 mg/dl), a las que el islote no es capaz de responder con mayor secreción; valores superiores de glicemia se deben principalmente a una intensificación de la neoglucogénesis hepática. Dichos mecanismos provocarían, en último término, mayor hiperglicemia (12).

Resistencia insulínica. Diversos autores han demostrado una insulinorresistencia en el adulto mayor sano, especialmente a nivel hepático y muscular, que se intensifica con el envejecimiento y que podría ser uno de los factores responsables de la elevación progresiva de la glicemia de ayuno (13, 14). Esta insensibilidad insulínica en los tejidos efectores ha sido confirmada también en mayores de 60 años, hiperinsulinémicos obesos, por Lönnroth y Smith (15), quienes informan que esta alteración se debe tanto a trastornos a nivel de los receptores insulínicos como a mecanismos post receptor, efectos que en el anciano se sumarían a los observados en la obesidad. Estos autores encontraron una afinidad insulina receptor normal, pero con un menor número de puntos de unión; en cuanto a las anomalías post receptor, las atribuyen a modificaciones en la síntesis y degradación de los polipéptidos intracelulares y a una disminución en el número de transportadores de glucosa. Fink y cols. (16), al confirmar estos hallazgos, consideran que la DMNID que desarrollan los ancianos se debe fundamentalmente a trastornos post receptor, los que podrían ser primarios o secundarios a la hiperinsulinemia demostrada por otros autores.

En todo caso, los resultados de los trabajos son todavía contradictorios, en el sentido de establecer si en el anciano se produce primero una alteración de la secreción insulínica o una resistencia periférica a la acción de la hormona, pero sí hay consenso en que existen ambos trastornos.

FORMA CLINICA Y DIAGNOSTICO

La diabetes del senescente es en general muy poco sintomática y de comienzo insidioso, debido en gran parte a la elevación del umbral renal para la glucosa, de tal modo que las hiperglicemias moderadas (200-250 mg/dl) no se acompañan de glucosuria, lo que explica la falta de poliuria y polidipsia. Lo señalado determina que las vías por las cuales se llega al diagnóstico sean porcentualmente diferentes a la de los individuos de edad media. En un estudio realizado por nosotros (17) encontramos que en el 78% de los casos se llegó al diagnóstico por exámenes de rutina, en el 8% por complicaciones de la diabetes y sólo en el 14% por el síndrome diabético agudo. En DMNID menores de 65 años estas cifras fueron de 25 y 50%, respectivamente.

La forma larvada en que se presenta la DMNID en los ancianos hace recomendable, cuando coexisten factores de riesgo diabético, confirmar la enfermedad con una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La certeza diagnóstica reviste especial importancia, por cuanto a menudo en ese momento ya se encuentran complicaciones micro y macroangiopáticas, que pueden llevarlos a situaciones invalidantes al no ser reconocidas y tratadas oportunamente.

En aquellos casos de pacientes en los cuales se sospecha una DM, por presentar glicemias en ayunas en valores límites de 140 mg/dl en suero o plasma, es necesario realizar una prueba de sobrecarga con 75 g de glucosa, según las recomendaciones de la OMS. El diagnóstico se confirma cuando la glicemia a los 120 minutos está en cifras ≥ 200 mg/dl; los niveles séricos de glucosa entre 140-200 mg/dl corresponden a una disminución de la tolerancia a la glucosa, estado frecuente de encontrar en los senescentes y que, según Torella y cols. (9), no conducen necesariamente a una diabetes clínica.

CRITERIOS Y SISTEMAS DE CONTROL

En la tercera edad los criterios de control metabólico, medidos por valores de glicemia, deben ser menos rígidos y exigentes que en diabéticos de edad media, por cuanto lo que se pretende fundamentalmente es mantenerlos asintomáticos y libres de patologías infecciosas y estados de desnutrición (18). En base a estas consideraciones, se pueden aceptar como niveles de control las cifras de glicemia que aparecen en la Tabla 1.

Respecto al momento de elección para realizar las glicemias, si en ayunas o después de las comidas, todo indica que son preferibles estas últimas, debido a que son más informativas del estado metabólico real del paciente. Con frecuencia se encuentran glicemias en ayunas normales o levemente elevadas e hiperglicemias post prandiales, situación que obliga a revisar el tratamiento y corregir posibles infracciones dietéticas.

Los exámenes de glucosuria tienen un valor limitado en estos enfermos, debido a que, como se indicó, presentan el umbral renal elevado para la glucosa, de tal modo que los estados aglucosúricos no traducen necesariamente glicemias aceptables.

También es discutible la importancia de los exámenes de hemoglobina glicosilada y fructosamina; sin embargo, si bien no son indispensables, constituyen un complemento para conocer el comportamiento metabólico retrospectivo.

En cuanto a la periodicidad de los controles médicos, como recomendación general para estos pacientes, bastaría una visita al médico y exámenes de laboratorio cada tres meses o más, los que sólo deberán efectuarse con mayor frecuencia en caso de complicaciones intercurrentes.

TABLA 1

CALIFICACION DEL CONTROL METABOLICO

Grado de control	Glicemias mg/dl en ayunas	Glicemias mg/dl postprandial 120'
Bueno	< 140	≤ 180
Regular	< 180	181 - 220
Malo	> 180	> 221

Consideramos que el autocontrol de regla no es indispensable. No obstante, sería útil que un familiar, adiestrado en estas técnicas, realizara ocasionalmente glicemias con cintas reactivas, especialmente en las emergencias. Pese a las limitaciones anotadas, algunos autores sugieren efectuar glucosurias semanales con métodos rápidos, con el objeto de detectar eventuales descompensaciones agudas severas (2).

Es conveniente tener presente que los exámenes de laboratorio no deben limitarse sólo a los que miden el estado de la diabetes, sino que, dada la edad avanzada de estos individuos, es necesario controlar también los lípidos sanguíneos, la función renal, el sistema cardiovascular, etc.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN LA TERCERA EDAD

Es importante consignar que los objetivos del tratamiento de la diabetes en el senescente son diferentes a los exigidos en personas jóvenes, con una larga sobrevida y eventual desarrollo de complicaciones microvasculares. Por ello, en el anciano los objetivos son más limitados y consideran, sobre todo, no alterar sustancialmente sus hábitos de vida (Tabla 2).

En ningún caso se pretende con lo anotado, menospreciar la importancia de un control metabólico a lo menos aceptable, más aún cuando se ha demostrado que un estado de descompensación permanente en estos diabéticos, les provoca una disminución de las funciones cognitivas, especialmente del aprendizaje verbal, razonamiento abstracto y funcionamiento psicomotor complejo (19).

TRATAMIENTO

Si bien las bases generales del tratamiento de la diabetes no difieren en el sujeto añoso de las normas clásicas establecidas para la enfermedad, éste pre-

TABLA 2

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO EN LA DM DE LA TERCERA EDAD

- Mejoría sintomática. Prevenir complicaciones agudas.
- Permitir una buena calidad de vida.
- Uso de fármacos mínimos necesarios, por sus efectos secundarios.
- Mantener valores de glicemia aceptables. Evitar hipoglicemias.

senta algunos aspectos que merecen ser tratados en forma particular.

Dieta

La dieta es la medida terapéutica más eficaz, con la cual se logra el control metabólico adecuado en más del 50% de estos pacientes, más aún cuando la mayoría presenta obesidad o algún grado de sobrepeso, situación que en nuestra experiencia alcanza al 70% de los casos. Este aumento de peso corporal se debe a pérdida de masa muscular y a mayor desarrollo de tejido graso, que alcanza hasta un 30%, especialmente en el sexo femenino (20). También existe una reducción del metabolismo basal que llega al 20% a los 90 años de edad y una disminución de la capacidad de trabajo, factores que favorecen la obesidad.

Los cambios fisiológicos y patológicos propios del envejecimiento, que se enumeran a continuación, deben ser tomados en cuenta en la dieta del diabético senescente.

– Problemas dentarios (pérdidas de piezas, enfermedad periodontal, prótesis con mala fijación) y disminución de la sensibilidad gustatoria.

– Alteraciones gastrointestinales e intolerancia digestiva.

– Presencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia.

– Hipertensión arterial.

– Malos hábitos alimentarios; tabúes propios de cada cultura.

– Factores socioeconómicos y psicológicos.

– Ingestión de medicamentos con efectos adversos.

Según estas consideraciones, la prescripción dietética debe ser modificada en la forma que se consigna a continuación:

1. *Calorías.* Se recomienda reducir las calorías a partir de los 40 años de edad, en la siguiente escala:

40 - 50 años 5%
50 - 60 años 10%
60 - 70 años 20%
> 70 años 30%

La restricción calórica anotada corresponde a individuos de peso normal. El cálculo calórico se realiza de acuerdo a la evaluación nutricional del sujeto con el fin de obtener un estado nutritivo aceptable. En los pacientes obesos se disminuye el aporte calórico y en los enflaquecidos se aumenta para mejorar esta situación.

2. *Proteínas.* Las proteínas cubren el 15 a 20% del aporte calórico total, con un 40% de ellas de alto valor biológico. Es necesario efectuar una restricción proteica cuando coexiste nefropatía o hiperuricemia.

3. *Hidratos de carbono.* Considerar un aporte del 50 - 60% de las calorías totales en hidratos de carbono, sin sacarosa y con una cantidad adecuada de fibra, no exagerada, particularmente en pacientes con problemas dentarios o gastrointestinales.

4. *Lípidos.* Deben proveer menos del 30% de las calorías, con iguales proporciones de ácidos grasos poliinsaturados, monoinsaturados y saturados. El colesterol se restringe a 300 mg diarios. En individuos con hipercolesterolemia, hay que reducir las calorías grasas al 20% y el colesterol sólo a 200 mg diarios.

5. *Vitaminas.* Una alimentación equilibrada cubre los requerimientos vitamínicos. Sin embargo, es necesario considerar situaciones especiales, tales como: desnutrición, dietas hipocalóricas prolongadas y uso permanente de laxantes o antibióticos que afectan la utilización de algunas vitaminas.

6. *Minerales.* En el senescente y especialmente en la mujer, se debe tomar en cuenta la posibilidad de osteoporosis y de anemias ferroprivas, por lo que es preciso vigilar el aporte de calcio y hierro hemínico. El sodio se restringe cuando existe hipertensión arterial o retención hídrica de cualquier etiología.

7. *Líquidos.* El anciano necesita consumir agua en mayor cantidad para evitar la constipación, lo que no es fácil de lograr por disminución del reflejo de la sed.

8. *Preparación culinaria.* Es conveniente limitar las frituras y el exceso de condimentos. La alimentación debe ser blanda y fraccionada en cuatro comidas y colaciones, proporcionando volúmenes pequeños.

Actividad física

Los ejercicios, que constituyen uno de los pilares del tratamiento de la DM, son particularmente importantes en las personas mayores. Se ha demostrado que la actividad física constante y mantenida puede modificar el inevitable proceso fisiológico del envejecimiento. En este sentido, se ha informado que el ejercicio mejora la tolerancia a los hidratos de carbono y la densidad ósea y disminuye la

pérdida de masa muscular. No obstante, en lo posible, éste debiera ser programado y supervisado por el equipo de salud, dadas las múltiples patologías vasculares que acompañan a estos pacientes.

Caminar en forma regular y diariamente es la actividad física más simple de realizar, de gran utilidad y provoca en el individuo una sensación de bienestar. Ejercicios esporádicos pueden causar más daño que beneficio.

Drogas hipoglicemiantes orales

Estos medicamentos sólo se indican en aquellos casos en que no se logra obtener el control metabólico con la dieta exclusiva, luego de un período de observación de 2 a 3 meses.

No deben prescribirse estas drogas al momento del diagnóstico, salvo en los casos de descompensación importante, por el peligro de provocar hipoglicemias severas. Recomendamos que se usen con la mayor restricción posible, dado que estos pacientes reciben además, múltiples terapias, que con frecuencia los inducen a errores y confusiones. Por otra parte, muchas veces estos medicamentos interactúan con los hipoglicemiantes, los que potencian su acción y favorecen las hipoglicemias. La lista de estos fármacos es numerosa, citamos sólo a los más usados: sulfonamidas, salicílicos, fenilbutazona, clofibrato, dicumarol, antibióticos como el cloramfenicol y betabloqueadores.

También se debe pesquisar la posible existencia de compromiso renal, con déficit funcional, que alarga la vida media de las drogas orales, pudiendo inducir hipoglicemias incluso con dosis muy bajas de ellas. En este sentido, la Clorpropamida es especialmente peligrosa por su gran potencia y lenta eliminación, por lo que eventualmente provoca hipoglicemias prolongadas y a veces fatales, razón por la cual debe dejarse como última alternativa después de intentar otras drogas hipoglicemiantes.

Como regla general, cuando es necesario, sugerimos iniciar la terapia oral con una sulfonilurea de baja potencia, como la tolbutamida o gliclazida; si no se obtiene compensación, se pasa a otra droga de mayor actividad, como la glipizida o glibenclamida en dosis bajas, 2,5 mg una a dos veces al día, cantidad que se puede incrementar en forma cuidadosa, según los controles posteriores.

Las biguanidas no son recomendables en el anciano por sus efectos secundarios sobre el aparato digestivo y por el eventual riesgo de acidosis láctica, especialmente si coexiste compromiso renal o hepático.

Insulina

La terapia insulínica se indica en aquellos pacientes en los cuales es indispensable, 8% en nuestra experiencia. Entre éstos, algunos casos muy infrecuentes de DMID iniciada en la tercera edad, la que debe sospecharse por su forma de comienzo rápida y muy sintomática. Queremos llamar la atención respecto a pacientes que inician en forma aguda una DMID a edades avanzadas, en los cuales cabe plantear la posibilidad de un cáncer de páncreas, que aún no ha dado otras manifestaciones sintomáticas.

En los DMNID, con una diabetes poco severa, sólo se usa insulina en el fracaso secundario a la terapia oral o en estados de desnutrición importante. Asimismo también se emplea insulina en forma temporal frente a descompensaciones secundarias a estados infecciosos u otras complicaciones. En estos casos son útiles las insulinas altamente purificadas, de cerdo o humanas, por su menor producción de anticuerpos, con el fin de prevenir estados de resistencia a la hormona, los que pueden presentarse en futuros períodos de insulinoterapia.

En cuanto al tipo de insulina, se recomienda emplear las de acción intermedia, Lenta o NPH, en una dosis matinal diaria, colocada media hora antes del desayuno. Se sugiere iniciar la terapia con 0, 25 U/Kg de peso, la que se va ajustando posteriormente de acuerdo a los controles de glicemia. En algunos casos, infrecuentes, por la inestabilidad metabólica de la enfermedad se requiere más de una inyección diaria.

En los DMID que se diagnostican en la juventud y han llegado a edades avanzadas, el tratamiento insulínico es, lógicamente, el habitual que han llevado durante toda su vida.

Es importante considerar siempre las dificultades de manejo que tienen los pacientes seniles con la terapia inyectable, tanto por problemas visuales o deterioro intelectual, como también por aquéllos relacionados con la soledad en que viven, razón por la cual es necesario entrenar a los familiares cercanos en las técnicas inyectables.

COMPLICACIONES AGUDAS

Cetoacidosis diabética grave y coma hiperosmolar. No se conocen cifras de incidencia de cetoaci-

dosis en sujetos de edad avanzada, pero no es raro que ocurra esta complicación en DMID antiguos que han abandonado el tratamiento, o en sujetos de la tercera edad que desconocían ser diabéticos.

En los senescentes la mortalidad de este cuadro es alta debido a la coexistencia de otras patologías: accidente vascular cerebral, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca e infecciones severas. En un trabajo realizado en nuestra Unidad (21) tuvimos una mortalidad de 26,3% en sujetos de más de 60 años, frente a un 2,4% en los menores de 40 años.

El manejo terapéutico es el clásico, que se puede consultar en el capítulo correspondiente, pero debe prestarse especial cuidado a la sobrehidratación y el consecuente peligro de falla cardíaca; de allí la necesidad de monitorizar a estos pacientes en unidades de tratamiento intensivo.

La incidencia de coma hiperosmolar es particularmente elevada en DMNID de edad avanzada, incluso en muchas oportunidades se confirma la diabetes en este grave estado. El severo compromiso del sensorio hace que el diagnóstico diferencial con algunos cuadros neurológicos sea difícil de realizar sin el apoyo de exámenes de laboratorio; esto provoca atrasos en el inicio de la terapia y explica, en parte, la alta mortalidad de esta complicación metabólica.

Una vez confirmado el diagnóstico de coma hiperosmolar, siempre se debe buscar la causa desencadenante, la que con frecuencia corresponde a infecciones larvadas; éstas se tratan en forma enérgica, conjuntamente con la terapia del coma.

Cabe señalar que la mayoría de los pacientes, una vez recuperados, pueden ser tratados con régimen exclusivo o, en algunos casos, con el agregado de drogas hipoglicemiantes orales.

Hipoglicemias. La hipoglicemia es sin duda la complicación metabólica aguda más observada en el senescente diabético y en muchas oportunidades causa la muerte, especialmente en individuos que viven solos por la tardanza en iniciar el tratamiento. La hipoglicemia se presenta con valores glicémicos diferentes de un individuo a otro, los que oscilan entre 45 y 60 mg/dl (glucosa verdadera); aunque no hay estudios al respecto, pareciera que en las personas mayores se instala en los niveles superiores, alrededor de los 60 mg/dl.

En general, esta complicación aguda es más grave y de peor pronóstico en los ancianos que en los individuos jóvenes, porque en los primeros se suma al factor metabólico la arteriosclerosis cerebral y la hipoxia celular.

En nuestra experiencia, la hipoglicemia más frecuente es la provocada por Clorpropamida, debido a sus características ya anotadas y por el abuso que hace de este fármaco el médico general. Sin embargo, debemos señalar que cualquier droga oral, por baja que sea su potencia, es capaz de provocar hipoglicemia si ha sido mal prescrita, el paciente ha limitado su alimentación o se ha modificado la sensibilidad a los hipoglicemiantes. De aquí la importancia de los controles médicos periódicos para los ajustes terapéuticos correspondientes.

Deseamos enfatizar que el diagnóstico diferencial entre coma hipoglicémico y accidente vascular cerebral suele plantear dificultades debido a que la hipoglicemia por drogas es insidiosa en instalarse, no se acompaña de síntomas adrenérgicos y muchas veces se manifiesta sólo por torpeza mental, somnolencia y finalmente sopor o coma. Por ello, es indispensable que todo Servicio de Urgencia cuente con sistemas rápidos para determinar glicemias (cintas reactivas), a fin de practicar este sencillo examen con prontitud en los pacientes comatosos.

El tratamiento de la hipoglicemia por drogas en el senescente se realiza con el enfermo hospitalizado y bajo estricta observación, manteniendo una infusión de solución glucosada durante varios días, hasta asegurar la normalización de los niveles glicémicos. En el anciano no es raro encontrar la coexistencia de hipoglicemia con signos neurológicos de localización, los que regresan, en general, a las pocas horas de inyectada la solución glucosada. No obstante, en casos de hipoglicemias prolongadas pueden establecerse daños neurológicos permanentes, irreversibles y a veces de consecuencias fatales.

Una forma especial de hipoglicemia es la inducida por la intoxicación alcohólica aguda, debida a inhibición enzimática de la neoglucogénesis, la que se presenta especialmente en sujetos desnutridos, muchas veces de edad avanzada. En este sentido, debe tenerse presente el efecto sumatorio y agravante que tiene una ingesta alcohólica exagerada en un individuo que presenta, al mismo tiempo, una hipoglicemia por drogas orales o insulina.

En el caso de la hipoglicemia insulínica del adulto mayor, la situación no difiere de la que se señala en el capítulo correspondiente.

COMPLICACIONES CRONICAS

Retinopatía diabética. La retinopatía diabética es la complicación microvascular más frecuente del paciente añoso y muchas veces ya está presente en el momento del diagnóstico de diabetes (22). Nosotros la encontramos en el 25% de los casos, cifra que se eleva al 50% en Inglaterra, lo que reafirma lo asintomático de la enfermedad (18). Por ello, en estos sujetos siempre debe realizarse un examen de Fondo de Ojo, tan pronto se confirma la enfermedad.

La retinopatía que se desarrolla en edades avanzadas es generalmente de tipo basal, de evolución favorable y excepcionalmente proliferativa (23). Esta situación es diferente en los ancianos con diabetes de larga data, los cuales pueden presentar cualquier tipo de retinopatía.

Algunos autores describen una mayor frecuencia de maculopatía degenerativa en estos individuos, lo que muchas veces los lleva a perder la visión sin que exista retinopatía diabética. Igualmente, en los diabéticos se observa más a menudo la catarata senil, la que según nuestra experiencia, tiene peor pronóstico quirúrgico que en sujetos de igual edad, pero no diabéticos. Algunas veces se plantea la fotocoagulación precoz de la retinopatía, con el fin de intervenir posteriormente una catarata e implantar un lente intraocular (6).

Nefropatía diabética. Esta complicación la hemos confirmado en el 12% de nuestros pacientes en el momento del diagnóstico, cifra que se duplica en un seguimiento promedio de 8 años. Es de mal pronóstico, ya que influye en forma decisiva en la sobrevida de estos enfermos. Los episodios de infección urinaria baja y las pielonefritis agudas y crónicas son frecuentes y requieren de tratamientos enérgicos para su erradicación, los que no siempre son exitosos por la existencia de factores condicionantes, especialmente vejiga neurogénica.

La papilitis necrotizante, expresión grave de la pielonefritis, se observa en particular a estas edades, con una proporción de 10 mujeres por 1 hombre, muchas veces con escaso dolor renal y poca fiebre, pero grave compromiso funcional renal. Su mortalidad sigue siendo alta, pese a los tratamientos antibióticos existentes.

Debe prestarse especial interés al tratamiento de la hipertensión arterial, la que está presente en el 50% de los pacientes senectos (20). Es conocido el efecto negativo de la hipertensión, tanto en la evolución de la nefropatía y retinopatía diabética, como factor de riesgo de cardiopatía y accidente vascular cerebral.

Neuropatía diabética. En el senescente se pueden ver todas las formas de neuropatía, pero en nuestra experiencia rara vez se encuentra el tipo sensitivo doloroso de extremidades inferiores, propio de individuos más jóvenes. No obstante, desarrollan secuelas crónicas con hipoestesia y anestesia distal, que son condicionantes de graves lesiones por traumatismos mínimos y que conducen a la patología del pie diabético.

La parálisis de los nervios craneanos, particularmente del tercero (motor ocular común) y sexto par (motor ocular externo), ocurre a cualquier edad, pero especialmente en el senescente. Se caracterizan por su aparición brusca y muchas veces dolorosa; son de evolución autolimitada y regresan generalmente en lapsos de dos a tres meses. En algunas oportunidades esta complicación conduce a reconocer una diabetes no pesquisada anteriormente. Debe plantearse el diagnóstico diferencial con tumores o aneurismas intracraneanos, lo que obliga a una investigación neurológica completa.

Según Tattersall (18), la amiotrofia diabética es común en el anciano portador de una diabetes "leve", controlada sólo con dieta. Se presenta como una debilidad muscular progresiva y dolorosa, con gran atrofia de los músculos de la cintura pelviana y muslos e imposibilidad para la marcha. El cuadro es generalmente asimétrico, autolimitado y habitualmente se recupera en un período de 6 a 12 meses. En nuestro medio, esta forma de neuropatía tan característica, es de muy baja incidencia y los pocos casos que hemos tenido oportunidad de ver, se han presentado a distintas edades.

Es común encontrar en estos sujetos diversos compromisos de neuropatía autonómica, especialmente vejiga neurogénica, con todas sus secuelas, y enteropatía diabética.

En estos pacientes, la impotencia propia de la neuropatía se acentúa por la edad avanzada y constituye un motivo habitual de consulta. Los tratamientos farmacológicos, con inyecciones intrapeneanas de papaverina o prostaglandinas son de escaso o nulo rendimiento por la concomitancia de factores etiológicos (vasculares, neurológicos, hormonales). En casos seleccionados y después de estudios psico-

lógicos, se puede recurrir a implantes protésicos que, en general, logran resultados satisfactorios.

Ateroesclerosis. El compromiso macro vascular constituye la patología más relevante del diabético de edad avanzada, al igual que en la población general.

Sin embargo, la ateroesclerosis en los primeros adquiere un carácter acelerado que compromete diversos territorios vasculares. Son frecuentes los accidentes vasculares cerebrales, la ateroesclerosis obliterante de los miembros inferiores, manifestada como claudicación intermitente, el angor y el infarto, muchas veces indoloro y poco sintomático. En el mundo desarrollado, estas patologías y sus consecuencias constituyen, junto a las neoplasias, las primeras causas de muerte en los diabéticos en general y de los senescentes en particular (20). Esta situación es diferente a la nuestra, como veremos más adelante.

Patologías asociadas. De todas las patologías que pueden presentar en forma concomitante los ancianos diabéticos, merecen destacarse en forma especial las infecciones. Entre ellas, es necesario hacer referencia particular al pie diabético por su alta morbilidad, especialmente en el hombre. En nuestro estudio (17), de 125 pacientes de la tercera edad que requirieron una o más hospitalizaciones, el 35% lo hizo por infecciones de las extremidades inferiores.

No debe sorprender que el pie diabético sea un problema de gran magnitud en estos individuos, si se considera la alta frecuencia con que presentan los factores patogénicos de él: neuropatía periférica, ateroesclerosis obliterante e infecciones severas de las extremidades inferiores. Sin duda, la alta incidencia de lesiones de los pies y las consiguientes amputaciones invalidantes guardan estrecha relación con el nivel cultural y socioeconómico de los enfermos. Mientras el pie diabético ocupa un gran número de camas en las salas de hospital, con prolongadas internaciones, esta complicación se presenta en forma ocasional en los pacientes de estratos más altos.

Las infecciones urinarias, mencionadas al referirnos a nefropatía, son de alta prevalencia, en particular en la mujer. Por esta razón, en un estado infeccioso febril, sin diagnóstico, la primera posibilidad que se plantea es una infección urinaria, la que muchas veces cursa en forma asintomática.

Otra localización muy habitual la constituyen las infecciones respiratorias, especialmente neumopatías agudas de distinta etiología, bacterianas, virales e incluso micóticas. Estas últimas, de muy mal pronóstico, las observamos en diabéticos seniles con importante compromiso del estado general.

En nuestro medio, no es rara la TBC pulmonar en diabéticos de edad avanzada, la que en general es de inicio insidioso, oligosintomática y muchas veces con localizaciones atípicas basales. Es recomendable pesquisar siempre la posibilidad de una TBC en un anciano que se adelgaza sin causa detectable, aún en ausencia de síntomas respiratorios evidentes.

Entre las complicaciones infecciosas, también debe citarse la septicemia, tanto por su gravedad y alta mortalidad, como por la mayor frecuencia con que aparece en mujeres diabéticas portadoras de infecciones urinarias.

En pacientes hospitalizados en nuestra Unidad, la principal causa de muerte son las infecciones, pero al no constituir una muestra representativa de la población diabética, sólo es una realidad para sujetos internados provenientes de zonas de bajo nivel socioeconómico. Sin embargo, es posible que en los países en vías de desarrollo se dé una situación similar por el abandono en que viven estos pacientes. Sin duda, se requiere de mayores estudios al respecto.

Entre otras enfermedades asociadas, las cardiovasculares son las de mayor relevancia; ellas alcanzaron el 61% en nuestra casuística, cifra semejante al 57,5% en individuos de igual edad, en el estudio de Framingham (4).

El cáncer, tan propio de estas décadas, se puede presentar en el diabético en cualquier órgano, al igual que en el resto de la población. No obstante, en algunas series se ha encontrado que el cáncer de páncreas sería más frecuente en estos diabéticos (2).

En rubro aparte debe consignarse la mayor predisposición de los diabéticos añosos a desarrollar algunas complicaciones derivadas de modificaciones y alteraciones del colágeno, como la retracción palmar de Dupuytren y la periartritis de hombro. Además, suele aparecer a consecuencia de esta mayor rigidez del colágeno, la quiroartropatía diabética, que se caracteriza por un engrosamiento de la piel de las manos y una limitación de la movilidad articular de los dedos, con incapacidad para lograr la extensión máxima.

En resumen, la diabetes en el senescente es de alta y creciente prevalencia, con una patogénesis algo diferente a la DMNID; se presenta en forma insidiosa, por lo que muchas veces su diagnóstico se realiza con exámenes de rutina. Corresponde generalmente a una diabetes no insulinodependiente poco sintomática, pero que suele acompañarse de complicaciones agudas, especialmente infecciosas, crónicas de la diabetes y otras propias de la edad avanzada.

BIBLIOGRAFIA

1. Mella I, García de los Ríos M, Parker M, Covarrubias A: Prevalencia de diabetes en el Gran Santiago. Rev Méd Chile 1981; 109: 869-75
2. Matz R: Diabetes mellitus in the elderly. Hosp Pract 1986; 15:195-218
3. Sereday M, Di Toro CH, Correa A. y cols: Encuesta de prevalencia de diabetes: metodología y resultados. Bol Of Sanit Panam 1979; 86: 293-305
4. Wilson PWF, Anderson KM, Kannel WB: Epidemiology of diabetes mellitus in the Elderly. The Framingham Study. Am J Med 1986; 80 [Suppl 5A]: 3-9
5. Marble A: Diabetes in the elderly. En: Marble A. y cols. ed: Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger 1985; pp 520-5
6. Welbom TA. The ageing diabetic. En: Krall LP, Alberti KGMM, Turtle JR. eds: World Book of Diabetes in Practice. Amsterdam: Science Publishers BV 1988; pp 307-8
7. Bennett PH. Diabetes in the elderly: diagnosis and epidemiology. Geriatrics 1984; 39: 37-41
8. Arnetz BB, Kallner A, Theorell T: The influence of age on hemoglobin A1c (HbA1c). J Gerontol 1982; 37: 648-650
9. Torella R, Salvatore T, Spicza R. y cols: Is the common presence of glucose intolerance in old age a reliable index for the subsequent occurrence of lasting hyperglycemia? Acta Diabetol Latinoam 1986; 23: 57-61
10. Reaven GM, Reaven EP: Age, glucose intolerance, and non insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc 1985; 33: 286-90
11. Fink RI, Revers RR, Kolterman OG, Olefsky JM: The metabolic clearance of insulin and the feedback inhibition of insulin secretion are altered with aging. Diabetes 1985; 34: 275-80
12. De Fronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC: Fasting hyperglycemia in non insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism 1989; 38: 387-92
13. Jackson RA: Mechanisms of age related glucose intolerance. Diabetes Care 1990; 13: 9-19
14. Pagano G, Cassader M, Diana A. y cols: Insulin resistance in the aged: the role of the peripheral insulin receptors. Metabolism 1983; 30: 46-52
15. Lönnroth P, Smith V: Aging enhances the insulin resistance in obesity through both receptor and post receptor alterations. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62: 433-7
16. Fink RI, Kolterman OG, Griffin J. y cols: Mechanisms of insulin resistance in aging. J Clin Invest 1983; 71: 1523-33
17. Farías C, Hurtado MR, Durruty P. y cols: Diabetes mellitus en la tercera edad. Rev Méd Chile 1987; 115: 631-7
18. Tattersall RB: Diabetes in the elderly - a neglected area? Diabetologia 1984; 27: 167-73
19. Reaven GM, Thompson LW, Nahum D, Haskins E: Relationship between hyperglicemia and cognitive function in older NIDDM patients. Diabetes Care 1990; 13: 16-21
20. Lipson LG: Diabetes in the elderly: diagnosis, pathogenesis and therapy. Am J Med 1986; 80 [Suppl 5A]: 10-21
21. García de los Ríos M, Durruty P, Tapia JC: Cetoacidosis diabética grave: tratamiento. Bol Hosp SJ de Dios 1987; 34: 336-343
22. Herman WH. Eye disease and nephropathy in NIDDM. Diabetes Care 1990; 13: 24-9
23. Verhoeven S, Van Ballegooie E, Casparie A: Impact of late complications in type 2 Diabetes in a Dutch population. Diabetic Med 1991; 5: 435-8

32 DIABETES Y EMBARAZO

Dra. Gloria López S.

Con el objeto de facilitar la comprensión de los problemas relacionados con la asociación de diabetes y embarazo, es necesario analizar brevemente las modificaciones del metabolismo de los carbohidratos y otros nutrientes que se observan en el curso de un embarazo normal.

MODIFICACIONES METABOLICAS DURANTE EL EMBARAZO

En el embarazo se produce un ajuste del metabolismo materno que permite la nutrición adecuada de la madre y de la unidad fetoplacentaria, la que experimenta un proceso continuo de crecimiento. Poco después de la concepción, se inicia un aumento de la utilización de glucosa y otros nutrientes por parte del feto. El consumo fetal de este carbohidrato al término de la gestación es dos a tres veces mayor que el del adulto normal y alcanza a 6 mg/kg/min. Por otra parte, el flujo de proteínas a través de la placenta llega a 54 nmol de nitrógeno al día en el último trimestre del embarazo. En ayunas este fenómeno condiciona una situación metabólica denominada "inanición acelerada", caracterizada por glicemias 5-15 mg más bajas que lo normal; además, existe un aumento significativo y precoz de la movilización de lípidos, con incremento de los ácidos grasos libres, cetonemia, cetonuria, activación de la neoglucogénesis hepática y amoniogénesis renal (1).

Es importante destacar que períodos relativamente breves de ayuno, como la omisión del desayuno, aún en etapas avanzadas del embarazo, provocan todas las características de la inanición acelerada. El aumento de la cetonemia podría tener efectos teratogénicos, lo que debe considerarse en el manejo de la embarazada diabética. Estudios de los mecanismos de este fenómeno revelan que las modificaciones hormonales del embarazo no desempeñan un papel importante, ya que la administración de hormonas en concentraciones similares a las de la gestación en mujeres no embarazadas, reproduce sólo parcialmente la "inanición acelerada". Lo anotado confirmaría que el feto constituye el factor fundamental en su producción.

Durante el embarazo se produce una marcada resistencia insulínica, la que se manifiesta especialmente en la segunda mitad de la gestación. No ha sido bien definida la sensibilidad a la insulina al comienzo del embarazo; existen investigaciones que la encuentran normal e incluso aumentada. Este hecho podría explicar la mayor utilización periférica de glucosa observada en animales y humanos en las primeras etapas de la gestación, que se expresa en un anabolismo marcado, con incremento de las reservas lipídicas y proteicas.

En el curso del embarazo las insulinemias aumentan progresivamente frente a la sobrecarga de glucosa; así, alrededor de la semana 28 alcanza valores 1,5 a 2 veces sobre lo normal. La insulinemia en ayunas se eleva desde el segundo trimestre y alcanza al término cifras 30% mayores que las de sujetos normales.

Respecto a las glicemias, como se ha señalado, desde el comienzo se observan niveles más bajos en ayunas y concentraciones más altas que las normales en los períodos postprandiales, a partir del segundo trimestre. La elevación de insulinemias y glicemias post ingesta en el embarazo, constituye la prueba de la insulinorresistencia. Esta hiperinsulinemia, junto a la supresión relativa del glucagón, acentúa todos los fenómenos anabólicos, incluyendo un incremento de las VLDL. Dicho estado, denominado "anabolismo facilitado", asegura un aporte nutricional adecuado para el feto y la placenta, pero también provoca una condición diabetogénica en la madre (2).

En la génesis de esta situación participan de modo muy destacado los cambios hormonales del embarazo. Desde las primeras semanas de gestación, la placenta comienza a producir cantidades crecientes de estrógenos, progesterona y, posteriormente, lactógeno placentario, cuyas concentraciones plasmáticas siguen una curva paralela a la del crecimiento fetal. Se ha demostrado que todas ellas

actúan sobre las células beta, estimulando la secreción de insulina y, especialmente, sobre los tejidos periféricos y el hígado, alterando la acción de la insulina en las células efectoras. Al parecer el lactógeno placentario es el factor individual más importante. El mecanismo por el cual ejercería su acción diabetogénica sería mediante la estimulación de la lipólisis materna, lo que tendría dos consecuencias: un ahorro de glucosa por parte de la madre, hecho que contribuye a la mantención de niveles sanguíneos más elevados, y una resistencia periférica a la insulina. El modo de acción de otras hormonas no ha sido suficientemente aclarado; sin embargo, los estudios acerca del número y afinidad de receptores y la sensibilidad insulínica permiten concluir que la resistencia a la hormona no se debe a trastornos del receptor, sino a una falla postreceptor. Investigaciones con clamp euglicémico hiperinsulinémico en embarazadas, han demostrado disminución de la sensibilidad periférica y hepática a la insulina (3). También se ha comprobado que, a medida que progresa el embarazo, se produce una menor acumulación y una mayor movilización de glicógeno hepático, lo que eleva aún más la hiperglicemia en los períodos postprandiales.

Trabajos en ratas infundidas con insulina marcada, indican que la insulina no atraviesa la barrera placentaria y que un porcentaje de ésta queda atrapada a ese nivel. También se ha descrito, tanto en ratas como en humanos, actividad enzimática que degrada insulina en la placenta. Esta acción placentaria parece tener significado biológico sólo en la rata, cuya insulina tiene un recambio más rápido; en el embarazo humano no se ha encontrado una reducción de la vida media de la insulina.

Las modificaciones metabólicas maternas que ocurren en un embarazo normal pueden resumirse de la siguiente manera: glicemias en ayunas menores; glicemias postprandiales más elevadas desde la segunda mitad de la gestación; niveles plasmáticos bajos de la mayoría de los aminoácidos, tanto en el estado de ayunas como de alimentación; colesterol y triglicéridos plasmáticos elevados, estos últimos especialmente después de la ingestión de carbohidratos; aumento de ácidos grasos libres después de un ayuno de 14 horas; insulinemias basales y postestímulo más altas. A consecuencia de estas alteraciones, la madre experimenta una permanente y extrema oscilación metabólica entre los períodos de ayuno y alimentación, lo que exige del páncreas una gran capacidad de respuesta y explica que cierta proporción de mujeres, cuyo páncreas posee una menor reserva, desarrolle diversos grados de alteración metabólica de los hidratos de carbono. Esta situación estaría determinada genéticamente, pero se acentuaría ante un estado de insulinorresistencia, como la obesidad. De este modo, es comprensible que una mujer con disminución de la tolerancia a la glucosa previa al embarazo, desarrolle una diabetes clínica y que las diabéticas insulinodependientes o no insulinodependientes, intensifiquen su trastorno metabólico.

CLASIFICACION Y PREVALENCIA

Actualmente, la asociación embarazo y diabetes se clasifica en dos categorías: Diabetes pregestacional, que incluye a las diabéticas insulinodependientes o no insulinodependientes que se embarazan y Diabetes gestacional, que comprende a la diabetes o disminución de la tolerancia a la glucosa que se detecta durante el embarazo. Es posible que se justifique introducir un nuevo tipo en esta clasificación, el grupo de alto riesgo diabético, con tolerancia a la glucosa normal, situación que revisaremos al tratar la diabetes gestacional. Igualmente, más adelante se analizará la clasificación pronóstica, basada en el riesgo fetal.

Es difícil de precisar la frecuencia con que se presenta la diabetes pregestacional. En el Hospital San Juan de Dios se observa en 1 de cada 900 partos; en otros Centros la tasa oscila entre 1 por 750 y 1 por 1.000 partos.

La prevalencia de diabetes gestacional (DG) es considerablemente mayor y depende de la existencia de programas de detección, así como de las características genéticas y nutricionales de la población. En un estudio realizado en nuestra Unidad, se encontró un 13,8% de DG en 580 embarazadas de alto riesgo diabético y un 1% en 100 embarazadas sin factores de riesgo (4); además, se demostró que el 25,6% de las embarazadas presentaba uno o varios factores de riesgo: existencia de diabetes en familiares de primer grado, edad mayor de 36 años, obesidad, preeclampsia, multiparidad, polihidramnios, macrosomía, mortineonatos y anomalías congénitas. El estudio concluyó que la edad y la obesidad eran los factores más importantes.

Conocida la magnitud del problema y sus bases fisiopatológicas, analizaremos su importancia des-

TABLA 1
CLASIFICACION PRONOSTICA DE LA DIABETICA EMBARAZADA*

Clase	Diabetes: Edad de comienzo	Diabetes: Años de duración	Retinopatía	Nefropatía
A PTG alterada	—	—	—	—
B	> 20	< 10	—	—
C	10-19	10-19	—	—
D	< 10	> 20	+	—
F	—	—		+
R	—	—	Prolif.	

* White P: Classification of obstetrics diabetes. Am J Obstet Gynecol 1978; 130: 228-30

de el punto de vista médico-obstétrico-neonatológico.

PROBLEMAS MEDICO-OBSTETRICOS

Antes de la era insulínica, pocas mujeres DMID sobrevivían lo suficiente para llegar a la edad fértil y cuando ello ocurría, excepcionalmente lograban un embarazo. Sin embargo, pequeñas series de esa época informan una mortalidad materna de 25-40% y sólo un 40-50% de recién nacidos vivos. Con el advenimiento de la insulina mejoró la sobrevida de la DMID, se normalizó la fertilidad y la mortalidad materna prácticamente desapareció. No obstante, el embarazo de la diabética todavía presenta hoy una elevada morbilidad obstétrica: preeclampsia, eclampsia, polihidramnios, parto prematuro y complicaciones médicas, tales como descompensación metabólica e infecciones urinarias (5). En la diabetes gestacional también se describe una mayor frecuencia de complicaciones médico-obstétricas, aunque en un número menor que en las pregestacionales.

Sin embargo, el pronóstico del hijo de madre diabética se mantuvo reservado, con elevada morbimortalidad perinatal, aun en los casos de diabetes gestacional. En 1949 (6), la Dra. White formuló una clasificación en que relacionó la antiguedad de la diabetes y la severidad de las complicaciones vasculares, con el mayor riesgo fetal (Tabla 1).

Luego de la aceptación de la nueva clasificación general de la diabetes, preconizada por el Data Group, diversos autores han propuesto modificaciones a la clasificación pronóstica original de White (Tabla 2).

TABLA 2
CLASIFICACION MODIFICADA. DIABETES Y EMBARAZO.

Clase	Edad de comienzo	Años de duración	Retinopatía	Nefropatía
Diabetes Gestacional				
– Glicemia ayunas normal	—	—	—	—
– Glicemia ayunas elevada	—	—	—	—
Diabetes pregestacional: diabetes o intolerancia diagnosticada antes del embarazo.				
Clase A White modificada				
1. Glicemia ayunas normal y DG en embarazo previo o	—	—	—	—
2. Intolerancia a la glucosa previa	—	—	—	—
Clase B modificada				
1. Glicemia ayunas elevada y DG en embarazo previo	—	—	—	—
2. Intolerancia a la glucosa previa o	—	—	—	—
3. Diabetes mellitus previa	≥ 20 a.	< 10 a.	—	—
Clase C	10–19	10–19	—	—
Clase D	< 10	> 20	+	—
Clase F	—	—	—	+
Clase R	—	—	Prolif.	—
Clase FR			Prolif.	+
Clase T (trasplante)			+	+
Clase H (enf. coronaria)				

Adaptado de: Freinkel N, Phelps R, Metzger B (5).

Con el transcurso de los años y la mayor experiencia, se pudo establecer que el tratamiento en equipo y la hospitalización precoz de las embarazadas, mejoraban el pronóstico del recién nacido, gracias al mejor manejo de la diabetes y las nuevas técnicas de control obstétrico. Inicialmente se preconizaba la interrupción precoz del embarazo, lo que provocó una drástica disminución de la muerte fetal *in utero*, pero sin mejorar significativamente la mortalidad perinatal, ya que se agregaba el riesgo del recién nacido prematuro. Pedersen comprobó que la aparición de pielonefritis aguda, cetoacidosis diabética o negligencia materna durante la gestación ensombrecían el pronóstico fetal más de lo esperado por la ubicación de la paciente en la clasificación de White (7).

En 1931, Peckham sugirió la existencia de una relación positiva entre el grado de control metabólico y la sobrevida del niño, lo que confirmaron luego todos los autores interesados en el tema. Con los métodos de tratamiento y control intensificados, la morbilidad y mortalidad neonatal han descendido progresivamente, así como la morbilidad materna de causa médica y obstétrica (8).

La mejoría de dichos índices se debe a la disponibilidad de métodos que estiman la vitalidad de la unidad fetoplacentaria (determinaciones hormonales), el tamaño del feto (ecografía), el bienestar de éste (monitorización cardiofetal), la madurez pulmonar y otras funciones fetales. Además, el progreso de la neonatología ha mejorado notablemente el pronóstico del recién nacido.

PATOLOGIA DEL HIJO DE MADRE DIABETICA

A pesar de los progresos señalados, la gran mayoría de los Centros aún informan una mortalidad perinatal más elevada que en mujeres no diabéticas. Los problemas del producto de la concepción son la muerte del feto *in utero* y, en el recién nacido, el trastorno respiratorio, la hipoglicemia, la macrosomía, las anomalías congénitas, la hiperbilirrubinemia y la poliglobulia.

La frecuencia relativa de las patologías del hijo de madre diabética se ha modificado con el curso de los años. Hasta hace poco, el problema fundamental era la muerte fetal *in utero;* posteriormente el trastorno respiratorio y otras patologías derivadas de la prematuridad pasaron a ser las primeras causas de deceso. El tratamiento insulínico intensificado, junto al monitoreo fetal, que permite precisar el momento ideal del parto, han reducido la frecuencia del trastorno respiratorio, la macrosomía y la hipoglicemia, no así la incidencia de las anomalías congénitas, que constituyen actualmente la principal causa de morbimortalidad.

Con el objeto de comprender los mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones observadas en el hijo de madre diabética, analizaremos los efectos de la diabetes sobre el feto.

La dependencia absoluta del feto de los aportes nutricionales y del medio interno de la madre, permitió a Pedersen formular la hipótesis del "cultivo de tejido", en el que la placenta y el feto se desarrollan en un medio constituido por nutrientes, cuyas características dependen de la insulina materna (7). La glucosa materna atraviesa la placenta libremente, mediante una difusión facilitada (Figura 1). Los aminoácidos se transportan activamente, de acuerdo a la gradiente de concentración para los aminoácidos neutros y básicos; el glicerol y los cuerpos cetónicos difunden según sus niveles maternos; la placenta utiliza ácidos grasos libres para cubrir los requerimientos de ácidos grasos esenciales. La placenta genera ácido láctico a partir de glucosa y el

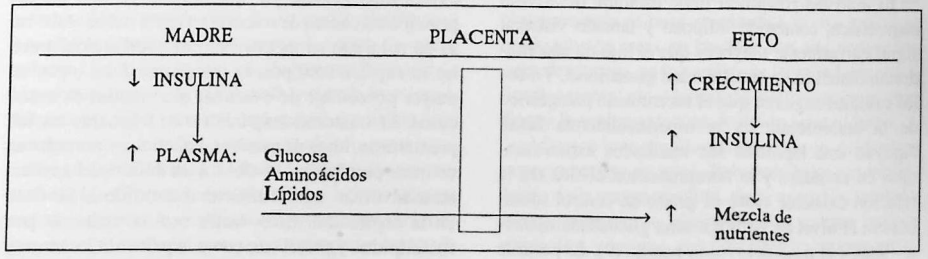


Figura 1. Crecimiento fetal. Teoría modificada de Pedersen.

feto aumenta la neoglucogénesis. Además, otros factores modifican el medio de incubación, como el flujo sanguíneo uterinoplacentario y los trastornos mecánicos y bioquímicos que pueden alterar el transporte de glucosa u otros sustratos.

El paralelismo entre la glicemia materna y fetal significa que frente a una hiperglicemia materna, habrá necesariamente una hiperglicemia fetal. Lo mismo ocurre con otros nutrientes, como aminoácidos, glicerol y cuerpos cetónicos. La insulina, al determinar las concentraciones de estos sustratos en la madre, se constituye en la llave que establece las condiciones en que se desarrollará el "cultivo de tejido fetal". Un déficit absoluto o relativo de insulina en la madre provoca aumento de la glucosa, aminoácidos, cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres; los tres primeros traspasan la placenta y aumentan sus niveles en el feto; la hiperglicemia e hiperaminoacidemia estimulan las células beta del páncreas fetal. Si esta situación se prolonga, conduce a una hiperplasia betainsular del feto y a la consecuente hiperinsulinemia fetal.

La hiperglicemia provoca glicosilación de la hemoglobina y otras proteínas y trastornos de agregación y adhesividad plaquetaria, causantes de hipoxia tisular que, al ocurrir en la placenta, también alteran el medio fetal.

A continuación se revisarán los mecanismos específicos involucrados en las principales patologías que afectan al recién nacido.

Macrosomía

La macrosomía fetal es una alteración tradicionalmente observada en el hijo de madre diabética; su frecuencia y severidad es mayor cuanto peor sea el control metabólico durante el embarazo (9). Si bien la macrosomía no constituye una enfermedad, puede ser causa de problemas serios en el parto.

El niño macrosómico tiene estatura, desarrollo esquelético, contenido adiposo y tamaño visceral significativamente mayores que el hijo de una madre no diabética de similar edad gestacional. Todos los estudios sugieren que el mecanismo patogénico de la macrosomía es la hiperinsulinemia fetal. Apoyan esta hipótesis los resultados experimentales en animales y la comprobación clínica de la relación existente entre el grado de control metabólico, el nivel de hemoglobina glicosilada materno-fetal y el peso del recién nacido (9). Es posible que algunas alteraciones metabólicas mínimas de los carbohidratos estimulen el crecimiento fetal. Un trabajo de Durruty y cols. en nuestra Unidad, reveló niveles de hemoglobina glicosilada significativamente mayores en embarazadas con PTGO normal, pero con factores de riesgo diabético (11). Esto podría explicar la frecuencia de macrosomía y otras patologías del recién nacido observadas en este grupo.

Se ha demostrado que el páncreas fetal humano normal secreta insulina a partir de las semanas 12 a 13 de gestación, en respuesta a diferentes estímulos, como los aminoácidos y otros, pero no a la glucosa. En cambio, en el hijo de madre diabética el páncreas responde a la glucosa y aminoácidos desde el comienzo de su actividad secretora. Si estos nutrientes se encuentran elevados provocan una hiperplasia e hipertrofia de los islotes fetales, lo que parece estar determinado en la primera mitad de la gestación, ya que el tratamiento estricto iniciado con posterioridad, no evita el exceso de volumen fetal (12).

La observación clínica revela que las pacientes con complicaciones vasculares tienen habitualmente niños de menor peso para la edad gestacional, debido, probablemente, a desnutrición intrauterina de origen vascular (13).

Hipoglicemia neonatal

Otra complicación habitual es la hipoglicemia del recién nacido, la que en forma excepcional causa mortalidad; en ocasiones, puede pasar inadvertida por sus síntomas escasos e inespecíficos. A largo plazo, se ha relacionado con un menor rendimiento intelectual y otros trastornos neurológicos del niño. Se ha atribuido también al hiperinsulinismo fetal, el que persiste después del nacimiento.

Trastorno respiratorio

El trastorno respiratorio es una de las complicaciones más graves, ya que constituye una de las principales causas de muerte en estos niños. Aún no se ha aclarado su mecanismo de producción, pero no se explica sólo por la inmadurez fetal o por el mayor porcentaje de cesáreas practicadas en estos casos. El trastorno respiratorio es frecuente en los prematuros, hijos de madres diabéticas y portadoras de otras patologías; se debe a un déficit del surfactante alveolar, que mantiene distendido el alvéolo en la espiración. Este factor está constituido por fosfolípidos y proteínas como la palmitín lecitina, y son sintetizados por las células alveolares. Su producción normal es baja hasta la semana 34-36, en que aumenta súbitamente, al igual que la relación lecitina-esfingomielina en el líquido amniótico. Desde 1971, esta relación se considera un test de madurez pulmonar fetal. Más adelante, se observó que la embarazada diabética presenta frecuentemente una relación más baja que lo normal, lo que se debería al trastorno metabólico materno y a la hiperinsulinemia fetal. Posteriormente se comprobó que la aparición de fosfatidil-glicerol y fosfatidil-inositol constituyen índices más fieles de maduración pulmonar fetal (14). Carlson y cols. (15) demostraron en cultivo de fibroblastos pulmonares de conejos que el cortisol induce la síntesis de lecitina y que la insulina antagoniza esta acción. El trastorno respiratorio ha disminuido notablemente debido a tres factores: el manejo metabólico durante la gestación, la interrupción del embarazo al comprobarse madurez pulmonar y el parto vaginal, cuando las condiciones obstétricas y fetales lo permiten.

Destacamos que las pacientes con lesiones vasculares severas, en las cuales es más frecuente el trastorno respiratorio, presentan una mayor síntesis de la lecitina y un aumento de la relación con esfingomielina en el líquido amniótico. Esto se debería a una remoción más rápida de la lecitina desde el pulmón hacia el líquido amniótico, lo que explica un cuociente más elevado, sin relación con la madurez pulmonar real.

Anomalías congénitas

Las anomalías congénitas continúan siendo un problema, aun en los mejores Centros, donde incluso ha aumentado su frecuencia relativa, debido a la disminución de las otras complicaciones. Así, en grandes series de diabéticas pregestacionales, su frecuencia fluctúa entre 7,5 y 20%. Las más habituales son las cardíacas, las esqueléticas (la regresión caudal es propia del hijo de madre diabética) y las del sistema nervioso central, como la anencefalia. Las cardiopatías congénitas son 5 veces más frecuentes que en la población general; la miocardiopatía de tipo hipertrófico, que se considera casi patognomónica de la diabetes, puede provocar insuficiencia cardíaca en el período neonatal. En nuestra serie de los últimos 4 años (16) hubo 3 casos de anomalías congénitas en 22 diabéticas pregestacionales; uno de ellos era una miocardiopatía hipertrófica, considerada una malformación menor por su reversibilidad. En el mismo período no ocurrió ninguna malformación en las diabéticas gestacionales.

Aunque se desconocen los mecanismos patogénicos íntimos de estos trastornos, la mayoría de los autores los atribuyen al mal control metabólico materno durante las primeras semanas del embarazo, hipótesis que se sustenta sobre bases experimentales y clínicas. Se ha demostrado una relación directa entre los niveles elevados de hemoglobina glicosilada materna en el primer trimestre del embarazo y la frecuencia de malformaciones congénitas severas, las que han disminuido con el mejor manejo de la diabetes (17). La acción deletérea del descontrol metabólico en la producción de malformaciones no parece ser mediada por la hiperinsulinemia fetal, ya que en el momento en que ésta se eleva, la organogénesis está prácticamente completa (18). Existen pruebas de que la teratogénesis podría deberse a una acción directa de la glucosa (19). Este efecto parece ejercerse a través de una falla del saco embrionario, en el que se han comprobado alteraciones estructurales y funcionales, como disminución de la endocitosis. Estos trastornos determinan deficiencias en la oxigenación del embrión y en el transporte de nutrientes.

Otro mecanismo sería la disminución de la concentración de mioinositol provocada por el aumento del sorbitol, inducido a su vez por la hiperglicemia. Además, es conocido que tanto la glucosa como el mioinositol compiten por el transportador de glucosa en el embrión de rata. En presencia de concentraciones elevadas de glucosa, ésta desplazaría al mioinositol, depletando las células del saco embrionario de este componente, provocando de este modo la teratogénesis. Apoya esta hipótesis el hecho que la depleción experimental de mioinositol causa disorganogénesis en ratas.

La hiperglicemia podría ejercer su acción, además, a través del déficit de ácido araquidónico. Este planteamiento se basa en estudios *in vivo* e *in vitro* realizados en ratas en medios con alta concentración de glucosa, en los cuales se logra reducir significativamente la incidencia de malformaciones, mediante la suplementación de ácido araquidónico.

Algunos investigadores, basados en evidencias experimentales en ratas, han postulado que inhibidores de la somatomedina, cuya aparición también se relaciona con la hiperglicemia, podrían inducir anomalías y retraso del crecimiento embrionario. Los cuerpos cetónicos ejercerían su efecto deletéreo

feto aumenta la neoglucogénesis. Además, otros factores modifican el medio de incubación, como el flujo sanguíneo uterinoplacentario y los trastornos mecánicos y bioquímicos que pueden alterar el transporte de glucosa u otros sustratos.

El paralelismo entre la glicemia materna y fetal significa que frente a una hiperglicemia materna, habrá necesariamente una hiperglicemia fetal. Lo mismo ocurre con otros nutrientes, como aminoácidos, glicerol y cuerpos cetónicos. La insulina, al determinar las concentraciones de estos sustratos en la madre, se constituye en la llave que establece las condiciones en que se desarrollará el "cultivo de tejido fetal". Un déficit absoluto o relativo de insulina en la madre provoca aumento de la glucosa, aminoácidos, cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres; los tres primeros traspasan la placenta y aumentan sus niveles en el feto; la hiperglicemia e hiperaminoacidemia estimulan las células beta del páncreas fetal. Si esta situación se prolonga, conduce a una hiperplasia betainsular del feto y a la consecuente hiperinsulinemia fetal.

La hiperglicemia provoca glicosilación de la hemoglobina y otras proteínas y trastornos de agregación y adhesividad plaquetaria, causantes de hipoxia tisular que, al ocurrir en la placenta, también alteran el medio fetal.

A continuación se revisarán los mecanismos específicos involucrados en las principales patologías que afectan al recién nacido.

Macrosomía

La macrosomía fetal es una alteración tradicionalmente observada en el hijo de madre diabética; su frecuencia y severidad es mayor cuanto peor sea el control metabólico durante el embarazo (9). Si bien la macrosomía no constituye una enfermedad, puede ser causa de problemas serios en el parto.

El niño macrosómico tiene estatura, desarrollo esquelético, contenido adiposo y tamaño visceral significativamente mayores que el hijo de una madre no diabética de similar edad gestacional. Todos los estudios sugieren que el mecanismo patogénico de la macrosomía es la hiperinsulinemia fetal. Apoyan esta hipótesis los resultados experimentales en animales y la comprobación clínica de la relación existente entre el grado de control metabólico, el nivel de hemoglobina glicosilada materno-fetal y el peso del recién nacido (9). Es posible que algunas alteraciones metabólicas mínimas de los carbohidratos estimulen el crecimiento fetal. Un trabajo de Durruty y cols. en nuestra Unidad, reveló niveles de hemoglobina glicosilada significativamente mayores en embarazadas con PTGO normal, pero con factores de riesgo diabético (11). Esto podría explicar la frecuencia de macrosomía y otras patologías del recién nacido observadas en este grupo.

Se ha demostrado que el páncreas fetal humano normal secreta insulina a partir de las semanas 12 a 13 de gestación, en respuesta a diferentes estímulos, como los aminoácidos y otros, pero no a la glucosa. En cambio, en el hijo de madre diabética el páncreas responde a la glucosa y aminoácidos desde el comienzo de su actividad secretora. Si estos nutrientes se encuentran elevados provocan una hiperplasia e hipertrofia de los islotes fetales, lo que parece estar determinado en la primera mitad de la gestación, ya que el tratamiento estricto iniciado con posterioridad, no evita el exceso de volumen fetal (12).

La observación clínica revela que las pacientes con complicaciones vasculares tienen habitualmente niños de menor peso para la edad gestacional, debido, probablemente, a desnutrición intrauterina de origen vascular (13).

Hipoglicemia neonatal

Otra complicación habitual es la hipoglicemia del recién nacido, la que en forma excepcional causa mortalidad; en ocasiones, puede pasar inadvertida por sus síntomas escasos e inespecíficos. A largo plazo, se ha relacionado con un menor rendimiento intelectual y otros trastornos neurológicos del niño. Se ha atribuido también al hiperinsulinismo fetal, el que persiste después del nacimiento.

Trastorno respiratorio

El trastorno respiratorio es una de las complicaciones más graves, ya que constituye una de las principales causas de muerte en estos niños. Aún no se ha aclarado su mecanismo de producción, pero no se explica sólo por la inmadurez fetal o por el mayor porcentaje de cesáreas practicadas en estos casos. El trastorno respiratorio es frecuente en los prematuros, hijos de madres diabéticas y portadoras de otras patologías; se debe a un déficit del surfactante alveolar, que mantiene distendido el alvéolo en la espiración. Este factor está constituido por fosfolípidos y proteínas como la palmitín lecitina, y son sintetizados por las células alveolares. Su producción normal es baja hasta la semana 34-36, en que aumenta súbitamente, al igual que la relación lecitina-esfingomielina en el líquido amniótico. Desde 1971, esta relación se considera un test de madurez pulmonar fetal. Más adelante, se observó que la embarazada diabética presenta frecuentemente una relación más baja que lo normal, lo que se debería al trastorno metabólico materno y a la hiperinsulinemia fetal. Posteriormente se comprobó que la aparición de fosfatidil-glicerol y fosfatidil-inositol constituyen índices más fieles de maduración pulmonar fetal (14). Carlson y cols. (15) demostraron en cultivo de fibroblastos pulmonares de conejos que el cortisol induce la síntesis de lecitina y que la insulina antagoniza esta acción. El trastorno respiratorio ha disminuido notablemente debido a tres factores: el manejo metabólico durante la gestación, la interrupción del embarazo al comprobarse madurez pulmonar y el parto vaginal, cuando las condiciones obstétricas y fetales lo permiten.

Destacamos que las pacientes con lesiones vasculares severas, en las cuales es más frecuente el trastorno respiratorio, presentan una mayor síntesis de la lecitina y un aumento de la relación con esfingomielina en el líquido amniótico. Esto se debería a una remoción más rápida de la lecitina desde el pulmón hacia el líquido amniótico, lo que explica un cuociente más elevado, sin relación con la madurez pulmonar real.

Anomalías congénitas

Las anomalías congénitas continúan siendo un problema, aun en los mejores Centros, donde incluso ha aumentado su frecuencia relativa, debido a la disminución de las otras complicaciones. Así, en grandes series de diabéticas pregestacionales, su frecuencia fluctúa entre 7,5 y 20%. Las más habituales son las cardíacas, las esqueléticas (la regresión caudal es propia del hijo de madre diabética) y las del sistema nervioso central, como la anencefalia. Las cardiopatías congénitas son 5 veces más frecuentes que en la población general; la miocardiopatía de tipo hipertrófico, que se considera casi patognomónica de la diabetes, puede provocar insuficiencia cardíaca en el período neonatal. En nuestra serie de los últimos 4 años (16) hubo 3 casos de anomalías congénitas en 22 diabéticas pregestacionales; uno de ellos era una miocardiopatía hipertrófica, considerada una malformación menor por su reversibilidad. En el mismo período no ocurrió ninguna malformación en las diabéticas gestacionales.

Aunque se desconocen los mecanismos patogénicos íntimos de estos trastornos, la mayoría de los autores los atribuyen al mal control metabólico materno durante las primeras semanas del embarazo, hipótesis que se sustenta sobre bases experimentales y clínicas. Se ha demostrado una relación directa entre los niveles elevados de hemoglobina glicosilada materna en el primer trimestre del embarazo y la frecuencia de malformaciones congénitas severas, las que han disminuido con el mejor manejo de la diabetes (17). La acción deletérea del descontrol metabólico en la producción de malformaciones no parece ser mediada por la hiperinsulinemia fetal, ya que en el momento en que ésta se eleva, la organogénesis está prácticamente completa (18). Existen pruebas de que la teratogénesis podría deberse a una acción directa de la glucosa (19). Este efecto parece ejercerse a través de una falla del saco embrionario, en el que se han comprobado alteraciones estructurales y funcionales, como disminución de la endocitosis. Estos trastornos determinan deficiencias en la oxigenación del embrión y en el transporte de nutrientes.

Otro mecanismo sería la disminución de la concentración de mioinositol provocada por el aumento del sorbitol, inducido a su vez por la hiperglicemia. Además, es conocido que tanto la glucosa como el mioinositol compiten por el transportador de glucosa en el embrión de rata. En presencia de concentraciones elevadas de glucosa, ésta desplazaría al mioinositol, depletando las células del saco embrionario de este componente, provocando de este modo la teratogénesis. Apoya esta hipótesis el hecho que la depleción experimental de mioinositol causa disorganogénesis en ratas.

La hiperglicemia podría ejercer su acción, además, a través del déficit de ácido araquidónico. Este planteamiento se basa en estudios *in vivo* e *in vitro* realizados en ratas en medios con alta concentración de glucosa, en los cuales se logra reducir significativamente la incidencia de malformaciones, mediante la suplementación de ácido araquidónico.

Algunos investigadores, basados en evidencias experimentales en ratas, han postulado que inhibidores de la somatomedina, cuya aparición también se relaciona con la hiperglicemia, podrían inducir anomalías y retraso del crecimiento embrionario. Los cuerpos cetónicos ejercerían su efecto deletéreo

a través de una acción sinérgica de estos factores inhibidores.

Otro factor involucrado podría ser la hipoglicemia materna, a pesar de que la experiencia clínica no ha confirmado su participación (20). Sin embargo, la hipoglicemia inducida por insulina en embriones de rata en etapas tempranas de la gestación, se asocia a malformaciones del sistema nervioso. También es posible que fenómenos hipóxicos sean responsables de la mayor frecuencia de malformaciones comunicada por varios autores en hijos de diabéticas con complicaciones vasculares.

El factor genético ligado a la diabetes no desempeñaría un papel preponderante, ya que las malformaciones sólo se relacionan con la diabetes de la madre y no tendrían mayor incidencia cuando el padre es el afectado.

La tendencia actual es obtener un control metabólico pregestacional similar al fisiológico, razón por la cual, en las diabéticas se recomienda el embarazo planificado. Con esta conducta, algunos autores comunican ausencia o reducción significativa de anomalías congénitas en pacientes tratadas en forma intensiva al menos dos meses antes de la concepción (21, 22). Un trabajo reciente demostró que si bien la normalización metabólica preconcepcional disminuye significativamente la frecuencia de malformaciones, respecto a las de mujeres que ingresaron al estudio 21 días después de la concepción (4,5% vs 9,0%), no se alcanza la tasa de la población control (2,1%) (20). Estos resultados, observados en 1.015 casos, obligan a plantear que, además del control glicémico, existirían otros factores involucrados, o bien, que los niveles metabólicos obtenidos con el tratamiento intensificado, no logran la normalización biológica necesaria para una organogénesis adecuada.

Además, existen otros cuadros clínicos frecuentes en estos niños, los que revisaremos brevemente. La hipocalcemia se relacionaría con un hipoparatiroidismo funcional y una falta de respuesta periférica a la párato-hormona. La hiperviscosidad sanguínea por policitemia se debe a la anoxia tisular derivada del aumento de la hemoglobina glicosilada fetal y favorecería la trombosis de la vena renal. La hiperbilirrubinemia se debe probablemente a un aumento de la oferta de hemoglobina y a una menor actividad de la glucuronil-transferasa.

Respecto al pronóstico a largo plazo del hijo de madre diabética, se ha comunicado una frecuencia 3 a 5 veces mayor de parálisis cerebral y epilepsia, patologías que se correlacionan directamente con el trastorno metabólico cetósico de la diabetes materna. Trabajos experimentales en ratas apoyan este hallazgo al demostrar que niveles elevados de cuerpos cetónicos provocan una menor síntesis de pirimidina en cortes de cerebro fetal. También se han descrito alteraciones conductuales y del rendimiento intelectual en hijos de madres que han sufrido hipo o hiperglicemias severas durante el embarazo.

Otro aspecto que debe destacarse es que los hijos macrosómicos de madre diabética presentan una mayor incidencia de obesidad a los 7 años de edad y en la adolescencia.

REPERCUSION DEL EMBARAZO SOBRE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES

En cuanto al compromiso de la retina, en la mayoría de los casos no se observa una modificación clínica significativa de la retinopatía basal; en cambio, la de tipo proliferante y preproliferante a menudo progresan en forma violenta. No obstante, estudios prospectivos recientes revelan que el embarazo y la hiperglicemia constituyen factores de riesgo independientes en el deterioro de la retinopatía de cualquier grado evolutivo (23). La hipertensión arterial, la edad, la antigüedad de la diabetes y la normalización acelerada del control metabólico, se asocian también a un avance de la retinopatía durante el embarazo (24). Por tales razones, en este estado se recomienda practicar un estricto control de fondo de ojo y ocasionalmente realizar una fotocoagulación precoz para evitar la progresión de las lesiones retinales.

En general, la nefropatía diabética no experimenta agravación significativa durante el embarazo, aún cuando se observa un aumento de la proteinuria y la aparición de hipertensión arterial en un alto porcentaje de casos. Una vez concluida la gestación, la gran mayoría de ellos regresa a la situación previa al embarazo (13).

La mayor frecuencia de transplantes renales en diabéticos, ha permitido observar la evolución de los embarazos en mujeres que no han presentado rechazo del injerto durante la gestación. Ogburn (25) informa que en nueve pacientes transplantadas se produjo una muerte materna y fetal en una enferma con insuficiencia vascular periférica severa; en seis casos aparecieron signos de sufrimiento fetal, por lo que fue necesario practicar la cesárea entre las semanas 31 a 36. En esta serie se presentó una anomalía congénita leve (hipospadia). En nuestro país hemos tenido la oportunidad de observar dos casos de DMID transplantadas, cuyos embarazos evolucionaron sin problemas, pero en los cuales se produjo deterioro de la función del riñón injertado (26).

La cardiopatía coronaria en diabéticas embarazadas se asocia a una mortalidad muy elevada, cercana al 70% (27).

TRATAMIENTO

El manejo ideal de la embarazada debe iniciarse antes de la concepción, mediante una educación dirigida a todas las mujeres diabéticas en edad fértil, a fin de lograr un embarazo programado en las mejores condiciones posibles. Esto comprende un control metabólico lo más cercano a lo fisiológico, con niveles normales de hemoglobina glicosilada y un conocimiento completo del estado vascular de la paciente.

Una vez confirmado el embarazo comienza el trabajo conjunto de la paciente, el internista o diabetólogo, el obstetra y, en la etapa final, el neonatólogo.

El objetivo del tratamiento médico de estas mujeres está dirigido a obtener un control metabólico perfecto, con niveles de euglicemia en ayunas y postprandiales, y pesquisar y tratar oportunamente cualquier patología intercurrente.

Otra medida fundamental es el control obstétrico precoz y periódico, para observar el crecimiento fetal y la presencia de posibles malformaciones, detectar complicaciones obstétricas y vigilar la unidad fetoplacentaria con el objeto de decidir el momento del parto. El éxito de este esfuerzo sólo es posible si el manejo metabólico estricto incluye el parto y si se cuenta con un apoyo neonatológico adecuado.

Los niveles óptimos de glicemia durante el embarazo, en muestras de sangre capilar con cintas reactivas (28), son los siguientes:

Antes del desayuno	60 - 90 mg/dl
Antes de otras comidas	60 - 105 mg/dl
1 hora después de las comidas	< 140 mg/dl
2 horas después de las comidas	< 120 mg/dl
2.00 a 4.00 AM.	> 60 mg/dl

El tratamiento médico comprende la alimentación, la insulinoterapia, el uso de métodos de autocontrol, la evaluación metabólica y la pesquisa y tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas.

Dietoterapia

La alimentación debe proporcionar los nutrientes y calorías adecuados al estado nutricional y actividad de la paciente, además de los requerimientos propios de la gestación: crecimiento de la unidad fetoplacentaria, aumento de los tejidos maternos (útero, mamas, tejido adiposo) y elevación del metabolismo basal del embarazo.

Según el Food and Nutrition Board de la National Academy of Sciences, en el embarazo normal se requieren 285 calorías diarias adicionales, desde el primer trimestre, aporte que también debe cumplirse en la diabética.

El 50-60% de las calorías debe ser aportado por hidratos de carbono, sin sacarosa y con complejos ricos en fibra. La cuota mínima es de 200 g, los que se fraccionan en cuatro comidas y dos colaciones, con el fin de evitar la cetosis de ayuno y las excursiones glicémicas exageradas postprandiales. Debe considerarse el índice glicémico de los alimentos en igual forma que en otro paciente diabético (29).

Existe consenso en que las proteínas deben incrementarse en la gestación; no obstante, este concepto ha variado en el último tiempo debido al posible daño renal que produce el exceso de ingesta proteica en el diabético. Por esta razón, se recomiendan dietas que aporten 1,3-1,5 g/kg de peso.

Las grasas completan el 30-35% restante de la molécula calórica, con un índice de grasas poliinsaturadas/saturadas de 1/1.2. Además, la dieta debe satisfacer las recomendaciones de vitaminas y minerales, en especial fierro.

El alza de peso ideal durante el embarazo normal fluctúa entre 10,5 y 12,5 kg, objetivo que también debe cumplirse en la embarazada diabética. Se considera normal un aumento de uno a dos kg a fines del primer trimestre y posteriormente, 400 g semanales hasta el término. Respecto a las obesas, existe consenso en que el embarazo no es el momento adecuado para intentar el descenso de peso, dadas las repercusiones de las dietas hipocalóricas sobre el feto.

Insulina

La insulina se administra en la forma y cantidades necesarias para lograr el control óptimo. En las DMNID, la situación ideal sería la suspensión de los hipoglicemiantes orales antes del embarazo y su reemplazo por insulina, pese a que no se ha demostrado efecto teratogénico con estas drogas.

Se recomienda en lo posible el empleo de insulinas altamente purificadas o humanas, debido a su menor poder antigénico, ya que los anticuerpos antiinsulina atraviesan la barrera placentaria y es posible que pudieran ejercer algún efecto deletéreo a largo plazo sobre el aparato insular fetal.

Los esquemas utilizados son variables, pero la exigencia de niveles glicémicos normales hace necesario emplear múltiples dosis de insulina de acción rápida preprandial, con refuerzos de insulina de acción intermedia en la noche y a veces también en la mañana. Con el mismo objeto, se han empleado las bombas de infusión continua.

A partir del segundo trimestre y hasta la semana 28-30, aumentan progresivamente los requerimientos insulínicos, para estabilizarse en niveles elevados. No obstante, en las primeras semanas dichos requerimientos pueden disminuir transitoriamente, lo que puede provocar hipoglicemias.

El éxito del tratamiento depende del autocontrol diario por parte de la paciente y de las modificaciones de las dosis de insulina que realice (22). El autocontrol debe hacerse en sangre, debido a las variaciones del umbral renal de la glucosa que ocurren en la gestación. Es necesario pesquisar periódicamente la existencia de cetonuria, en forma independiente del nivel glicémico. El control médico debe ser frecuente, con información semanal de los resultados del autocontrol. Además incluye: hemoglobina glicosilada cada dos meses, estudio de la función renal y fondo de ojo; urocultivo cada tres meses, aun en ausencia de síntomas. La determinación de fructosamina no ha demostrado ser de utilidad en la evaluación del control metabólico durante el embarazo.

Ultimamente ha variado el criterio de hospitalización; en la actualidad se recomienda hacerlo en el momento en que se diagnostica el embarazo, para su evaluación y enseñanza, frente a complicaciones y en las cercanías del parto. La hospitalización precoz y prolongada es excepcional y sólo se plantea en pacientes con daño vascular avanzado o en casos sociales.

El manejo obstétrico corresponde al de un embarazo de alto riesgo e incluye control frecuente cada dos semanas, desde el segundo trimestre. Sus objetivos son pesquisar precozmente las complicaciones, evaluar el crecimiento y bienestar fetal y determinar el momento y condiciones del parto. Se preconiza un estudio ecográfico precoz y uno o dos controles en el tercer trimestre, a fin de verificar el tamaño fetal y detectar polihidramnios y anomalías congénitas. A partir de la semana 32 se puede medir estriol plasmático o urinario seriados, que permiten conocer indirectamente el estado de la unidad fetoplacentaria. La prueba se basa en la capacidad fetal de producir dehidroepiandrosterona que el hígado fetal transforma en 16-OH-dehidroepiandrosterona sulfato, el que a su vez la placenta convierte en estriol. La curva de estriol se ha estandarizado según la edad gestacional. Un descenso superior a un 35% es señal de riesgo fetal. El desarrollo de otros métodos que evalúan el bienestar fetal ha hecho que se le considere prescindible en el estudio del embarazo (30).

En general, desde la semana 35 se inicia el monitoreo fetal con test de reposo o perfil biofísico fetal, que registra las modificaciones espontáneas de la frecuencia cardíaca del feto, en relación con sus movimientos. Las pruebas no reactivas hacen necesario realizar un test de Pose, a fin de detectar la tolerancia cardíaca a las contracciones uterinas provocadas (31). Alrededor de la semana 36 a 37 puede efectuarse una amniocentesis, con el propósito de investigar la madurez pulmonar; una relación lecitina/esfingomielina mayor de 2, indica, en general, que se ha alcanzado la madurez. Sin embargo, la presencia de trastornos respiratorios en hijos de madres diabéticas, cuyo líquido amniótico mostraba un índice superior a 2, obliga a medir otros fosfolípidos, tales como fosfatidil-inositol y fosfatidilglicerol, que pueden reflejar mejor la producción del surfactante (14).

El momento y la vía del parto es de resorte obstétrico (32). La tendencia actual es intentar llegar a una fecha lo más cercana posible al término y resolver el parto, si es factible, por vía vaginal. La experiencia demuestra que esto se logra con mayor frecuencia en las diabéticas gestacionales y en las clases A y B modificadas. En la clase C y siguientes, el deterioro de la unidad fetoplacentaria y la aparición de complicaciones obstétricas, como rotura prematura de membranas y preeclampsia, muchas

veces obligan a una interrupción de pretérmino. En estos casos también es común el parto prematuro. Los Centros de atención de diabéticas embarazadas informan un mayor número de cesáreas que el esperado, debido probablemente a sus condiciones de trabajo que, al no permitirles una vigilancia estrecha, cada vez que no existen los índices óptimos, deciden la intervención quirúrgica.

Tratamiento médico del parto

A. *Durante el trabajo de parto espontáneo o inducido,* se administra solución glucosada al 5%, con un aporte de 10 g/hora o 300 mg/kg/hora, que es el consumo de la musculatura uterina. Si la inducción es programada, se debe suspender la dosis habitual de insulina y efectuar controles de glicemia cada 1-2 horas, agregando insulina de acción rápida en bolo sea endovenoso, intramuscular o subcutáneo, según los resultados obtenidos. También puede emplearse una infusión continua de insulina a una velocidad de 0,06-0,07 U/kg/hora. Los rangos de glicemia deben mantenerse entre 80-120 mg/dl. El requerimiento insulínico puede ser bajo e incluso nulo en pacientes con buen control previo. Si el trabajo de parto se inicia espontáneamente con la dosis de insulina colocada, se administra solución glucosada al 5% a una velocidad mayor (15 g por hora), monitorizando la glicemia. Una vez resuelto el parto, se mantiene la infusión de glucosa por algunas horas.

B. *La cesárea electiva debe programarse en la mañana.* Se recomienda suspender la dosis habitual de insulina, efectuar una glicemia preoperatoria e iniciar la administración de solución glucosada al 5% tan pronto se extraiga el recién nacido; con esta medida se evita la estimulación del páncreas fetal momentos antes del parto. En las cesáreas de urgencia, con insulina ya colocada, se inicia la solución glucosada junto con la operación. La anestesia debe ser raquídea o epidural, para evitar la depresión fetal (33).

Tratamiento médico del puerperio

A. *Si el parto fue vaginal,* se indica un régimen blando, liviano, con 150 g de hidratos de carbono. Es recomendable efectuar glicemias cada 4 a 6 horas y reiniciar la terapia con 25-50% de la dosis de insulina preparto; los ajustes posteriores se efectúan de acuerdo a los controles glicémicos seriados.

B. *En casos de cesárea,* el aporte nutricional de las primeras 12-18 horas se efectúa con 2.000 ml de solución glucosada al 5%. Se agrega insulina según control de glicemia cada 4-6 horas. Al segundo día se inicia un régimen líquido con 150 g de hidratos de carbono, con ajuste progresivo de la insulina. Es frecuente la remisión de la diabetes, debido a la desaparición de los factores antiinsulínicos, la que puede persistir hasta 48 horas después del parto. Generalmente los requerimientos posteriores son iguales o inferiores a los existentes antes del embarazo.

El régimen alimentario se adecúa a las necesidades de la lactancia, la que habitualmente es normal en las mujeres diabéticas. Por esta razón, se agregan 500 calorías al aporte calculado, según actividad y estado nutricional.

El recién nacido requiere un manejo especial, el que se realiza de preferencia en una unidad de cuidados intensivos.

DIABETES GESTACIONAL (DG).
DEFINICION, FRECUENCIA E IMPORTANCIA

La diabetes gestacional se define como la diabetes o la disminución de la tolerancia a la glucosa que aparece por primera vez durante el embarazo. La gran mayoría de los casos normaliza la alteración después del parto, razón por la cual la paciente debe ser reevaluada. La clasificación modificada de White ubica en la clase A a la diabética gestacional con antecedente de igual estado en un embarazo previo, debido a que se asocia a mayor riesgo de complicaciones.

El trastorno metabólico es generalmente leve y se hace evidente entre la semana 24 y 28 de gestación, por la acentuación de los factores diabetogénicos del embarazo en una mujer con susceptibilidad genética.

Numerosos autores han comunicado una morbilidad obstétrica y morbimortalidad perinatal más elevada en la DG que en controles sanos. Nosotros analizamos el resultado de los embarazos en 60 DG, en 100 mujeres con factores de riesgo diabético y PTGO normal y en un grupo control de 60 embarazadas normales. Las DG presentaron diferencias significativas con el grupo control, respecto a mortalidad perinatal 2% vs 0%, a hipoglicemias del recién nacido 17% vs 0% y a macrosomía 29% vs 12%. El grupo con factores de riesgo diabético y PTGO normal, también presentó mayor mortalidad

perinatal y macrosomía. Las DG con buen control metabólico presentaron un 22% de niños macrosómicos y aquéllas con mal control, 53%. La incidencia de macrosomía fue más alta cuando el tratamiento comenzó tardíamente. En esta serie hubo 1 caso de anomalía congénita en el grupo DG y 1 en el grupo con riesgo (12), hechos que enfatizan la necesidad de pesquisar y tratar la DG.

Pesquisa y diagnóstico

Durante mucho tiempo se recomendó la búsqueda de diabetes gestacional en las mujeres con factores de riesgo diabético, debido a la alta prevalencia del trastorno. Algunos autores han cuestionado últimamente este enfoque y consideran necesario investigar a todas las embarazadas (34). Nosotros demostramos un 13,8% de DG en las mujeres con riesgo y 1% en el grupo sin riesgo (4).

La prueba de tolerancia a la glucosa es indispensable para confirmar la DG en todos los casos con glicemias en ayunas normales o límites. O'Sullivan y Mahan (35) establecieron los valores diagnósticos de la PTGO en embarazadas que cursaban el segundo y tercer trimestre de gestación. Estos autores aplicaron 2 desviaciones estándar a los promedios, fijaron esas cifras como las máximas normales y relacionaron los valores alterados con una alta incidencia de diabetes en años posteriores, la que alcanzó hasta un 60% a los 15 años.

La prueba se realiza después de un mínimo de tres días de régimen normal en carbohidratos, un ayuno no menor a 10 horas, con una carga de 100 g de glucosa y muestras de sangre a las 0-1-2-3 horas. Se confirma el diagnóstico de diabetes gestacional cuando 2 o más valores son iguales o superiores a los que aparecen en la Tabla 3.

En 1979, el National Diabetes Data Group recomendó mantener los criterios de O'Sullivan y Mahan para el diagnóstico de DG. Posteriormente, la OMS preconizó utilizar las mismas cifras diagnósticas empleadas en la diabetes en general, utilizando la prueba de tolerancia con 75 g de glucosa en 2 horas. Existen fundamentos para estimar que los valores post carga de la curva de O'Sullivan y Mahan son muy elevados y subdiagnostican la diabetes gestacional. Investigaciones realizadas en nuestra Unidad (11, 12), demostraron que las mujeres con factores de riesgo diabético y PTGO normal, según el criterio de O'Sullivan y Mahan, tienen cifras promedio de glicemias de la PTGO y hemoglobina

TABLA 3

DIAGNOSTICO DE LA DIABETES GESTACIONAL SEGUN CRITERIO DE O'SULLIVAN

	Plasma venoso	*Sangre total venosa*
Ayunas	105 mg/dl	90 mg/dl
1 hora	190 mg/dl	165 mg/dl
2 horas	165 mg/dl	145 mg/dl
3 horas	145 mg/dl	125 mg/dl

glicosilada significativamente mayores que aquéllas sin factores de riesgo.

No obstante, la adopción del criterio de la OMS tiene a su vez el inconveniente de que las cifras basales diagnósticas son altas en relación a las del embarazo normal, razón por la cual actualmente no existe consenso (36). Por otra parte, comunicaciones recientes (37) han llamado la atención sobre la baja capacidad de discriminar entre la normalidad y lo patológico de la PTGO con 75 g de glucosa en el embarazo. Es así como describen una respuesta secretora de insulina y péptido C anormales asociada a mayor frecuencia de macrosomía, en embarazadas cuyos valores de glicemia a las 2 horas están cercanas al límite máximo normal (118,8 a 120 mg/dl). Esto plantea la necesidad de efectuar estudios colaborativos de diagnóstico y seguimiento de estos casos, con el objeto de definir el criterio más adecuado.

Las limitaciones de costo para efectuar la PTGO a todas las embarazadas, la mala tolerancia digestiva a la glucosa en la gestación y la prolongada duración de la prueba, estimularon la búsqueda de un método de pesquisa más simple, que permitiera separar los casos sospechosos de los normales y, por lo tanto, realizar la PTGO sólo en los primeros.

Así surgió la prueba de sobrecarga con 50 g, realizada a cualquier hora del día, de preferencia postprandial y una sola glicemia tomada una hora después. Se ha demostrado que las mujeres cuya glicemia es igual o inferior a 140 mg/dl tienen PTGO normal y por el contrario, las curvas de tipo diabético aparecen sólo en aquéllas con glicemia superior a 140 mg/dl (38). Con este sistema, alrededor del 8% de las embarazadas tiene glicemias mayores de 140 mg/dl y en este grupo existe un 18% de curvas de tipo diabético. Otros autores estiman que el valor de 140 mg/dl sería muy alto y se perderían algunos casos. Preconizan utilizar niveles de 130 mg/dl, lo que aumenta el número de resultados

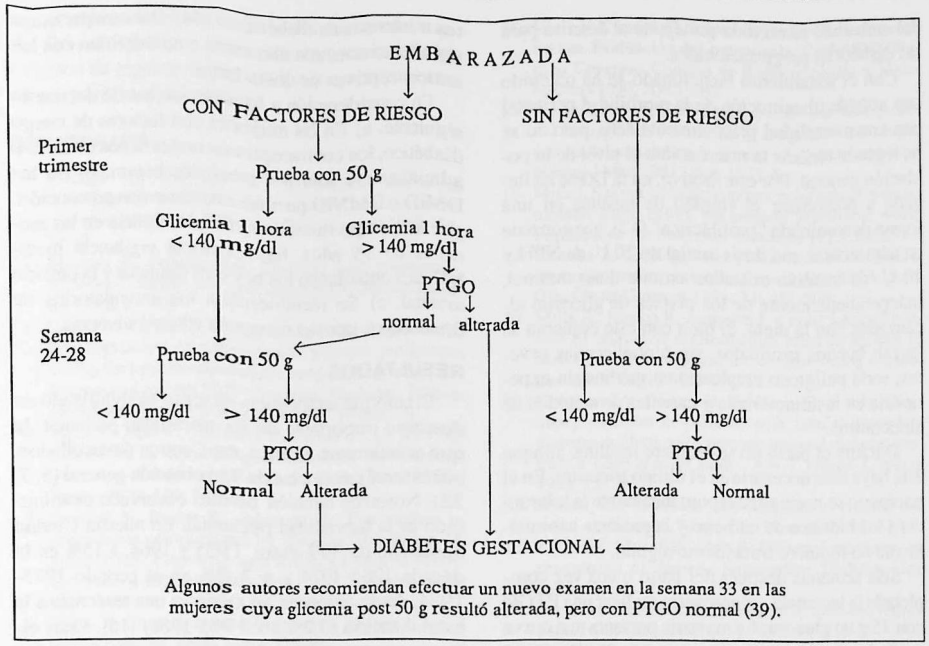


Figura 2. Esquema de detección de diabetes gestacional.

positivos y también las pruebas de tolerancia que se deben realizar (39).

El hecho de limitar el grupo de mujeres que se someten a PTGO, permite efectuar programas de pesquisa de diabetes gestacional a nivel poblacional. De acuerdo a los antecedentes acumulados, debiera efectuarse el estudio en todas las embarazadas entre la semana 24 y 28 de gestación. No obstante, en las mujeres con factores de riesgo diabético, dado el desconocimiento de la situación metabólica previa al embarazo y la estrecha correlación existente entre los valores de glicemia, la precocidad del tratamiento de la DG y la morbimortalidad perinatal, se recomienda efectuar la prueba de sobrecarga en las primeras consultas de control maternal (40). Obviamente, en los casos sin riesgo, el estudio se realiza entre las semanas 24 y 28. En la Figura 2 se presenta este esquema de detección.

Tratamiento

La diabética gestacional requiere tratamiento médico y obstétrico semejante al de la diabética pregestacional, pero con un seguimiento más flexible y menos frecuente. Los fines del tratamiento son similares y se objetivan mediante el autocontrol, especialmente postprandial. Si la compensación metabólica no es perfecta con las medidas dietéticas, se debe emplear la insulinoterapia. El esquema más utilizado por nosotros es el de pequeñas dosis de insulina de acción rápida preprandial y un refuerzo nocturno de insulina de acción intermedia, si es necesario. También existe buena experiencia con el empleo de una o dos dosis de insulina de acción intermedia (41). En una serie de 41 casos controlados en nuestra Unidad, el 34% utilizó insulina y la dosis promedio de compensación al inicio del tratamiento fue de 13 ± 8 U/día; al término del embarazo aumentó a 22 ± 13 U/día. Al expresar los valores en U/kg/día, las dosis en los mismos tiempos fueron de 0,18 ± 0,12 y 0,29 ± 0,18, respectivamente (16). Estos requerimientos son francamente más bajos que los de las diabéticas pregestacionales.

La frecuencia de los controles médicos depende de la disponibilidad de los métodos de automonitoreo. El manejo obstétrico y el criterio de término

del embarazo es en todo semejante al descrito para las diabéticas pregestacionales.

Con el tratamiento mencionado se ha obtenido una notable disminución de la morbilidad perinatal con una mortalidad prácticamente cero, pero no se ha logrado reducir la macrosomía al nivel de la población general. Por este motivo, en la DG se ha llegado a preconizar el empleo de insulina en una forma denominada "profiláctica" (42), que consiste en administrar una dosis inicial de 20 U. de NPH y 10 U. de insulina cristalina en una dosis matinal, independientemente de los niveles de glicemia alcanzados con la dieta. Si bien con este esquema se logran buenos resultados, sin hipoglicemias severas, sería peligroso emplearlo en medios sin experiencia en insulinoterapia y carentes de métodos de autocontrol.

Durante el parto no se requiere insulina, aunque ésta haya sido necesaria en el último trimestre. En el puerperio se normaliza espontáneamente la tolerancia a los hidratos de carbono y la paciente habitualmente no requiere tratamiento alguno.

Seis semanas después del parto o una vez completada la lactancia, es necesario realizar una PTGO con 75 g de glucosa. La mayoría presenta una curva normal y pasa a integrar la categoría de "Disminución Previa de la Tolerancia a la Glucosa". En un estudio de seguimiento en 1013 DG se observó a los 8 años un 29% de diabetes y a los 15 años un 60% tenía disminución de la tolerancia a la glucosa o diabetes (43). La incidencia de diabetes a largo plazo parece estar muy relacionada con el factor obesidad.

En las mujeres con factores de riesgo y PTGO normal se recomienda efectuar un control anual, con el objeto de diagnosticar oportunamente la aparición de la enfermedad.

PLANIFICACION FAMILIAR

En las diabéticas en edad fértil que requieran un método anticonceptivo, resultan más recomendables los dispositivos intrauterinos, los que deben controlarse periódicamente, por el mayor riesgo de infecciones ginecológicas. Los anticonceptivos orales tienen contraindicaciones relativas, debido a su efecto diabetogénico, a los trastornos lipídicos y a la mayor frecuencia de fenómenos tromboembólicos, hipertensión e infarto del miocardio, especialmente en mujeres mayores de 35 años y fumadoras. No se ha demostrado que estos efectos sean más frecuentes o intensos en diabéticas (44). Por otra parte, estas alteraciones son menores o no existirían con los anticonceptivos de dosis bajas.

En consideración a lo anterior, puede decirse lo siguiente: a) En las mujeres con factores de riesgo diabético, los contraceptivos orales deben evitarse o administrarse sólo por períodos breves. b) En las DMID o DMNID pueden indicarse con precaución, por un tiempo razonable, de preferencia en las menores de 35 años, bajo estricta vigilancia metabólica, controlando los niveles lipídicos y la presión arterial. c) Se recomiendan los anovulatorios de dosis bajas, por sus menores efectos adversos.

RESULTADOS

El enfoque terapéutico descrito ha significado un descenso importante de la mortalidad perinatal, la que actualmente alcanza en Centros desarrollados, cifras semejantes a las de la población general (5, 7, 22). Nosotros también hemos observado disminución de la mortalidad perinatal. En nuestra Unidad descendió de 30% entre 1955 y 1964, a 15% en la década 1965-1974 y a 3,8% en el período 1975-1984; desde entonces, se observa una tendencia a la estabilización (3,2% en 1985-1988) (16). Estas cifras son comparables a las de Centros desarrollados y muestran una tendencia a acercarse al 1,2% de mortalidad perinatal general en Chile.

En el Capítulo correspondiente se analiza el pronóstico a largo plazo del hijo de madre diabética, incluyendo la aparición de diabetes.

CONCLUSIONES

Los extraordinarios avances en el manejo de la diabetes, del control materno-fetal y de la neonatología, han permitido, gracias al trabajo en equipo, mejorar en forma significativa el pronóstico del producto de la gestación.

El embarazo planificado, bajo condiciones de normalización metabólica, ha introducido un nuevo elemento que permite disminuir la frecuencia de anomalías congénitas. Investigaciones futuras podrán identificar otros factores involucrados en el desarrollo de estas anomalías y de algunas complicaciones maternas y fetales, que continúan siendo un problema.

En el intertanto, a los profesionales de la salud nos asiste la responsabilidad de impulsar la formulación de normas de fácil y segura aplicación para la detección de DG, además de estimular el trabajo en equipo durante el manejo de la diabética embarazada. De este modo, se generalizarán los resultados exitosos de algunos Centros, los que son perfectamente posibles de alcanzar.

BIBLIOGRAFIA

1. Metzger BE, Freinkel N: Accelerated starvation in pregnancy: implications for dietary treatment obesity and gestational diabetes. Biol Neonatl 1987; 51: 78-85
2. Metzger B, Freinkel N: Diabetes and pregnancy: Metabolic changes and management. Clinical Diabetes 1990; 8: 1-10
3. Carpenter M, Carr S, Terry R. y cols: Decreased insulin suppression of endogenous glucose production during the hyperinsulinemic clamp in pregnancy. Sat Symposium to 14th IDF Congress. Diabetes. Effects on pregnancy and the neonate 1991. [Abstr. 3]
4. Mella I, López G, Durruty P, García de los Ríos M: Frecuencia de diabetes gestacional en embarazadas con riesgo diabético de Santiago, Chile. Bol Of Sanit Panam 1990; 109: 342-8
5. Freinkel N, Phelps R, Metzger B: The mother in pregnancies complicated by diabetes. En: Rifkin H, Porte D. eds: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. Theory and Practice. New York: Elsevier 1990; pp 634-50
6. White P: Classification of obstetrics diabetes. Am J Obstet Gynecol 1978; 130: 228-30
7. Pedersen J: The Pregnant Diabetic and Her New Born. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard 1977; pp 106-22
8. Hoet J: Diabetes and pregnancy. En: Krall LP. ed: World Book of Diabetes in Practice. Amsterdam-Oxford-Princeton: Excerpta Médica 1982; pp 137-40
9. Grasso S, Roversi GD: Oversized infant of diabetic mother: Its cause and prevention. J Perinat Med 1987; 15: 73-82
10. Feldman F, Rubin H, Nawabi T. y cols: Glycosilated fetal hemoglobin correlation with hyperglycemia and birth weight in infant of diabetic mother. Diabetes 1984; 33: 81-5
11. Durruty P, Mella I, García de los Ríos M: La hemoglobina glicosilada (HbA1c) en distintas condiciones del metabolismo de los hidratos de carbono en el embarazo. Rev Soc Arg Diabetes 1984; 18: 39-43
12. Mella I, López G, Carrasco E, Durruty P, García de los Ríos M: Diabetes gestacional. Experiencia Clínica. Rev Chil Obstet Ginecol 1986; 51: 592-600
13. Grenfell A, Brudenell JM, Doddridge MC, Watkins PJ: Pregnancy in diabetic women who have proteinuria. Q J Med 1986; 59: 379-86
14. Dudley DKL, Black DM: Reliability of lecithin sphingomyelin ratios in diabetic pregnancy. Obstet Gynecol 1985; 66: 521-4
15. Carlson KS, Smith BT, Post M: Insulin acts on the fibroblast to inhibit glucocorticoid stimulation of lung maturation. J Appl Physiol 1984; 57: 1577-9
16. Vives N, Camacho I, López G. y cols: Diabetes y embarazo. Evaluación del tratamiento 1985-1988. Séptimo Congreso Chileno de Endocrinología y Metabolismo 1990. Abstr 3B2
17. Miller E, Hare J, Cloherty JP. y cols: Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. N Engl J Med 1981; 304: 1331-4
18. Mills J, Baker C: Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week: implications for treatment. Diabetes 1979; 28: 292-3
19. Cousins L: Etiology and prevention of congenital anomalies among infants of overt diabetic women. Clin Obstet Gynecol 1991; 34: 481-504
20. Mills JL, Knopp R, Simpson J. y cols: Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. N Engl J Med 1988; 318: 671-6
21. Goldman JA, Dicker D, Feldberg D. y cols: Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control: a comparative study. Am J Obstet Gynecol 1986; 15: 293-7
22. Nelson RL: Diabetes and pregnancy: control can make a difference. Mayo Clin Proc 1986; 61: 825-9
23. Klein BK, Moss SE, Klein R: Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. Diabetes Care 1990; 13: 34-40
24. Jovanovic-Peterson L, Peterson Ch: Diabetic retinopathy. Clin Obstet Gynecol 1991; 34: 516-25
25. Ogburn PL, Kitzmiller JL, Hare JW. y cols: Pregnancy following renal transplantation in class T diabetes mellitus. JAMA 1986; 255 (7): 911-5
26. Morales J, Valenzuela MA: Embarazo en una paciente diabética clase T. Rev Méd Chile. En prensa.
27. Combs A, Kitzmiller J: Diabetic nephropathy and pregnancy. Clin Obstet Gyneol 1991; 34: 505-15
28. Shade DS, Santiago JV, Skyler JS, Rizza RA: Insulinoterapia intensiva. Madrid: Jarpyo 1986; pp 239-61
29. Lock DR, Bar-Eyal A, Voet H, Madar Z: Glycemic indices of various foods given to pregnant diabetic subjects. Obstet Gynecol 1988; 7: 180-3
30. Ray DA, Yearst JD, Freeman RK: The current role of daily serum estriol monitoring in the insulin-dependent diabetic women. Am Obstet Gynecol 1986; 154: 1257-63
31. Landon M, Gabbe S: Fetal surveillance in the pregnancy complicated by diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol 1991; 34: 535-43
32. Iglesias J, Veit O: Embarazo y diabetes: una conquista de la era insulínica. En: Veit O, Zavala C. eds: Actualización en Diabetes Mellitus. Series Clínicas Sociedad Médica de Santiago 1985; pp 129-49
33. Malinow AM, Ostheimer GW: Anesthesia for the high-risk parturient. Obstet Gynecol 1987; 69: 951-64
34. Lavin JP Jr: Screening of high risk and general population for gestational diabetes. Clinical application and cost analysis. Diabetes 1985; 34 [Suppl 2]: 24-7

35. O'Sullivan JB, Mahan CM: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964; 13: 278-85
36. Naylor CD: Diagnosing Gestational diabetes mellitus: Is the gold standard valid? Diabetes Care 1989; 12: 565-72
37. Nasrat HA, Sabbagh SA, Ardawi MS: New criteria for interpretation of 75 g oral glucose tolerance test in pregnancy. Metabolism 1990; 39: 51-7
38. Coustan DR, Widness J, Carpenter MW, Rotondo L: Should the fifty-gram, one hour plasma glucose screening test for gestational diabetes be administrated in the fasted or fed state? Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 1031-5
39. Benjamin F, Wilson SJ, Deutch S, Seltzer VL: Effect of advancing pregnancy on the glucose tolerance test on the 50 g oral glucose load screening test for gestational diabetes. Obstet Gynecol 1986; 68: 362-5
40. Super DM, Edelberg SC, Phillipson EH. y cols: Diagnosis of gestational diabetes in early pregnancy. Diabetes Care 1991; 14: 288-94
41. Coustan DR, Carpenter MW: Detection and treatment of gestational diabetes. Clin Obstet Gynecol 1985; 28: 507-15
42. Coustan DR, Imarah J: Prophylactic insulin treatment for gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery and birth trauma. Am J Obstet Gynecol 1984; 15: 836-42
43. O'Sullivan JB: Body weight and subsequent diabetes mellitus. JAMA 1982; 248: 949-52
44. Diamond MD: Contraception in diabetic women. Clin Obstet Gynecol 1991: 34: 565-71

33 EL RECIEN NACIDO HIJO DE MADRE DIABETICA

Dr. Gonzalo Saavedra E.

Debido a sus características, la diabetes es una enfermedad crónica que hasta hace algunos años complicaba gravemente la salud de la embarazada y amenazaba tanto la vida del feto como la del recién nacido. Existen datos de embarazos en mujeres diabéticas desde comienzos de 1800, que demuestran una elevadísima mortalidad para la madre y el recién nacido (RN).

Sólo en los últimos cuarenta años la mujer diabética ha podido abrigar la esperanza de tener un hijo vivo. En la última década, los diabetólogos, obstetras y perinatólogos han conseguido mejorar de tal manera su pronóstico, que los índices de mortalidad perinatal se asemejan a los de la población general.

Este notable progreso se ha alcanzado gracias al trabajo en equipo y al desarrollo tecnológico que permiten una evaluación preconcepcional en las diabéticas clínicas y en las madres que presentaron diabetes gestacional en embarazos anteriores, así como también al estricto seguimiento obstétrico obtenido mediante determinaciones de crecimiento fetal, maduración pulmonar, movimientos respiratorios fetales por ultrasonido y estriol seriado.

Asimismo, el control metabólico precoz y estricto logrado mediante el monitoreo glicémico de la embarazada diabética, medición de hemoglobina glicosilada y adecuado manejo nutricional, especialmente durante la organogénesis, han conseguido disminuir el riesgo de distintas patologías del RN. Particular importancia revisten las malformaciones congénitas mayores, que aún persisten y constituyen la causa de un 40% de las muertes neonatales (1).

También la neonatología ha logrado recuperar muchos recién nacidos con el empleo de ventilación mecánica, alimentación parenteral, monitoreo de las alteraciones metabólicas y un mejor diagnóstico y tratamiento de las hemorragias intraventriculares.

Al referirse al hijo de madre diabética, generalmente se piensa en un RN pletórico y macrosómico. Sin embargo, se debe tener presente que pueden existir grandes diferencias entre el hijo de una diabética gestacional y el de una diabética de larga duración. Por otra parte, cada vez es más frecuente encontrar un niño normal en ambos tipos de embarazadas diabéticas.

MORTALIDAD PERINATAL

La mortalidad perinatal incluye la muerte fetal *in utero* y la neonatal. La primera, más común en el pasado, se presenta generalmente en forma brusca en las últimas tres a seis semanas del embarazo.

La clasificación de White (2), basada en las características clínicas de la diabetes previa al embarazo, se emplea aún para medir el riesgo de mortalidad perinatal. En la Tabla 1 se observa la relación entre gravedad de la diabetes y mortalidad perinatal.

TABLA 1

SEVERIDAD DE LA DIABETES Y MORTALIDAD PERINATAL

Clase White	*Mortalidad perinatal %*
A	2
B	4 - 5
C	7 - 8
D	10
FR	18 - 20

TABLA 2

RIESGOS FETALES Y NEONATALES SEGUN LA CLASE PRONOSTICA DE WHITE.

Riesgo	*Clase A*	*B*	*C*	*D*	*E*	*F*	*R*
Aumento de peso del RN	++++	++++	+++	++	+	–	–
Muerte fetal intrauterina	+	+	++	+++	++++	++++	++++
Muerte fetal intraparto	++++	++++	++	+	+	+	+
Muerte neonatal	+	++	++	+++	++++	++++	++++



Figura 1. Facies de recién nacido hijo de madre diabética.

Además, la misma autora (2) estudió los riesgos fetales y neonatales en las distintas categorías de su clasificación (Tabla 2) y pudo demostrar que la frecuencia de macrosomía y muerte fetal intraparto es



Figura 2. Recién nacido de término e hijo de madre diabética, macrosómico.

TABLA 3
GLICEMIA MATERNA PROMEDIO Y MORTALIDAD PERINATAL

Glicemia mg/dl	*Mortalidad perinatal %*
100	4
100 - 150	16
> 150	24

mayor en los hijos de madres clases A y B, en comparación con las de clases más avanzadas.

Karlsson y Kjellmer (3) pusieron en evidencia la importancia del control de la glicemia materna al demostrar una elevación progresiva de la mortalidad perinatal en relación a las glicemias promedio del tercer trimestre del embarazo (Tabla 3).

También se ha comprobado que la presencia de cetoacidosis es un factor que eleva significativamente la mortalidad perinatal.

CUADRO CLINICO

El aspecto clásico del RN hijo de madre diabética corresponde al de un niño macrosómico, caracterizado por abundante tejido adiposo, peso y talla superiores a los valores habituales para la edad gestacional, pletórico y rubicundo, de cabeza pequeña, cara mofletuda, triángulo nasolabial fino y cuello corto (Figuras 1 y 2). Al examen físico se comprueba con frecuencia visceromegalia que compromete especialmente el hígado, riñón y bazo; las manos y pies son relativamente pequeños y el ancho de los hombros alcanza a 14 cm o más, lo que determina problemas durante el parto. Suelen presentar hiperexcitabilidad, expresada por temblor o convulsiones que se deben a hipoglicemia en las primeras horas y a hipocalcemia o hipomagnesemia durante el tercero y cuarto día. Es frecuente la taquipnea causada por hipoglicemia, hipotermia o edema cerebral secundario a hipoxia; en ocasiones, este signo constituye el comienzo del síndrome de dificultad respiratoria. Además, pueden presentar ictericia, la que se asocia muchas veces con rubicundez por policitemia. No obstante, debe recordarse que en la actualidad un alto porcentaje de los recién nacidos de madre diabética tienen un aspecto y un examen físico totalmente normal.

A continuación se revisan las patologías que afectan más a menudo a estos niños y que motivan hospitalizaciones prolongadas o son causa de muerte. En el análisis se seguirá un orden basado en la

fisiopatología más que en su severidad o frecuencia: macrosomía, hipoglicemia, trastorno respiratorio, malformaciones congénitas, hipocalcemia, fenómenos trombóticos y asfixia neonatal.

Macrosomía fetal

Diversos autores han estudiado el mecanismo de producción de la macrosomía fetal. Pedersen (4) demostró que la hiperglicemia materna determina un aumento del flujo de glucosa hacia el feto, sobreestimulando a las células beta del páncreas fetal, las que liberan insulina en forma excesiva. Se ha encontrado una correlación positiva entre niveles altos de glicemia y hemoglobina glicosilada maternas con insulinemias elevadas del cordón. Esta hiperinsulinemia fetal es la responsable del crecimiento exagerado del feto.

El mecanismo patogénico de la macrosomía parece ser muy sensible a pequeñas elevaciones de la glicemia, tal como lo demuestra Little y cols. (5) en un estudio realizado en 287 embarazadas con prueba de tolerancia a la glucosa normal en el tercer trimestre del embarazo, según el criterio de O'Sullivan. Estos autores encontraron una correlación significativa entre el peso del RN y el nivel de glicemia a las 2 horas postcarga de glucosa; en las mismas pacientes no se encontró un mayor riesgo de otras complicaciones fetales en relación a esa glicemia. Lo anterior parece demostrar que se requieren alteraciones metabólicas más pronunciadas para provocar patologías severas en el RN hijo de madre diabética.

Pedersen también postuló que la mayor concentración de aminoácidos y ácidos grasos que se encuentra en la diabetes descompensada es otro factor importante en la génesis de la macrosomía. En tal sentido, Kalkoff y Kandaraki (6) observaron una correlación directa entre la concentración plasmática de aminoácidos maternos en el tercer trimestre y el exceso de volumen fetal. También se ha comunicado el hallazgo de un tamaño cerebral menor en hijos macrosómicos de madre diabética, cuya significación no ha sido aclarada (7).

La macrosomía se asocia con traumatismos del parto, en especial distocia de hombros. Además, los niños macrosómicos tienen mayor tendencia a presentar sufrimiento fetal y coeficientes Apgar más bajos que los niños de peso normal (8).

Los hechos señalados hacen que actualmente el diagnóstico de macrosomía por seguimiento ecográfico, determine una alta frecuencia de partos por cesárea. El control metabólico adecuado y precoz logra disminuir significativamente el número de recién nacidos grandes para la edad gestacional, pero no alcanza las cifras de la población general (9); esta situación ha llevado a postular que existirían otros factores involucrados en la producción del fenómeno o que no se logra la perfecta normalización metabólica con el tratamiento.

El otro extremo, en cuanto a tamaño del feto, lo representan los niños pequeños para la edad gestacional, que en general son hijos de madres con patología vascular avanzada; la desnutrición intrauterina derivada de fallas en la circulación placentaria y uterina determina el retraso de crecimiento.

Hipoglicemia

La hipoglicemia es una complicación frecuente de estos niños y también se debe a la hiperinsulinemia fetal. Una vez seccionado el cordón umbilical luego del parto, cesa el aporte elevado de glucosa al RN y éste queda a merced de la hiperinsulinemia producida por un páncreas con hiperplasia franca de las células beta. A lo anterior, se suma la falta de aporte alimentario y una respuesta de contrarregulación generalmente insuficiente (10).

Un estudio efectuado en Finlandia (11) en hijos macrosómicos de diabéticas insulinodependientes, encontró niveles de insulina libre en el cordón umbilical cinco veces más elevada que en los controles. A los cuatro días de vida, la insulinemia en sangre periférica era tres veces mayor; no hubo diferencias en la unión de la insulina con los eritrocitos en la sangre del cordón al momento del nacimiento. Tanto los niños de madres diabéticas como los controles presentaron después del nacimiento, una disminución en la unión de la insulina a los receptores del eritrocito; sin embargo, esta disminución fue menor en los hijos de diabéticas cuando se estudió a las tres semanas de vida. El mecanismo de la disminución de la unión se debió principalmente a una reducción del número de receptores a la insulina del eritrocito y no a una menor afinidad con el receptor. Las concentraciones de insulina extremadamente elevadas, en presencia de una afinidad normal a la hormona y el menor descenso del número de receptores, explican la alta frecuencia de hipoglicemia. En el estudio señalado, ésta ocurrió en 12 de 17 niños y en ninguno de los controles.

La hipoglicemia se presenta especialmente cuando ha existido hiperglicemia en el período inmediatamente anterior al parto. La experiencia revela que esta complicación ha disminuido significativamente con el mejor control metabólico durante el embarazo y con el monitoreo glicémico en el trabajo de parto y cesárea. Por otro lado, la incorporación del neonatólogo al equipo médico ha mejorado el manejo de la hipoglicemia del RN con un enfoque preventivo; tanto es así que la hipoglicemia no aparece como causa de muerte en las últimas series publicadas. Se han descrito trastornos conductuales en los niños que han sufrido episodios de hipoglicemia severa en el período neonatal.

Síndrome de dificultad respiratoria

Este síndrome, conocido también como membrana hialina o trastorno respiratorio del RN, ha representado por mucho tiempo uno de los problemas más serios en el hijo de madre diabética y ha contribuido en forma importante a la mortalidad perinatal. Se presenta con mayor frecuencia en hijos de diabéticas con compromiso vascular y se atribuye a un déficit en la maduración pulmonar, debido probablemente también a la hiperinsulinemia fetal que bloquearía la inducción enzimática normal del cortisol sobre el surfactante pulmonar (12). Por otra parte, la prematurez contribuye a la aparición del fenómeno.

Todas las series recientes comunican un descenso importante de la severidad y frecuencia del trastorno respiratorio. Es indudable que el mejor control metabólico, el adecuado cálculo de la edad gestacional por ecografía y la monitorización de la madurez pulmonar, mediante el estudio de los fosfolípidos del pulmón fetal en el líquido amniótico, han contribuido a disminuir esta complicación. La experiencia indica que la interpretación de los valores de los fosfolípidos reviste ciertas particularidades en el embarazo de la mujer diabética. De este modo, se ha analizado la utilidad del test de Clements y la relación lecitina-esfingomielina, ya que se han observado trastornos respiratorios en casos con test de Clements positivos y relaciones lecitina-esfingomielina 2/1, que se consideran indicadores de madurez pulmonar.

Por esta razón, se preconiza la determinación de fosfatidilglicerol y fosfatidilinositol, que tienen una relación más directa con la presencia del surfactante (13).

También se ha descrito una maduración pulmonar más temprana en algunos hijos de madre diabética con daño vascular; esto se debería a una alteración del transporte placentario que evitaría la hiperglicemia e hiperaminoacidemia fetal y el hiperinsulinismo secundario. Simultáneamente, la alteración nutricional y respiratoria celular fetal presente en estos casos, determinaría un *stress* fetal importante y sostenido que provocaría, a su vez, hipersecreción de ACTH y cortisol, responsables de la maduración pulmonar adelantada.

Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas se presentan en el hijo de madre diabética con una frecuencia tres a cuatro veces mayor que en la población general. Actualmente constituyen la causa más importante de mortalidad en los países desarrollados, debido especialmente a la disminución rápida y progresiva de la mortalidad por otras causas.

Las malformaciones más comunes son las anomalías del sistema nervioso central, como la anencefalia y la regresión caudal, esta última, característica de estos niños. Entre las anomalías cardíacas existe una variedad casi patognomónica, la miocardiopatía hipertrófica que cursa con hipertrofia del tabique interventricular y puede provocar muerte súbita e insuficiencia cardíaca; sin embargo, es generalmente reversible y no deja secuelas posteriores. Llama la atención que un trabajo reciente (14) informa que el buen control metabólico durante el embarazo, no es capaz de prevenir el desarrollo de esta malformación. Las anormalidades óseas y digestivas también son frecuentes y pueden comprometer cualquier segmento en distinto grado y severidad.

Existen numerosas evidencias clínicas y experimentales que permiten relacionar las anomalías congénitas con la hiperglicemia materna, especialmente en el período de la organogénesis. Aún se desconoce el mecanismo por el cual actuaría la hiperglicemia, pero es posible que la alteración del medio de cultivo de las células fetales provocado por la hiperglicemia, determine trastornos del desarrollo y multiplicación celular. Además, se ha responsabilizado a los cuerpos cetónicos, debido a algunos estudios experimentales y comunicaciones clínicas que demuestran mayor frecuencia de anomalías congénitas en hijos de madres diabéticas con descompensación severa y presencia de niveles elevados de cuerpos cetónicos durante el embarazo. Si bien los conocimientos actuales no permiten atribuir a las hipoglicemias maternas severas un papel de importancia en la génesis de las anomalías congénitas, ello es teóricamente posible ya que existen fundamentos experimentales en animales.

Todos los estudios publicados coinciden en concluir que las malformaciones congénitas mayores y menores disminuyen con el adecuado control metabólico durante el embarazo, medido a través de los niveles promedio de glicemia y hemoglobina glicosilada. En los últimos años, se ha preconizado el tratamiento intensificado preconcepcional y la programación del embarazo en la mujer diabética, con el fin de que las primeras etapas de la embriogénesis ocurran en un medio euglicémico. Con este sistema, los resultados han sido alentadores y algunos autores han informado ausencia o significativa disminución de malformaciones (15, 16). No obstante, un estudio realizado en Estados Unidos (17), cuestiona el papel del manejo metabólico en la prevención de las anomalías, al comparar su frecuencia en los hijos de dos grupos de diabéticas insulinodependientes; el primero se sometió a control metabólico precoz antes del día 21 de gestación, que comprende parte del período de la organogénesis; en el segundo, el tratamiento estricto comenzó tardíamente. Se concluye que si bien el control metabólico precoz disminuyó significativamente la frecuencia de anomalías, no se alcanzó el nivel que presentaron las mujeres sanas. Los resultados de esta investigación, cuyo valor es innegable debido al elevado número de mujeres estudiadas y al riguroso diseño experimental, indujeron a los autores a postular que necesariamente existen otros factores involucrados en la génesis de las anomalías congénitas. Sin embargo, cabe la duda de la estrictez de los criterios utilizados para evaluar el control metabólico y si realmente se alcanzó el nivel euglicémico de las embarazadas sanas. Además, es posible que iniciar un tratamiento intensificado antes de la semana 21 de la gestación sea realmente tardío, dado que la organogénesis se completa en la semana 12.

Recientemente, un estudio prospectivo sueco (18), que incluyó al 80% de todos los embarazos de mujeres insulinodependientes ocurridos en Suecia entre los años 1982 y 1985, reveló una asociación significativa entre los niveles de hemoglobina glicosilada A1c superiores a 10,1% con abortos espontáneos y malformaciones congénitas.

Por lo anotado, la única conducta recomendable en la actualidad es la educación dirigida a la programación de la gestación en las mujeres diabéticas en edad fértil, de modo que ésta ocurra en condiciones metabólicas lo más cercanas posibles a las fisiológicas. De aquí ha nacido en los países avanzados el concepto de clínica diabetológica preembarazo, que cumple los objetivos señalados. De lo contrario, se debe comenzar el tratamiento intensificado de la diabetes lo más precozmente posible.

Hipocalcemia

La hipocalcemia también se presenta con mayor frecuencia en el hijo de madre diabética; aparece, como se señaló, al segundo o tercer día de vida y su etiología no está claramente establecida. Se la ha relacionado con un hiperparatiroidismo materno transitorio y con niveles bajos de hormona paratiroidea fetal, fenómeno que ha sido denominado hipoparatiroidismo funcional.

Poliglobulia y fenómenos trombóticos

La poliglobulia es una complicación frecuente; su mecanismo de producción parece ser la hipoxia derivada de la hiperglicemia. Además de la sobrecarga cardíaca que provoca, es un factor coadyuvante de los fenómenos trombóticos intravasculares que pueden revestir un pronóstico sombrío para el RN. Entre estos últimos destaca la trombosis de la vena renal, en cuya génesis interviene, además de la poliglobulia, un aumento de la agregación plaquetaria, que se debería a una menor síntesis de prostaciclina (prostaglandina F1a) por la pared arterial. Diversos estudios (19, 20) demuestran una correlación negativa de la concentración de prostaciclina con los niveles de péptido C plasmático del RN y hemoglobina glicosilada materna y una correlación positiva con la concentración plasmática de glucagón en el niño.

Hiperbilirrubinemia

La hiperbilirrubinemia que se encuentra con frecuencia en estos recién nacidos se relaciona con la prematuridad que se acompaña de inmadurez enzimática hepática y con la poliglobulia, que determina una mayor oferta de bilirrubina. Un grupo de pediatras de Pennsilvania (21) calculó que la diabetes materna aumentaba 4,9 veces el riesgo de hiperbilirrubinemia del RN.

Asfixia perinatal o sufrimiento fetal

La asfixia perinatal, entendida como la presencia de sufrimiento fetal durante el parto, con desaceleración cardíaca tardía o bradicardia fetal persistente, continúa siendo una complicación frecuente que afecta, según diversos autores, entre el 25 y 28% de los hijos de madre diabética (22). La aparición de la asfixia se ha relacionado con los siguientes hechos: desarrollo de nefropatía durante el embarazo, glicemias preparto mayores de 150 mg/dl, parto prematuro y premadurez.

TRATAMIENTO

Se debe examinar cuidadosamente al niño después del parto y determinar su edad gestacional según la amenorrea, la ecografía y el examen físico. Es fundamental descartar la presencia de malformaciones congénitas.

El nivel de complejidad de la atención que se realiza depende del grado de madurez y del estado general del RN. Se debe pesquisar hipoglicemia, cuyo diagnóstico se hace con niveles inferiores a 40 mg/dl. Se recomienda realizar un mínimo de dos controles glicémicos en las primeras seis horas de vida y para ello resulta útil emplear cintas reactivas.

En estos pacientes es de regla la alimentación precoz y el monitoreo de la glicemia cada dos horas, hasta que se evidencia una estabilidad metabólica. Si los valores obtenidos están en el rango de 25 a 40 mg/dl, se deberá indicar solución glucosada al 10%, 10 a 15 ml por vía oral, seguida de alimentación láctea. Si la glicemia es inferior a 25 mg/dl se administra solución glucosada al 10% endovenosa, a razón de 6 a 8 mg/kg/min, con flujo regulado. En estos casos es necesario realizar monitoreo glicémico, al inicio, cada 30 minutos y luego cada 1-2 horas, hasta que la glicemia se estabilice sobre 50 mg/dl. Una vez iniciada la alimentación oral, se recomienda mantener la administración de glucosa parenteral a un ritmo de 1-2 mg/kg/min durante las primeras seis horas.

En caso de persistir la hipoglicemia más allá del cuarto día, deben plantearse otras alternativas terapéuticas. Si se considera que existe glicógeno hepático y reservas movilizables, se puede recurrir al empleo de glucagón en dosis de 250 µg/kg intramuscular, seguido de infusión de glucosa endovenosa. El uso de glucocorticoides, tanto por vía oral como parenteral, es controvertido y se reserva sólo para hipoglicemias persistentes o refractarias. Se puede usar hidrocortisona, 5 a 10 mg/kg, o prednisona, 0,5 a 1 mg/kg/día, cada 12 h, o bien, diazoxide en dosis de 10 a 25 mg/kg/día por vía oral (23).

El tratamiento de la hipocalcemia sintomática, que ocurre en general con valores séricos de calcio inferiores a 6,5 mg/dl, se realiza con solución de gluconato de calcio al 10%, en dosis de 3 ml/kg, la que se repite hasta que desaparezcan los signos. Si éstos persisten, se debe sospechar un déficit de magnesio, cuyo valor normal es superior a 1,5 mg/dl.

La poliglobulia determina el grado de hiperviscosidad sanguínea. Cuando el hematocrito es superior al 65-70%, el aumento de la viscosidad es casi lineal y de alto riesgo. Los síntomas más comunes incluyen rubicundez, aspecto pletórico, cianosis con taquicardia y temblores; estos últimos pueden confundirse con hipoglicemia o hipocalcemia. Si el hematocrito es mayor a 65%, se debe reemplazar un volumen determinado de sangre por otro similar de plasma.

A fin de evitar la hiperbilirrubinemia, generalmente se realiza fototerapia preventiva en el cuidado postnatal de estos pacientes.

PRONOSTICO Y SEGUIMIENTO

Como se ha señalado, el enfoque multiprofesional del seguimiento de la embarazada diabética, unido al control metabólico estricto, muchas veces preconcepcional, ha determinado una franca disminución de la morbilidad y mortalidad del RN. Este fenómeno también se ha observado en Chile; así, en la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios (24) se ha encontrado una mortalidad perinatal de 3,2% en el período comprendido entre 1985 y 1988, cifra semejante a las de series internacionales (25, 26). La serie nacional también muestra un claro descenso de la frecuencia y severidad del trastorno respiratorio. La macrosomía se presentó en un 30% de los niños, sin diferencias entre diabetes pregestacional y gestacional. Muchas complicaciones, tales como la hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, prematuridad y malformaciones congénitas se observaron con frecuencia estadísticamente mayor entre los hijos de diabéticas pregestacionales. Otras patologías, como el trastorno respiratorio y el sufrimiento fetal o asfixia neonatal, mostraron una tendencia similar, pero no significativa.

Con respecto a las anomalías congénitas en particular, vale la pena destacar que fue la única complicación que mantuvo su frecuencia. En el grupo de 22 mujeres pregestacionales se observó un 9,1% de anomalías congénitas mayores (2 casos): una cardiopatía congénita con transposición de grandes vasos y una miocardiopatía hipertrófica transitoria. Las malformaciones mayores no se observaron en las gestacionales, como lo comunica la literatura. En suma, los hijos de madre diabética pregestacional y gestacional continúan siendo recién nacidos de alto riesgo y la frecuencia y severidad de las complicaciones es mayor en los hijos de las pregestacionales.

Las cifras de mortalidad perinatal pueden inducir al error de que el problema del embarazo en la mujer diabética estaría prácticamente resuelto, si se compara con las cifras de la población general. Sin embargo, la existencia de anomalías congénitas en estos niños, implica un elevado riesgo de muerte en los primeros años de vida. En nuestra serie, el niño con transposición de grandes vasos falleció a los seis meses de edad, pese a la intervención quirúrgica.

Además, si bien constituye un éxito obtener un RN vivo sin patologías en el período perinatal, sólo el seguimiento a largo plazo de los niños permite apreciar el efectivo resultado del tratamiento.

Diversos autores se han preocupado del pronóstico de estos pacientes en estudios de seguimiento; para ello, han medido el desarrollo pondoestatural y psicosocial y la eventual aparición de obesidad y diabetes. De este modo, White (2), Pedersen (4), Farquhar (23) y Bibergail (27) han demostrado que los hijos de madre diabética tienen un desarrollo pondoestatural mayor que sujetos normales comparables y una edad ósea superior a la cronológica.

Estudios de grandes series han demostrado mayor frecuencia de obesidad en los hijos macrosómicos de madres diabéticas. En los indios Pima (28) también se confirmó una significativa mayor prevalencia de obesidad entre los hijos de diabéticas y de mujeres que más tarde desarrollaron la enfermedad. No obstante, un grupo de investigadores suecos (29) no encontró mayor frecuencia de obesidad en el seguimiento de hijos de diabéticas insulinodependientes, como tampoco el déficit de crecimiento que había sido descrito por otros autores.

Un tema que preocupa de manera especial a la embarazada diabética y su familia es el riesgo de que su descendencia desarrolle la enfermedad. Es indudable que la forma en que el factor hereditario se manifiesta, se relaciona con el tipo de diabetes que sufre la madre. Dichas formas de la enfermedad presentan factores genéticos muy distintos, los que fueron analizados en profundidad en el Capítulo correspondiente. La mayoría de los datos disponibles no revelan diferencias significativas en cuanto a la intensidad de expresión de la herencia, si la diabetes está presente durante el embarazo o si ésta aparece en el curso de la vida. Sin embargo, algunos estudios experimentales y epidemiológicos ponen en evidencia que la alteración metabólica del embarazo podría determinar alguna falla en el desarrollo de la célula beta fetal y hacer más probable el futuro desarrollo de diabetes en el producto de la gestación (28).

La literatura abunda en cifras muy variables y extremas. White (2) encontró un 9% de diabetes clínica y un 14% de disminución de la tolerancia a la glucosa a los 20 años de seguimiento. Atehbens (30) informa un 1,5% de diabetes a los 5 años de edad en hijos de mujeres insulinodependientes. Otros autores han demostrado un alto porcentaje de alteraciones leves de la tolerancia a la glucosa. La investigación sueca mencionada (29) que estudió hijos de diabéticas gestacionales e insulinodependientes, con cortes a los 5 y 11 años de edad, mostró que a los 5 años todos los niños, incluso los HLA B15, tenían PTG endovenosa, metabolismo de la glucosa y fase rápida de secreción de insulina normales. En el segundo corte había dos hijos de insulinodependientes que tenían el mismo tipo de enfermedad. Estos resultados dan una prevalencia de 3%, es decir, el doble de la observada en Suecia en niños de 0 a 14 años. Investigaciones más recientes encuentran que el factor hereditario tendría relación con el sexo en la diabetes insulinodependiente, ya que si ese tipo de diabetes la presenta el padre, existe un 8% de probabilidades que su hijo la desarrolle; en el caso de la madre, el riesgo es sólo de un 1,5%.

Los estudios en indios Pima (28) muestran que los hijos de diabéticas no insulinodependientes tienen una prevalencia de diabetes significativamente mayor que hijos de mujeres sanas, la que alcanza a un 46,6% vs 1,4% entre los 20 y 24 años de edad. Esta prevalencia también fue mayor en los

hijos de mujeres Pima que en el embarazo tenían tolerancia normal a la glucosa, pero que más tarde desarrollaron diabetes; sin embargo, esta frecuencia era francamente menor que la de los hijos de diabéticas (7,9% vs 46,6%). Estas diferencias enfatizan una vez más la importancia del ambiente metabólico en que se produce el desarrollo fetal.

Podemos concluir, entonces, que existe suficiente evidencia para preconizar el desarrollo de programas de detección, control y tratamiento de la diabética embarazada y de la diabética gestacional (31). Un enfoque multiprofesional adaptado a la realidad del medio permitiría obtener un producto cada vez más sano y con perspectivas comparables a los hijos de madres no diabéticas. No obstante, aún persisten problemas cuya solución total no se ha alcanzado, como las anomalías congénitas, pero en los cuales el manejo preconcepcional ha demostrado determinar una importante disminución de su incidencia.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller E, Hare JW, Cloherty JP. y cols: Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. N Engl J Med 1981; 304: 1331-4
2. White P, Duckers J: The management of pregnancy complicating diabetes and children of diabetic mothers. Med Clin North Am 1973; 37: 1481
3. Karlsson KG, Kjellmer I: The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level. Am J Obstet Gynecol 1972; 112: 213-8
4. Pedersen J, Molsted-Pedersen L, Andersen B: Assessors of fetal perinatal mortality in diabetes pregnancy. Diabetes 1974; 23: 302-5
5. Little RR, McKenzie EM, Shyken JM. y cols: Lack of relationship between glucose tolerance and complications of pregnancy in non diabetic women. Diabetes Care 1990; 13: 483-7
6. Kalkhoff R, Kandaraki E. y cols: Relationship between neonatal birth weight and maternal plasma aminoacid profiles in lean and obese non diabetic women and in type I diabetic pregnant women. Metabolism 1988; 37: 234-9
7. Gruenwald P: Growth of the human fetus. Am Obstet Gynecol 1986; 94: 1120-32
8. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ: Macrosomia maternal characteristics and infant complications. Obstet Gynecol 1985; 66: 158-61
9. Mella I, López G, Carrasco E. y cols: Diabetes gestacional: Una experiencia clínica. Rev Chil Ginecol Obstet 1987; 51: 592-600
10. Artal R, Dovq N, Wu P, Sperling MA: Circulating catecholamines and glucagon in infants of strictly controlled diabetic mothers. Biol Neonatl 1988; 53: 121-5
11. Lautala P, Puukka R, Knip M. y cols: Postnatal decrease in insulin binding to erythrocytes in infants of diabetic mothers. J Clin Endocrinol Metabol 1988; 66: 696-701
12. Carlson KS, Smith BT: Insulin acts on the fibroblast to inhibit glucocorticoid stimulation of lung maturation. J Appl Physiol 1984; 57: 1577-9
13. Dudley DK, Black DM: Reliability of lecithin sphingomyelin ratios in diabetic pregnancy. Obstet Gynecol 1985; 66: 521-4
14. Weber HS, Copel JA, Reece EA. y cols: Cardiac growth in fetuses of diabetic mothers with good metabolic control. J Pediatr 1991; 118: 103-7
15. Goldman J, Dicker D, Feldberg D. y cols: Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control: a comparative study. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 293-7
16. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF: Can pregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? Br Med J 1990; 301: 1070-4
17. Mills JL, Knopp RH: Lack of relation of increase malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control, during organogenesis. N Engl J Med 1988; 318: 671-6
18. Hanson V, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1c in early Type I (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformations in Sweden. Diabetologia 1990; 33: 1004
19. Kaapa P, Knip M, Viinikka L. y cols: Plasma six-keto-prostaglandin F1a and endocrine pancreatic function in the newborn infant of diabetic mother. Biol Neonatl 1985; 48: 65-9
20. Stuart M, Sunderji S, Walenga R, Setty BNY: Abnormalities in vascular arachidonic acid metabolism in the infant of the diabetic mother. Br Med J 1985; 290: 1700-2
21. Maisels J, Gifford K, Antle Ch, Leib G: Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. Pediatrics 1988; 81: 501-11
22. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi T. y cols: Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. Pediatrics 1988; 113: 345-53
23. Farquhar JW: The care of the infant of the diabetic mother (IDDM). En: Sussman KE, Metz RJS. eds: Diabetes Mellitus. 4th ed. New York: American Diabetes Association 1975; pp 147-57
24. Vives N, Camacho I, López G. y cols: Diabetes y embarazo. Evaluación del tratamiento 1985-1988. Resúmenes de Trabajos VII Jornadas de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios 1990; pp 45-8
25. Olofsson P, Sjöberg N-O, Solum T, Svennigsen N: Changing panorama of perinatal and infant mortality in diabetic pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1984; 63: 467-72

26. Nelson RL: Diabetes and pregnancy: control can make a difference. Mayo Clin Proc 1986; 61: 825-9
27. Bibergail H, Godel E. y cols: Diabetes and Pregnancy. Early and Late Prognosis of Children of Diabetic Mothers. New York: Academic Press Inc 1975; pp 427-9
28. Pettitt DJ: The long-range impact of diabetes during pregnancy: The Pima Indians experience. IDF Bull 1986; 31: 70-1
29. Persson JG, Moller E. Follow-up of children of insulin-dependent (Type I) and gestational diabetic mothers. Growth pattern, glucose tolerance, insulin response and HLA types. Acta Paediatr Scand 1984; 73: 778-84
30. Atehbens JA, Baber GL, Kitchell M: Outcome at ages 1, 3 and 5 years of children born to diabetic women. Am J Obstet Gynecol 1977; 127: 408-12
31. Rosenn, Miodovnik M, Mimouni F. y cols: Patient experience in a diabetic program project improves subsequent pregnancy outcome. Obstet Gynecol 1991; 77: 87-91

FACTORES PSICOLOGICOS Y PSICOSOCIALES DEL DIABETICO 34

Dr. Néstor A. Serantes

INTRODUCCION

El estudio de la diabetes debe encararse integralmente con un triple enfoque: somático, psicológico y social. El carácter permanente de la afección y la influencia que tiene la sintomatología y el tratamiento sobre el comportamiento del enfermo, obligan a tener en cuenta "cómo piensa, cómo siente y cómo actúa" el diabético respecto a su enfermedad y al medio que lo rodea.

Los aspectos psicológicos y psicosociales deberán diferenciarse según se trate de un diabético insulinodependiente, especialmente si es diabético juvenil, o de un diabético no insulinodependiente, sobre todo cuando ha pasado la cincuentena. En estos últimos, estadísticamente los más numerosos, la diabetes repercute psicológicamente en forma semejante a cualquier otra enfermedad crónica de la madurez y la vejez.

Hay un grupo que presenta características particulares, independientemente de la edad. Son los diabéticos hipercríticos (1): embarazadas, adolescentes, aquéllos con retinopatía o nefropatía severa, los que tienen impotencia sexual acentuada y los afectados por trastornos de los miembros inferiores. Estos casos presentan matices tan especiales que conviene considerarlos detenidamente.

Este capítulo está escrito por un médico diabetólogo clínico, no por un psiquiatra ni por un psicólogo. Este hecho permite plantear vivencias experimentadas en el continuo trato con el enfermo y explicarlo en un lenguaje semejante al de otros diabetólogos, ajustándose siempre al criterio de la verdad y utilizando al máximo la información bibliográfica. Queda la difícil tarea de analizar la muy valiosa obra de investigación realizada en las últimas décadas. Casi toda ella de origen norteamericano, inglés o escandinavo, está orientada en la línea conductista. Se pueden así deducir conclusiones estadísticas de un gran valor. No obstante, siguen vigentes interpretaciones de la observación diaria, útiles para aplicar, por analogía, ante un caso concreto con el que se enfrentan muchos de los médicos que tratan estos pacientes.

PROBLEMAS PREVIOS A CONSIDERAR

Se encararán cuatro problemas previos: 1) ¿Hay una personalidad diabética? 2) ¿La diabetes puede determinar una disminución de la capacidad intelectual? 3) ¿Un shock emocional puede ser un factor etiológico de la diabetes? 4) ¿Cómo actúa el *stress* psicológico en la evolución metabólica de la enfermedad?

1. *¿Hay una personalidad diabética?*

Este tema ha sido debatido con proposiciones contrapuestas. Algunos autores, como Stein y Charles (2), describen una personalidad especial, aún antes de contraer la diabetes. La deducen del estudio de sólo ocho niños. Koski (3) investiga treinta niños diabéticos bien controlados, treinta con diabetes descompensada y treinta controles no diabéticos. Encuentra algo tan genérico e impreciso como una personalidad poco integrada, menos imaginativa y menos sensitiva. Sullivan (4), señala una mayor tendencia a la depresión entre los adolescentes diabéticos que en los no diabéticos. En general, hay acuerdo en que estos elementos son insuficientes para configurar una "personalidad diabética". Se debe hablar, mejor, de un "comportamiento" del diabético frente a distintas agresiones provocadas por la enfermedad, el tratamiento y el medio social que lo rodea. Corroborando esta idea, Sterky (5) describe mayores alteraciones en las madres de hijos diabéticos. Olatawara (6) no encuentra diferencias de personalidad entre cincuenta niños diabéticos y sus controles. Hoy existe acuerdo en que, partiendo de un modo de ser particular de cada paciente, hay una reacción psicológica frente a la enfermedad, que es variable según la fisonomía de cada uno y la intensidad con que hayan influido su familia, su médico y otras circunstancias de su entorno.

2. *Capacidad intelectual del diabético*

La diabetes no determina disminución de la capacidad intelectual. En un estudio antropológico que realizamos con Kremer (7) en cincuenta diabéticos juveniles, la escolaridad era paralela a la de los no diabéticos. La historia muestra una brillante pléyade de hombres de ciencia, artistas y gobernantes, diabéticos. Sólo un trabajo aislado señala que los niños con diabetes iniciada antes de los 5 años de edad, tienen un menor cuociente intelectual. Perlmuter (8) refiere que los diabéticos no insulinodependientes de cincuenta y cinco a setenta y cuatro años de edad, que presentan una macroangiopatía más frecuente y precoz, tienen una función cognoscitiva disminuida con respecto a los no diabéticos de la misma edad. Más aún, Reaven y cols. (9) informan que la menor capacidad intelectual de los diabéticos senescentes guarda relación con el grado de control metabólico mantenido a largo plazo y que los sujetos bien compensados no difieren de los ancianos no diabéticos. Nuestra experiencia nos permite afirmar que existen múltiples excepciones a estas aseveraciones.

3. *La emoción como factor etiológico de la diabetes*

En el pasado se menciona frecuentemente que algunas diabetes, que muchas veces eran simples glucosurias, eran provocadas por *shocks* emocionales. Willis en 1679 afirmaba que la "tristeza prolongada" era un factor causal de la diabetes. Naunyn en el siglo pasado relataba un caso de diabetes debido a un bombardeo. Cannon (10), en 1911, atribuía la glucosuria emocional a la acción del *stress* sobre la secreción de adrenalina, con su consiguiente hiperglicemia. En 1935 Dunbar (11), habla de una diabetes psicogénica. Sin embargo, no hay estudios rigurosos que puedan confirmar la etiología emocional de la diabetes.

4. *Stress psíquico y su repercusión metabólica en la diabetes*

El hecho observado que una "experiencia emocional", como acertadamente denomina Vargas (12) a la suma de sentimientos y emoción, determina una alteración de la glicemia en los diabéticos, ha sido objeto de numerosas investigaciones con resultados discordantes. Hinkle y Wolf (13), afirman que los "cambios de vida" tienden a ocurrir junto con una inestabilidad metabólica.

Es conocida la circunstancia de que el *stress*, incluso el psicológico, pone en marcha un doble eje: el simpático adrenal, cuya resultante es el aumento de la adrenalina y noradrenalina, y el sistema neurohipófisis-suprarrenal con liberación de cortisol. Simultáneamente hay un aumento de la somatotrofina y del glucagón. Todas estas hormonas contrainsulares hacen que el sistema altere su funcionamiento, con repercusión diferente en la glicemia. Hay predominio de secreción de una u otra hormona, con intensidad variable. Vargas (12) diferencia entre el *stress* con intensa repercusión dolorosa, en que hay un aumento de catecolaminas y de cortisol, de aquél con sintomatología más atenuada en que aumenta la adrenalina y noradrenalina, sin modificarse las cifras de cortisol.

La bibliografía es contradictoria. Schless (14) y Mac Gilibray (15) mencionan cetoacidosis provocadas por *stress* emocionales. Hinkle y Wolf (13) describen una disminución de la glicemia con aumento de ácidos grasos libres en diabéticos con *stress* psicológico. Por el contrario, Baker y cols. (16) creen que la hiperglicemia puede aparecer después de situaciones muy stressantes.

En un interesante estudio de Kemmer (17), se sometió a nueve diabéticos insulinodependientes compensados, nueve descompensados y nueve controles, a dos situaciones stressantes agudas: restar sucesivamente el número 7, a partir de 4.500 hasta llegar a cero sin equivocarse, reiniciando la operación en caso de error, y presentarse ante un auditorio de TV y referir su vida, después de una preparación de diez minutos. Aumenta el número de pulsaciones, el cortisol y las catecolaminas. Paradojalmente, obtienen un descenso de la glicemia. Al discutir las conclusiones, los autores consideran que el aumento de las hormonas contrainsulares no es lo suficientemente alto en casos de *stress* agudo de laboratorio y es difícil extrapolarlo a las situaciones stressantes de la vida real. Como conclusión, es posible afirmar que los factores psicológicos pueden influenciar el nivel de la glicemia. Desgraciadamente, cómo precisar esta impresión y cuáles son sus mecanismos, queda aún por demostrar.

ACTITUD INICIAL

Es necesario analizar el descubrimiento de la diabetes en un paciente no insulinodependiente. En el 90% de estos casos, la enfermedad aparece en forma solapada, a veces es descubierta con motivo de un examen de rutina o un preoperatorio. La falta

de dramaticidad hace que no se diferencie de la actitud inicial frente a cualquier otra de las enfermedades crónicas que se inician en la madurez o en la senescencia. Por el contrario, la diabetes insulinodependiente aparece en forma brusca o rápida con gran sintomatología, que al facilitar el diagnóstico, hace que el paciente se enfrente desde un principio con una enfermedad de carácter permanente y con un tratamiento altamente agresivo. Hay dos actitudes iniciales que se captan en el diabético juvenil: la primera, de anonadamiento; la segunda, de intento de evasión. En la primera el paciente entra en un período de depresión, a veces intenso, al disponer de una vaga información de la relación entre diabetes y ceguera o amputaciones, y ver acortada su expectativa de vida.

Desde hace mucho tiempo (18) hemos afirmado y hoy lo vemos confirmado por Jacobson (19), que al diabético inicial hay que limitarse a tratarlo como un enfermo agudo, con indicaciones diagnósticas y terapéuticas completas, postergando toda explicación. El contacto diario personal o telefónico establece una relación de confianza con el enfermo y, a diferencia de lo que ocurrirá posteriormente, los comentarios deberán limitarse a la sintomatología, al automonitoreo y a las indicaciones precisas de dieta e insulina. Inicialmente, el diabético debe ver en el médico a una persona exigente al máximo, pero a quien puede recurrir en cualquier momento.

Hay una segunda actitud, difícil de manejar por el médico. Es la del enfermo que, a pesar de la evidencia, no acepta la enfermedad y se rehuye a obedecer las directivas precisas que ésta impone. A veces la desobediencia determina que el enfermo sea internado en cetoacidosis. Es un caso muy difícil de manejar y pone a prueba la elasticidad mental y la paciencia del médico.

Desde el principio es necesario que el médico informe al paciente y a los familiares sobre la remisión temporal que ocurre frecuentemente al comienzo de la afección. Este período de "luna de miel", en que se puede llegar a suprimir la insulina, hace concebir una esperanza de curación que no debe ser alentada y obliga a estar a la expectativa de la reaparición de la hiperglicemia.

El diálogo con los padres es muy importante para el diabetólogo. La búsqueda de un "culpable" es frecuente. Las autoacusaciones y las acusaciones entre los cónyuges son comunes. En este caso y haciendo una excepción a la falta de una explicación inicial, es necesario informar a los familiares del carácter tan peculiar que tiene la etiología de la diabetes insulinodependiente y la herencia distinta del diabético Tipo I y la del Tipo II.

EVOLUCION ULTERIOR

Ya en 1956, Peck y Peck (20) describían un paciente con 50 episodios de acidosis diabética, entre los doce y los veinte años. Lo consideraron un síndrome de comportamiento y lo denominaron coma diabético tautológico. Cohen y cols. (21) en 1900, encontraron que once pacientes que tenían repetidas acidosis, estaban fundamentalmente influidos por factores emocionales. Stearns (22) notó en estos casos una tendencia autodestructiva consciente o inconsciente. La afirmación de que aquéllos cuya diabetes se inicia en las dos primeras décadas de la vida desarrollan con frecuencia inestabilidad emocional, tendencias neuróticas y desajustes con el ambiente, ha sido apoyada por numerosas publicaciones. En la década del ochenta aparecieron trabajos que atenúan esta impresión pesimista.

Los más interesantes son los realizados en la Clínica Joslin de Boston y en Pittsburgh, donde existe un centro de diabetes infantojuvenil de alta jerarquía científica y muy buena calidad asistencial. Los pacientes que se atienden allí son generalmente de escala social mediana o alta, permanecen internados con otros diabéticos, lo que atenúa su sensación de ser casos únicos y reciben una esmerada educación diabetológica. En el trabajo de Kovacs (23) se ha estudiado estos enfermos en forma longitudinal.

Esta autora estudia la reacción psicosocial de 74 niños diabéticos con enfermedad de reciente aparición, a los que siguen durante intervalos prefijados con estudio simultáneo de sus familias. Utiliza una batería de *tests* para medir acontecimientos vitales, presencia de depresión y trastornos emocionales. Señala dos modos de reacción; el primero, que abarca el 64% de los niños, se caracteriza por moderada tristeza, ansiedad, sentimientos de falta de amistad y segregación social. Estos síntomas fueron desapareciendo a los pocos meses en el 93% de los casos. La segunda forma de reacción fue la aparición de desórdenes psiquiátricos, el más destacado de los cuales fue la depresión. No se observó relación con factores paternos, aunque las personalidades psicóticas de los niños se veían con más frecuencia en hogares con bajo nivel socioeconómico o con problemas familiares. Los *tests* de depresión y autoestima tendieron a mejorar con la evolución de la enfermedad.

Jacobson (24) comparó en Boston, en la Joslin Clinic, a 64 diabéticos juveniles con 64 pacientes afectados de enfermedades agudas, y no encuentra características psicosociales que los diferencien estadísticamente. Es un estudio longitudinal de 4 años de duración. Evaluaron autoestima, cómo el sujeto percibe su enfermedad y cómo controla su propia vida. Los resultados parecen indicar que la diabetes en la adolescencia no implica problemas psicológicos. Los efectos más sutiles podrían incluir un temor al futuro o a un retraso del desarrollo del yo. El mismo autor insiste en que la investigación se ha hecho en un centro de características muy especiales, que es difícil generalizar y que sólo dos de los enfermos pertenecían a una clase social baja. Wilson (25) realizó un estudio en 184 diabéticos juveniles y 184 diabéticos no insulinodependientes. Relaciona el desajuste y la descompensación metabólica con el *stress*, la ansiedad y el grado de apoyo social.

La bibliografía nos da una información incompleta. Los estudios mediante *tests* son muy útiles para reflejar el comportamiento promedio del grupo investigado, pero son de escasa utilidad en la descripción del enfermo que, aunque posiblemente minoritario, hay que atender en la clínica. Si bien es cierto que una atención bien encarada desde el principio, con el agregado de una buena asistencia psicológica y una correcta educación de la diabetes, parecen obtener una mejor performance psicológica, hay estudios que siguen aseverando las dificultades del comportamiento del diabético y muy especialmente del diabético adolescente (26). Por último ni aún en los Estados Unidos se pueden extrapolar resultados obtenidos en clínicas con una capacidad de atención de alto nivel.

En Latinoamérica hay escasos estudios sobre el comportamiento o la psicología del diabético. Desde hace años (27), con motivo de nuestras observaciones en el Consultorio de Diabéticos Adolescentes del Instituto Nacional de la Nutrición de Buenos Aires, hemos establecido una tipología de actitudes del diabético frente a su enfermedad, que detallamos a continuación:

1. *Actitud de enfrentamiento*

El adolescente acentúa la rebeldía tan frecuente en esta etapa de la vida. En nuestra estadística (7) este comportamiento abarca el 20% de los casos. El paciente espacia o a veces deja de concurrir a la consulta, exagera las transgresiones alimentarias, abandona el automonitoreo y muchas veces sólo es recuperado frente a una cetoacidosis que, al obligarlo a un tratamiento intensivo, lo lleva a recapacitar.

En los últimos años, en que efectuamos una educación más participativa y menos indicativa, hemos obtenido una mejor respuesta. La actitud de enfrentamiento persiste, aunque atenuada, a través del tiempo. No influye sobre su rendimiento intelectual y laboral.

A veces hemos observado el impacto negativo de rebeldía que trae la diabetes, cuando aparece en ejecutivos, deportistas o artistas, de treinta a cuarenta años de edad que, en pleno éxito de su actividad, no conciben que la enfermedad tenga la "osadía" de atacar su "status" de triunfador.

2. *Actitud inmadura*

Según nuestras observaciones, comprende el 16% de los casos estudiados. En su mayoría son del sexo femenino. Generalmente influenciados por una sobreprotección de los padres, que habitualmente se ejerce desde la infancia, estos individuos no hacen la eclosión de personalidad propia de la adolescencia. Son emocionalmente inmaduros. Quedan adheridos a una actitud conformista y complacidos por la sobreprotección. Esta actitud, que puede persistir por tiempo indefinido, a veces presenta una intensa repercusión en las relaciones conyugales y en la posterior vida de familia. Tienen menor actividad cultural y menos éxito laboral. Muchos de ellos desarrollan neurosis y aún psicosis, difíciles de tratar.

3. *Actitud de soslayo*

Concuerda con una tipología bastante frecuente en la población. Este tipo de paciente, intelectualmente ágil, generalmente de rápida captación, en la superficie comprende la problemática de su enfermedad, pero en el fondo, se niega a aceptar la realidad de su afección y las obligaciones que ello implica. Se monitorea episódicamente. Hace frecuentes, aunque no aparatosas transgresiones y sólo se cuida los días anteriores al análisis y a la visita médica. Desgraciadamente para este tipo de pacientes, la hemoglobina glicosilada constituye un factor de denuncia.

4. *Actitud de cooperación*

Abarca el 52% de la muestra. Hacia esta actitud debemos llevar al rebelde, al soslayador y, en lo posible, al inmaduro.

El cooperador es el diabético que, motivado por la educación recibida, decide adoptar la conducta de cumplir con las indicaciones de su médico y realizar un correcto tratamiento.

A veces hay que evitar que un cooperador se transforme en un obsesivo y ubique, desmedidamente, la enfermedad en el centro de su vida.

Hay un problema difícil que, con frecuencia, se le presenta al médico tratante: el estricto control metabólico nutricional, si bien disminuye, aleja y hace menos graves las complicaciones, de ninguna manera las impide. De allí la necesidad de vigilar la frustración que puede provocar la aparición de un microaneurisma o de una albuminuria inicial en un enfermo cumplidor.

El interpretar estas facetas tipológicas que tanto influyen en la relación médico paciente hace obligatorio que el diabético insulinodependiente, particularmente el diabético juvenil, sea atendido en lo posible en forma permanente por un diabetólogo. En el caso del diabético insulinodependiente que habita en lugares donde no hay especialista, es importante que, al ser derivado a un centro de referencia para estudiar su metabolismo o su vasculopatía, su visita sea aprovechada para suministrarle una educación individual o colectiva, donde todos estos aspectos del comportamiento sean abordados.

LA FAMILIA DEL DIABETICO

Sólo Kovacs (28) considera que la mayoría de las madres de los diabéticos insulinodependientes no presentan un comportamiento psicopatológico, salvo que antes fueran emocionalmente inestables, limitándose a tener una leve depresión inicial, que sólo dura poco más de seis meses. El resto de los autores cree que la repercusión familiar es más importante.

Lorraine (29) estudió un grupo de diabéticos insulinodependientes, adultos y adolescentes, mediante el Diabetes Family Behavior Checklist Test, que repitió a los seis meses. Se demostraron reacciones negativas entre los adolescentes y sus familias, encontrando que estos elementos negativos están relacionados con el mal control de la enfermedad.

Koski (30), en un estudio longitudinal de cinco años de duración, analizó las familias de 60 niños diabéticos. Los padres de niños con mal control mostraban reacciones externas no constructivas. Era frecuente una pobre cooperación en el cuidado diario del niño.

Minuchin y cols. (31) insisten en la sobreprotección y rigidez de muchas familias. Evalúan la acción de la familia en tres grupos: a) niños con diabetes lábil; b) niños con problemas psicológicos; c) niños sin problemas psicológicos. Según estos autores, en el primer grupo los niños estaban sumergidos en los problemas familiares. Se encontraban sobreprotegidos y la familia se mantenía en una actitud rígida, sin la elasticidad necesaria para romper el status, a pesar de la existencia de una diabetes.

Nuestra impresión es que el desamparo del niño o del adolescente diabético es muy poco frecuente. Por el contrario, la sobreprotección adquiere caracteres agobiantes en más del 50% de los casos. La continua intervención de los padres durante las visitas al consultorio médico, nos ha obligado a tener entrevistas individuales con el adolescente para respetar su personalidad y asegurar la privacidad del diálogo. Sobreviene el acoso telefónico al médico y el aporte de detalles innecesarios, que demuestran lo erróneo del enfoque de los familiares. La necesidad de mantener una relación de no enfrentamiento con los padres y, simultáneamente, garantizar el desarrollo gradual de una personalidad autónoma en el hijo, es quizá una de las tareas más difíciles en el tratamiento del diabético juvenil. Es necesario percibir la diferencia entre la sobreprotección del hijo debido a preocupación por su bienestar y la canalización inconsciente que mezcla situaciones conflictivas o problemas psicopatológicos que tienen los integrantes de la familia del diabético.

ASPECTOS PSICOLOGICOS DEL DIABETICO HIPERCRITICO

1. *Niños y adolescentes*

La gran mayoría de las páginas anteriores han sido dedicadas al estudio psicológico y psicosocial del niño y el adolescente. Son períodos de la vida en que estos factores tienen tanto o más importancia que los estrictamente metabólicos. Sólo si los primeros están resueltos es posible una asistencia regular a la consulta, un eficaz automonitoreo, una

adhesión al tratamiento y una buena educación diabetológica.

2. *Embarazadas*

Hay que distinguir entre las diabéticas gestacionales y aquéllas que ya eran diabéticas cuando se embarazaron.

Las diabéticas gestacionales tienen que asumir el elemento sorpresa. Pero la circunstancia que, probablemente, la diabetes sólo exista durante la gestación y que son enfermas sin complicaciones vasculares ni neurológicas, facilita una evolución sin demasiados problemas psicológicos. Además, en la actualidad el pronóstico de sobrevida fetal y salud materna es muy favorable, lo que evita otros problemas psicológicos que no sean los derivados de su propia personalidad.

Las diabéticas que se embarazan (diabéticas pregestacionales) son en general una sorpresa para el diabetólogo que las trata. Acostumbrado muchas veces a verlas con transgresiones frecuentes o lapsus en su automonitoreo, advierte que una vez embarazadas, o los meses antes, si se ha programado el embarazo para que la concepción se produzca durante un período de normoglicemia, la paciente cambia. Integra el equipo terapéutico, es estricta en el automonitoreo, se ajusta al máximo al tratamiento indicado y se pone en contacto telefónico o personal con su médico todas las veces que éste se lo pide. Habitualmente hace un "armisticio" con sus problemas psicopatológicos. El médico ve enormemente facilitada su misión. Actualmente, al haber una mínima mortalidad perinatal, ha disminuido el temor de pacientes y médicos por los resultados. Existe un clima de esperanza. Desgraciadamente en muchos casos, poco después del nacimiento y a pesar de todos los consejos, se produce lo que denomino "vacaciones puerperales", en que la paciente descuida su enfermedad y no es rara la aparición de cetosis y aún, de acidosis.

3. *Retinopatía diabética*

Lawson (32) hace una muy buena descripción de los problemas psicosociales en los portadores de retinopatía diabética. Considera que la retinopatía proliferativa y la ceguera conducen a síntomas psiquiátricos y a un mal ajuste de su tratamiento. Generalmente los problemas de rehabilitación se inician en una etapa tardía, y son dificultados en nuestros países por la escasez de instituciones que hagan una correcta rehabilitación. Los diabéticos temen a la ceguera más que a cualquier otra enfermedad. La mayor repercusión psicológica se observa en los años de disminución sustancial de la agudeza visual, después de la aparición de una retinopatía proliferante. Paradojalmente, uno de los elementos terapéuticos que han actuado con más eficiencia en la retinopatía diabética, los rayos laser y especialmente la panfotocoagulación, son vistos con gran temor por el paciente. De allí la importancia de contar con un oftalmólogo que, además de capaz, pueda acompañar al diabetólogo en la misión de sostén del diabético. Por último, en la retinopatía diabética queda como factor negativo la repercusión que la disminución de la capacidad laboral puede traer en el paciente.

4. *Nefropatía diabética*

Hay pocos estudios respecto a la influencia psicológica y psicosocial que tiene la nefropatía diabética. Esta complicación no presenta, salvo en la última etapa, el dramatismo de la retinopatía. Por el contrario, el paciente hemodializado soporta la neuropatía, el agravamiento de su retinopatía y la intensa restricción de la ingesta de agua, consecuencia de la diálisis. Además, tres veces por semana convive con otros dializados durante las sesiones, compartiendo esperanzas, pero también frecuentes duelos y desapariciones, lo que obliga a una psicoterapia de apoyo por especialistas. Mucho más tolerable es la diálisis peritoneal correctamente realizada. El enfermo no debe concurrir, sino quincenalmente al hospital, tiene menos complicaciones y, si se maneja bien la artesanía de su tratamiento, tiene una mejor calidad de vida.

Es imperativo que todo dializado adulto tenga como perspectiva, aunque sea lejana, la posibilidad de un transplante de riñón. En estos casos la recuperación psicológica es notoria. El paciente ve un nuevo futuro promisorio, y los resultados obtenidos, a pesar de las complicaciones cardíacas o encefálicas, son satisfactorios.

5. *Impotencia sexual masculina precoz*

Es un problema que repercute en forma variada, en función de la edad y de la personalidad, en el comportamiento del diabético. Aunque hay evidencia de la etiología neurológica, es necesario descartar una posible causa psicológica o endocrinológica. Es muy importante discutir con la pareja la situa-

ción y hacer un enfoque de la conducta sexual. La prótesis puede ser en algunos casos, una efectiva solución.

6. *Alteración de las extremidades inferiores*

Pocas veces están más entremezclados los factores psicológicos y psicosociales con los socioculturales y socioeconómicos que en el estudio de esta entidad denominada "pie diabético".

En su gran mayoría afecta a diabéticos no insulinodependientes mayores de cincuenta años de edad. Es necesario que un equipo multidisciplinario diagnostique y trate un síndrome que tiene 4 componentes: a) vasculopatía; b) neuropatía; c) infección; d) negligencia, que participan en proporción diferente en cada individuo. Desgraciadamente, el factor "negligencia" hace que a veces sea necesario amputar a un diabético con un buen estado vascular, y en el cual la infección se ha extendido hasta la rodilla. En nuestra experiencia, esta población no presenta problemas psicopatológicos marcados, sino cuando se indica una amputación infra o supracondílea. En ese momento siempre solicitamos la colaboración de un especialista para realizar psicoterapia de apoyo. La amputación de un miembro, cuando hay una buena rehabilitación psicológica y física y no interfieren problemas culturales o económicos, en general no deja una gran secuela en la psicología del enfermo. Por el contrario, la amputación posterior del otro miembro es de una severidad tal, que a veces resiste a toda psicoterapia.

RELACION MEDICO-PACIENTE

A nuestro juicio, hay algunos caracteres del diabético que deben tenerse en cuenta al encarar la relación médico-paciente, tema que también ha sido ampliamente estudiado por otros (33).

En primer lugar, la diabetes hace irrupción y acompaña como sombra a un organismo que sigue y por mucho tiempo, aparentemente en buen estado de salud.

Simultánea y paradojalmente, la diabetes adelanta y agrava situaciones que se presentan en enfermos no diabéticos.

La diabetes exige una artesanía de diagnóstico y tratamiento, automonitoreo, exámenes periódicos, restricciones dietéticas, inyecciones de insulina, etc., que pueden repercutir negativamente en el enfermo.

Todo esto significa que la diabetes es para el paciente:

Un factor de sorpresa. Una fuente de problemas. Un elemento de angustia.

¿Cuál es la ubicación del médico en este esquema? El médico determina en el enfermo una reacción ambivalente que debe tenerse en cuenta.

Por una parte, existe una reacción positiva: pone orden en la enfermedad. No hay duda de que su prestigio aumenta al atender una acidosis o corregir una hipoglicemia. Por otro lado, está la acción negativa que significa emplear una terapéutica que determina en el enfermo una reacción de agresividad. Por ello, el médico debe usar correctamente los medios psicológicos y, sin embargo, debe evitar el psicologismo. Debe tratar la angustia y la microangiopatía, y no la angustia o la microangiopatía.

Frente a los problemas psicológicos y psicosociales del paciente, el diabetólogo tiene una triple función.

a. *Es educador.* El médico individualmente, o integrando un equipo, siempre educa. No sólo imparte conocimientos: motiva a su enfermo para que éste libremente adopte un cambio de conducta y enfrente existencialmente la totalidad de su enfermedad.

b. *Es factor de orientación.* Debe discutir con su enfermo integralmente su esquema vital, analizando sus problemas culturales, profesionales o familiares.

c. *Es un elemento de apoyo.* Muchas veces representa el único factor de estabilidad emocional en un medio cargado de situaciones conflictivas.

Por todo ello, deberá imprimir a sus relaciones con el enfermo una autoridad sin paternalismo, una fácil comunicación sin burocracia, y un sentido del humor sin sarcasmo.

Resumiendo, el enfermo exige a su médico: máxima capacidad técnica, máxima elasticidad mental y una gran capacidad de diálogo respecto a su circunstancia vital. El médico exige a su enfermo: disponibilidad para ser educado y activa cooperación, y responsabilidad para afrontar su enfermedad, sin adoptar actitudes escapistas.

Queda un problema, en cierto sentido polémico. Es de vieja data, pues fue tratado en un simposio coordinado por Knowles hace casi 30 años (34). ¿Debe ser el diabético, especialmente el juvenil, tratado por un solo médico o, por el contrario, debe tratarse siempre por un equipo de diabetólogo y psicólogo? La primera posición tiene la ventaja de hacer efectivo, con muy buen resultado, todo lo que se ha escrito respecto a la relación médico-paciente, permitiendo una fluida y frecuente comunicación. La segunda posición permite que desde el principio el niño sea estudiado psicológicamente, en profundidad, por personal especializado. Hay muchos argumentos más para sostener cada posición. Nuestra actitud personal, mantenida durante décadas, ha sido la de mantener al diabetólogo como médico de cabecera, siempre que éste cumpla con la misión de todo médico: abarcar a su paciente desde el triple aspecto somático, psíquico y social; que esté en frecuente diálogo con el psicólogo; es importante que éste intervenga al final de la adolescencia para hacer un diagnóstico vocacional. La psicoterapia superficial queda a cargo del diabetólogo. La psicoterapia profunda o la consulta ante el menor atisbo de complicación, queda a cargo del psicoterapeuta.

BIBLIOGRAFIA

1. Serantes NA: Clasificación de la diabetes. Rev Soc Argent Diabetes 1982; 16: 3-18
2. Stein SP, Charles E: Emotional factors in juvenile diabetes. A study of early life experience of adolescent diabetic. Am J Psychiatr 1971; 128: 700-4
3. Koski ML: The coping process in childhood diabetes. Acta Paediatr Scand 1969; 198 [Suppl 1]: 46-7
4. Sullivan B: Self-esteem and depression in adolescent diabetic girls. Diabetes Care 1978; 1: 18-22
5. Sterky G: Family background and state of mental health in a group of diabetic school children. Acta Paediatr 1963; 52: 377-96
6. Olatawara MO: The psychiatric complication of diabetes mellitus in children. Afr J Med Sci 1972; 2: 231-40
7. Serantes NA, Kremer P: Comportamiento psicosocial de diabéticos juveniles. Rev Soc Argent Diabetes 1971; 5: 17-32
8. Perlmuter L, Hakami M, Hodgson A. y cols: Decreased cognitive functions in aging non insulin-dependent diabetic patients. Am J Med 1984; 77: 1043-50
9. Reaven GM, Thompson LW, Nahum D, Haskins E: Relationship between hyper-glicemia and cognitive function in older NIDDM patients. Diabetes Care 1990; 13: 16-21
10. Cannon W, de la Paz D: Emotional stimulation of adrenal secretion. Am J Physiol 1911; 28: 64-70
11. Dunbar HF, Wolfe TP, Rioch JM: The psychic component of the disease process (include convalescence) in cardiac diabetes and fracture patients. Am J Psychiatr 1936; 93: 649-79
12. Vargas Fernández L: Componentes psicológicos del *stress* en seres humanos. Rev Méd Chile 1981; 109: 441-51
13. Hinkle LE, Wolf S: The effects of stressful life situations on the concentration of blood glucose in diabetic and nondiabetic humans. Diabetes 1952; 1: 383-92
14. Schless GL, Laveran-Stiebar R: Recurrent episodes of diabetes acidosis precipitated by emotional *stress*. Diabetes 1964; 13: 419-20
15. Mac Gilibray MH, Brud E, Voorhess M: Acute diabetic acidosis in children. Roles of the *stress* hormones. Pediatr Res 1963; 5: 99-106
16. Baker L, Barklay A, Kay R, Haque N: Beta adrenergic blockade and juvenile diabetes. Acute studies and long-term therapeutic trial. Evidence of the role of catecholamines in mediating diabetic decompensation following one hour. J Ped 1969; 190: 19-29
17. Kemmer FW, Bisping R, Steingruber HJ. y cols: Psychological *stress* and metabolic control in patients with type I diabetes mellitus. N Engl J Med 1986; 314: 1078-84
18. Serantes NA, Cardonnet LJ: Diabetes. Buenos Aires: Ed Medicina Panamericana 1970
19. Jacobson A, Stuart T, Hauser S: Behavioral and psychological aspects of Diabetes. En: Ellenberg M, Rifkin H. eds: Diabetes. New York: Medical Examination Publishing 1983
20. Peck FB Sr, Peck FB Jr: Tautologous diabetic coma. A behavior syndrome. Multiple unnecessary episodes of diabetic coma. Diabetes 1956; 5: 44-8
21. Cohen AGP, Vance V, Runyan JW. y cols: Diabetic acidosis. An evaluation of the cause, source and therapy in 73 cases. Ann Intern Med 1960; 52: 55-86
22. Stearns S: Self destructive behavior in young patients with diabetes mellitus. Diabetes 1959; 8: 879-92
23. Kovacs M, Finkelstein R, Feinberg T. y cols: Initial psychological responses of parents to the diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in their children. Diabetes Care 1985; 8: 568-75
24. Jacobson A, Hauser S, Warthel D. y cols: Psychological adjustment of children with recently diagnosed diabetes mellitus. Diabetes Care 1986; 9: 614-22
25. Wilson W. y cols: Psychosocial predictors of self-care behaviors (compliance) and glycemic control in non-insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Care 1986; 9: 614-22
26. Smith KE, Schreiner BJ, Brouhard BH, Travis L: Impact of a amp experience on choice of coping strategies by adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Educ 1991; 17: 49-53
27. Serantes NA: Diabetes Juvenil. El Día México 1960; 32: 777
28. Kovacs M, Iyengar S, Goldston D. y cols: Psychological functioning among mothers of children with insulin-dependent diabetes mellitus: a longitudinal study. J Consult Clin Psychol 1990; 58: 189-95
29. Loraine C, Shaffer MC, Kevin D. y cols: Supportive

and non-supportive behavior (compliance) in non-insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Care 1986; 9: 179-85
30. Koski ML, Ahlas A, Kumento A. A psychosomatic follow-up study in childhood diabetes. Acta Paedopsychiatr 1976; 42: 12-26
31. Minuchin S, Baker L, Rosman BL. y cols: A conceptual model of psychosomatic in children. Family organization and family therapy. Arch Psychiatr 1975; 132: 1031-8
32. Lawson R, Wulsin H, Jacobson AM, Randle L: Psychosocial aspects of diabetic retinopathy. Diabetes Care 1987; 10: 367-83
33. Anderson LA: Health care communication and selected psychosocial correlates of adherence in diabetes management. Diabetes Care 1990; 13 [Suppl 2]: 66-76
34. Knowles H, Danowsky T, Krosnick A: A conference on adjustment problems in juvenile diabetes. Diabetes 1964; 13: 649-50

35 FUTURO DE LA DIABETES INSULINODEPENDIENTE

Dr. Manuel García de los Ríos A.

Pese a los grandes progresos obtenidos en el tratamiento de la diabetes insulinodependiente, hay consenso que la insulinoterapia en sus formas actuales, sea ésta intensificada o con sistemas mecánicos inyectores (bombas infusoras), no logra un control metabólico perfecto. En los últimos años se han buscado métodos curativos de la DMID que, aún cuando se deben considerar en etapas experimentales, abren optimistas expectativas a futuro. Entre las diversas líneas de investigación en desarrollo, nos referiremos a dos de ellas que por el nivel alcanzado, deben ser necesariamente conocidas: el transplante de páncreas e islotes pancreáticos y la inmunoterapia en la diabetes insulinodependiente.

TRASPLANTE DE PANCREAS E ISLOTES PANCREATICOS

El primer transplante de páncreas fue realizado por Lillehei en 1966 en la Universidad de Minnesota, institución que abrió nuevos rumbos en esta práctica terapéutica quirúrgica experimental de la diabetes mellitus. Este Centro mantiene el Registro Internacional de Transplantes Pancreáticos, donde se consigna que hasta octubre de 1990 se habían realizado 3082 transplantes en el mundo. En 1991, Sutherland (1) informó que aproximadamente 2/3 de los transplantes se había efectuado en EE.UU. y el otro tercio en Europa, con mejores resultados en EE.UU. respecto a la sobrevida de los pacientes y a la funcionalidad de los injertos. Las estadísticas muestran un aumento progresivo de los transplantes año a año, pero de todos modos su número es muy reducido si se lo compara, por ejemplo, con el de riñón.

El transplante de páncreas ha interesado fundamentalmente a los cirujanos, debido al éxito obtenido con injertos de otros órganos. Los médicos diabetólogos se han mantenido expectantes frente a estos intentos quirúrgicos, debido a que el tratamiento insulínico convencional y más aún ahora, la terapia intensificada, es un 'arma terapéutica efectiva y suficiente.'

Los transplantes de riñón, corazón e hígado son siempre medidas heroicas frente a una realidad médica que no tiene otra alternativa vital. Es muy diferente la situación que se ha planteado hasta hoy en el caso de los de páncreas, los que se han efectuado en diabéticos insulinodependientes con largos años de evolución de la enfermedad, portadores de diversos compromisos sistémicos e insuficiencia renal terminal, que son sometidos al mismo tiempo a un transplante de riñón. En este caso se pretende fundamentalmente recuperar la función renal para mejorar la sobrevida, e intentar la "curación" de la diabetes, la que a su vez, protegería al riñón injertado de desarrollar microangiopatía. Por ello, el transplante pancreático debe considerarse todavía un método experimental, no disponible en la práctica médica habitual, especialmente si se considera los múltiples problemas existentes, es decir, el rechazo, la trombosis vascular, la infección y la fístula pancreática.

Sería muy diferente realizar un transplante de páncreas en etapas precoces de la enfermedad con el objeto de curarla y prevenir las complicaciones crónicas. Nadie con un mínimo de criterio recomendaría un tratamiento de este tipo, de morbimortalidad no despreciable y de resultados todavía inciertos, para una enfermedad que tiene una terapéutica eficaz que le permite al paciente llevar una calidad de vida por lo menos aceptable.

También debe considerarse la limitada disponibilidad de páncreas, frente a una necesidad teórica de cientos de miles de órganos, lo que significa que este método nunca podrá ser la solución para la totalidad de los diabéticos insulinodependientes.

Además, no puede dejar de mencionarse el elevado costo de esta cirugía, la que en 1988, según Cosimi y cols. (2), alcanzaba un valor de US$ 42.780 por paciente, suma inalcanzable para la mayoría de los Centros médicos del mundo. Desde el punto de vista económico, sólo se justificaría en aquellos individuos que pudieran beneficiarse de un estado de normoglicemia por largos años.

Por las razones antes señaladas, el transplante de páncreas presenta un futuro incierto, mientras que el de islotes pancreáticos, como veremos más adelante, podría ser una real alternativa terapéutica, si se soluciona el gran problema del rechazo.

Después de estas consideraciones generales y antes de hacer referencia en detalle al estado actual y a las proyecciones de los transplantes en humanos, es necesario conocer las bases experimentales que han permitido estos progresos.

TRANSPLANTES EN ANIMALES

Hace más de 60 años, los mismos investigadores que en sus trabajos producían diabetes experimental por pancreatectomía, intentaron revertir la enfermedad transplantando el mismo órgano extraído (autotransplante), el páncreas de un animal de la misma especie (alotransplante) o el de una especie diferente (xeno o heterotransplante).

Los problemas técnicos derivados especialmente del manejo del páncreas exocrino, junto con la elevada mortalidad de los animales, ha hecho que los investigadores abandonen casi por completo el modelo de transplante de páncreas total, o de un segmento de él, y trabajen especialmente en injertos de islotes pancreáticos.

Transplantes de islotes

Modelos animales. Se ha usado diversos tipos de animales, con mayor frecuencia la rata, por la facilidad de obtener un mínimo suficiente de islotes provenientes de la misma camada, para ser transplantados a una rata genéticamente diabética o provocada por streptozotocina, injerto que revierte la enfermedad.

Las técnicas para la extracción, preservación y cultivo de los islotes, iniciadas en 1964 por Hellerström (3) y Moskalewsky (4), han mejorado notablemente e incluso se ha logrado disminuir en forma importante el rechazo sin emplear inmunosupresores, al tratar *in vitro* a los islotes antes del injerto.

En ratas diabéticas por estreptozotocina, se ha podido precisar que se requiere sólo de 1.000 islotes para revertir el estado diabético, los que se obtienen de dos donantes (5).

Técnicas. Los islotes se aislan del páncreas del animal por digestión enzimática con colagenasa y se cultivan *in vitro* por un tiempo muy variable, según lo informan diversos autores. El tiempo mínimo para disminuir la antigenicidad y permitir una adecuada multiplicación celular es de dos semanas, aunque muchos investigadores extienden el período de cultivo a un mes o más.

Los lugares de implante de los injertos han sido muy variados; los más fisiológicos son el hígado vía vena porta y el bazo, ya que de esta forma la secreción insulínica pasa directamente al hígado. Sin embargo, otros autores (6) publican mejores resultados con implantes en el espacio subcapsular renal, zona que favorecería una mayor multiplicación celular, dado que sólo se necesita el material de un páncreas fetal para curar la diabetes de un animal adulto. También se ha empleado, como sitio de injerto, el peritoneo, el cerebro, el timo y el testículo. Este último es un lugar inmunológicamente privilegiado por la ausencia de linfáticos, la menor temperatura y el efecto inmunosupresor local debido a la testosterona (7). El tejido celular subcutáneo parece ser el menos adecuado por la corta sobrevida de los islotes, probablemente debido al escaso desarrollo vascular local.

Hay consenso en que el páncreas fetal o neonatal es la mejor fuente de tejido insular para los injertos, porque contiene una proporción más alta de islotes, una relación más reducida de páncreas exocrino, una mayor capacidad de reproducción celular y una inmunogenicidad más baja. No obstante, como el tamaño del tejido insular es siempre pequeño, para el injerto debe elegirse el momento del nacimiento de las crías, cuando la densidad de islotes es relativamente mayor.

Funcionalidad de los islotes transplantados. En general, la sobrevida de los islotes es limitada, semanas o meses, lo que depende tanto del sitio del injerto, como de su calidad y antigenicidad. Pese a las técnicas actuales de cultivo celular *in vitro*, aún persiste una moderada antigenicidad insular, la que produce cierto grado de rechazo. Para evitar estos problemas, en el animal receptor se ha usado Ciclosporina A o una asociación de esta droga con anticuerpos monoclonales anti-receptores de interleukina-2, con lo que se logra una sobrevida funcional significativamente mayor del injerto (8). Asimismo, Walter y cols. (5) han obtenido muy buenos resultados con una nueva droga, la 15-deoxi-pergualina, que tendría la ventaja sobre la ciclosporina A de no alterar la secreción insulínica en los primeros días después del transplante.

Se ha informado de mayores éxitos encapsulando islotes pancreáticos en membranas semipermeables colocadas intraperitonealmente en ratas, a las cuales no se les realiza terapia inmunosupresora. Con esta técnica se ha logrado un estado de normoglicemia durante 16 semanas; no obstante, los animales presentan una disminución de la tolerancia a la glucosa y una reducción de la secreción insulínica frente al estímulo de glucosa endovenosa (9).

Todo lo señalado, aunque con limitaciones, abre interesantes perspectivas en el campo clínico, siempre que estos hechos experimentales puedan ser reproducidos en el ser humano.

Prevención y reversibilidad de las lesiones microangiopáticas. Si bien hasta ahora la funcionalidad de los injertos no ha sido permanente, sino limitada, hay numerosas publicaciones que demuestran que el animal diabético injertado cura la enfermedad y no desarrolla lesiones renales o retinales y que incluso desaparecen, si estaban presentes en un grado leve o moderado.

En relación a la reversibilidad del compromiso renal, citaremos las investigaciones de Mauer y cols. (10), quienes, en la rata diabética por estreptozotocina, observaron lesiones glomerulares y mesangiales similares a las humanas, que se curan al transplantar uno de estos riñones a una rata sana o al injertar islotes pancreáticos al animal diabético. Sima y cols. (11) informan de la prevención del engrosamiento de la membrana basal capilar retinal en ratas diabéticas curadas con alotransplante de islotes funcionantes por más de 400 días, injertados por vía portal o intracerebral con técnica estereotáxica. No observaron prevención del daño microvascular en las que presentaron rechazo o que no fueron transplantadas. También se ha obtenido resultados semejantes al emplear trozos de insulinoma humano benigno, encapsulados en membranas semipermeables e implantados en el peritoneo de animales.

En consecuencia, parece indudable que en el animal diabético, el transplante de islotes constituye un tratamiento racional y capaz de prevenir e incluso revertir el daño crónico. Sin embargo, es necesario tener presente que en las ratas los transplantes se hacen precozmente, cuando las lesiones microvasculares son leves e incipientes. Asimismo, se debe considerar que estas alteraciones histológicas son semejantes, pero no idénticas, a las que presentan los diabéticos. Por lo tanto, hay que ser cauteloso al extrapolar estos resultados directamente a la clínica humana.

TRANSPLANTES EN HUMANOS

Mientras en la experimentación animal los progresos se han hecho con el injerto de islotes, en clínica humana se ha insistido en los transplantes de páncreas, debido al escaso éxito logrado hasta hoy con el implante de islotes, por problemas técnicos que sin duda serán solucionados en el futuro.

Transplantes de páncreas

Más de 140 instituciones de diferentes partes del mundo han informado de transplantes de páncreas total o segmentos de éste con circulación conservada a pacientes diabéticos. La tendencia universal actual, 80% de los casos, es realizar simultáneamente el injerto de páncreas y de riñón.

Técnica. En los primeros años se realizaron los transplantes con páncreas total de cadáver y el segmento correspondiente del duodeno, lo que produjo un elevado porcentaje de fracasos por complicaciones, especialmente necrosis duodenal. Posteriormente se han practicado injertos de segmentos pancreáticos, en especial de cadáver o en forma excepcional, de donante vivo; esta última metodología es realizada casi exclusivamente por la Universidad de Minnesota. En estos casos se extrae el 50% de la cola del páncreas del donante, lo que para muchos es criticable, por la morbimortalidad operatoria y el eventual desarrollo de una futura DMID en dicho individuo, quien comparte genes diabetogénicos con el receptor, por su carácter de familiar cercano.

En la mayoría de los transplantes se coloca el injerto en posición heterotópica, generalmente en la fosa ilíaca derecha, drenando la secreción endocrina a los vasos ilíacos. Algunos autores publican mejores resultados con respecto a la sobrevida del injerto y control metabólico de la diabetes, cuando el páncreas donado se sitúa en posición paratópica, al lado del propio páncreas del receptor, de tal modo que la secreción exocrina se drena al estómago y la endocrina a la vena esplénica del sistema porta, situación fisiológica que permite un óptimo control metabólico (12).

Desde el comienzo de los transplantes de páncreas, uno de los principales problemas ha sido el drenaje de la secreción exocrina, la que alcanza aproximadamente a un litro diario. Para ello, se ha utilizado como vías de eliminación la anastomosis ureteral, gástrica, intestinal y vesical; esta última es la más empleada en la actualidad, por los mejores resultados relativos obtenidos. Otros autores han

preferido inducir la oclusión del conducto pancreático mediante diversos métodos, especialmente con polímeros sintéticos (prolamina, poliisopreno), técnica que tiene el inconveniente de provocar fibrosis del páncreas exocrino y, en forma eventual, también de los islotes, con la consiguiente pérdida funcional (13).

En los casos en que se realiza la anastomosis pancreático-intestinal, se debe prevenir la fístula colocando un catéter en el conducto, el que se aboca al exterior durante los primeros 10 a 15 días del post operatorio. Además de recibir el líquido pancreático en el exterior, permite detectar precozmente el rechazo, el que se manifiesta por la reducción de los niveles de amilasa y la aparición de células inflamatorias, linfoblastos o monocitos, que se pueden observar en frotis directos al microscopio (14).

Sin embargo, la forma más generalizada para pesquisar el rechazo y conocer la funcionalidad del injerto es la determinación seriada de péptido C, que mide la producción insulínica.

Inmunosupresión. Aunque algunos investigadores sostienen que el páncreas no es más antigénico que otros órganos, el rechazo inmunológico es un problema no resuelto hasta hoy, en circunstancias que han sido solucionadas otras complicaciones, tales como la infección, las fístulas y las trombosis vasculares.

Como inmunosupresores se ha usado diferentes drogas; no obstante, las más empleadas son la ciclosporina A en dosis de 5-7 mg/kg/día y la Azathioprina, 1-2,5 mg/kg/día. Cuando aparecen signos evidentes de rechazo, es imperativo agregar Prednisona en dosis iniciales altas, 100 mg diarios, que luego se van reduciendo. Actualmente existe consenso en utilizar la triple terapia: ciclosporina A, azathioprina y prednisona, a lo cual algunos autores agregan además globulina antitimocito (15).

A pesar de que la ciclosporina A es considerada la mejor droga inmunosupresora, presenta el problema de la nefrotoxicidad, que podría ser de importancia en individuos que reciben doble transplante de páncreas y riñón, que es la situación más habitual. Además, en algunos casos la ciclosporina deteriora la función del injerto pancreático, produciéndose una elevación precoz aunque temporal de la glicemia, probablemente por inhibición de la secreción insulínica (16).

Resultados. Los resultados se evalúan tanto por la sobrevida de los pacientes como por la funcionalidad de los injertos al año de observación. Se considera que un transplante ha tenido éxito cuando el paciente se mantiene sin insulinoterapia y presenta niveles de péptido C y de hemoglobina glicosilada normales. Sin embargo, no todos estos casos corrigen totalmente las pruebas de tolerancia a la glucosa.

La revisión más reciente de resultados de transplante de páncreas total o segmentos vascularizados es la publicada por Sutherland (1), quien da cuenta de la experiencia mundial acumulada desde 1966 hasta octubre de 1990 (3.082 casos). En este mismo informe, el autor analiza 2.087 transplantes realizados entre 1986 y 1990 y da cuenta que la sobrevida de los pacientes al año alcanza a 89% y la funcionalidad de los injertos a 62%.

Robertson (17), del grupo de Sutherland de la Universidad de Minnesota, que es la entidad con mayor casuística en el tema que nos ocupa, estudió comparativamente la sobrevida de los injertos en las distintas series realizadas por ellos. Destaca que en 181 transplantes efectuados en el trienio 1987-1990, obtuvieron un 60% de funcionalidad a los tres años de observación, mientras que en los años 1978-1984, ésta había llegado sólo al 22% en igual tiempo. Dichos logros los atribuyen a la triple terapia inmunosupresora, a la cual hicimos mención, a las mejores técnicas quirúrgicas y a la compatibilidad de los antígenos HLA-DR entre donante y receptor.

Siguiendo el mismo análisis, resulta muy interesante la publicación de Groth (14), quien informa su experiencia separada en dos series, 1974-1983 (n = 33) con sólo el 14% de injertos funcionando al año, y la de 1984-1987 (n = 60), que llega al 59%. La sobrevida de los pacientes fue en ambos períodos de 81 y 92%, respectivamente. El propio autor atribuye este notable progreso a las mejores técnicas quirúrgicas y, especialmente, al manejo del conducto pancreático: enteroanastomosis y catéter temporal abocado al exterior en el post operatorio. No obstante, debemos recordar que esta opinión no es compartida por la totalidad de los cirujanos dedicados a transplantes, que prefieren la derivación del ducto pancreático a la vejiga.

Otros autores logran resultados similares en series pequeñas, como es el caso de Ostman, quien informa que el 66% de los injertos están funcionando después de un año en 19 sujetos sometidos a transplante simultáneo renal y de segmento pancreático, con ambos órganos provenientes de un mismo cadáver AB-O compatible (13). Mejores aún son los resultados de Cosimi, ya que el 83% de sus 12 pacientes no requiere de insulina a los 11,6 meses de realizado el transplante (2).

También se ha efectuado transplantes en gemelos idénticos (isotransplante), en los que el gemelo no diabético dona un segmento de páncreas a su par idéntico insulinodependiente. Sin embargo, contrariamente a lo esperado, al no realizarse inmunoterapia, se produce la destrucción de las células beta del segmento donado en uno a dos meses, debido a que la autoinmunidad del receptor considera a los islotes injertados como si le fueran propios. Este fenómeno se puede prevenir con tratamiento inmunosupresor (18).

Es evidente que en los últimos años se han hecho progresos en la metodología que comentamos, pero no suficientes para abrigar esperanzas en cuanto a que éste sea el camino para curar la diabetes. También resulta indudable que estas técnicas experimentales deben ser realizadas en Centros dotados de gran infraestructura y capacidad, que les permitan tratar un número elevado de casos para adquirir la experiencia necesaria.

Efectos de los trasplantes sobre las complicaciones crónicas. Si se considera que los transplantes pancreáticos se efectúan en DMID que se encuentran en etapas avanzadas de compromiso microvascular multisistémico, no parecerá extraño que las posibilidades de revertir estas lesiones sean prácticamente inexistentes. Ramsay y cols. han confirmado este hecho y en un seguimiento de dos años no observaron diferencias en la progresión de la retinopatía en 22 casos con transplante pancreático exitoso, en comparación con 16 pacientes que presentaron rechazo (19).

Los estudios sobre neuropatía diabética periférica y su evolución luego del transplante de páncreas han sido controvertidos. Si bien el grupo del Karolinska de Estocolmo (20) no encuentra resultados favorables a dos años plazo, el de Minnesota (21) informa que la evolución de la neuropatía se detiene en ese mismo lapso, con mejoría objetiva de la conducción nerviosa motora.

Esperanzadores son los hallazgos comunicados por varios autores (13, 14, 22) en estudios de morfología renal con microscopia electrónica. En ellos se ha podido precisar que el transplante simultáneo de páncreas y riñón, protege a este último órgano del engrosamiento de la membrana basal capilar, que comienza a los dos años en los injertos renales efectuados sin el correspondiente transplante pancreático. En síntesis, parecería que la "curación de la diabetes" puede prevenir la microangiopatía (nefropatía), pero no revertir grados extremadamente avanzados, como son los que ya presentan los DMID que actualmente se someten a transplantes pancreáticos. La respuesta final se podrá dar cuando se realicen injertos en un número importante de casos, que mantengan niveles de hemoglobina glicosilada normales por largos años y que en el momento de ser transplantados, no tengan un compromiso microvascular tan severo (23).

Transplantes de islotes en humanos

Hasta hoy el transplante de islotes en humanos ha tenido escaso éxito. En general, sólo un 10% de los injertos funciona por un tiempo limitado a semanas o escasos meses. En estos casos tampoco se ha logrado obtener una normalización metabólica total con prescindencia del tratamiento insulínico, de tal modo que el rendimiento de estos injertos es todavía muy inferior al transplante de páncreas (24).

La situación señalada se atribuye a la escasa cantidad de material que se obtiene de un páncreas donante, lo que hace necesario reunir varios de ellos, aumentando obviamente la antigenicidad del injerto. Jovanovic, por citar un ejemplo, emplea los islotes de seis páncreas fetales para el transplante de un diabético (25). El problema radica en que en el ser humano se necesita teóricamente más del 10% de la masa insular original para revertir una diabetes, lo que equivale a un número de 100.000 a 400.000 islotes, cantidad que difícilmente se obtiene de un solo páncreas adulto humano, dadas las características fibrosas del órgano (26).

Técnicas. Hay consenso en que el mejor tejido donante, por su capacidad de multiplicación celular, son los islotes pancreáticos provenientes de fetos humanos de 15 a 20 semanas de gestación. Los islotes aislados mediante digestión con colagenasa se cultivan en suero humano durante 6 a 10 días antes de ser injertados. Otros autores (27) informan que obtienen una adecuada masa insular de un solo páncreas adulto, previamente congelado, perfundiendo el órgano con colagenasa vía cateterización del conducto pancreático. Todas estas variantes téc-

nicas buscan obtener la mayor cantidad posible de islotes para injertar con el mínimo de antigenicidad. De este modo, los islotes fetales provenientes de varios embriones aportan una mayor masa para el transplante, pero también una mayor inmunogenicidad.

Actualmente se está investigando la factibilidad de efectuar xenotransplantes, es decir, que el tejido no inmunogénico, que se va a injertar, provenga de animales, lo que solucionaría el problema del donante.

Los sitios en que se hacen los transplantes en humanos son múltiples: hígado, músculos de los brazos y peritoneo, todos ellos con similar y escaso rendimiento funcional.

Rechazo. Los islotes humanos, a la inversa de lo que sucede con el animal de experimentación, presentan mayor antigenicidad que el páncreas total o un segmento de éste, lo que ha limitado hasta ahora el progreso de estas técnicas o su empleo a mayor escala. Su futuro está estrechamente vinculado a lograr islotes no inmunogénicos, con el objeto de que no se requiera inmunosupresión y sea posible realizar injertos en DMID de diagnóstico reciente. Con este fin se están siguiendo diversas líneas de trabajo: cultivo *in vitro* más prolongado; tratamiento de la masa que se va a injertar con irradiación linfoídea total, la que elimina los linfocitos; encapsulamiento de los islotes antes del transplante en membranas semipermeables (alginato), que permiten el pasaje de glucosa e insulina, pero no de inmunoglobulinas; criopreservación, congelando los islotes a -200° C, temperatura que destruye las células linfoídeas, pero no los islotes.

Resultados. Los resultados de los transplantes de islotes, como ya se ha señalado, son hasta el presente muy insatisfactorios. Algunas publicaciones muestran en las biopsias de la zona de implante del injerto, tejido fibroso, infiltración linfocitaria y células A y D, con ausencia total de células beta. Estos hallazgos histológicos confirman el pensamiento de Lacy (18), en el sentido de que al ser la DMID una enfermedad autoinmune, la compatibilidad HLA entre donante y receptor podría llevar al sistema inmunitario de este último a destruir las células beta injertadas, problema que hasta el momento resulta de muy difícil solución. El ideal sería transplantar islotes no inmunogénicos entre individuos de distinto tipo HLA o provenientes de animales, como se anotó anteriormente.

En los casos más satisfactorios de injertos de islotes, se ha informado de funcionalidad relativa a los 7 meses, medida por los niveles de péptido C de 0,4 ng/ml, concentración que, sin embargo, no libera al paciente del uso de insulina (28).

Warnock y cols. (29) publica un caso de éxito funcional total, en un diabético al cual se le hizo transplante renal e injerto de islotes simultáneo, seguido durante tres meses.

De mayor interés es el trabajo de Tzakis y cols. (30), quienes dan cuenta de 9 pacientes sometidos a una amplia cirugía abdominal por cáncer, que obligó a resecar hígado, páncreas, estómago, bazo y a los cuales se les hizo un transplante de hígado e islotes, procedente cada caso de un mismo donante. A los 186 días de observación, 3 habían fallecido por la neoplasia, 1 desarrolló una diabetes y 5 permanecieron normales, sin requerir insulina. Los autores atribuyen el éxito obtenido, al empleo de un nuevo inmunosupresor de origen japonés, el FK-506, de mayor potencia y menor toxicidad que la ciclosporina. El FK-506 pertenece a la familia de los macrólidos y ejerce su acción principalmente por un efecto supresor de la función de los linfocitos T.

Se podría resumir el estado actual de los transplantes de islotes diciendo que, si bien en humanos el éxito es menor que con el de páncreas, los logros obtenidos en la experimentación animal abren esperanzas, en el sentido de que al solucionar el problema del rechazo y obtener una masa suficiente para injertar, éste podría ser un real camino terapéutico en el DMID de diagnóstico reciente, con el objeto de curar la enfermedad y prevenir el daño crónico.

Autotransplantes de islotes pancreáticos

Los autotransplantes de islotes han constituido un excelente modelo humano de esta técnica, ya que no presentan problemas de rechazo; se han realizado en casos de pancreatitis crónica dolorosa sometidos a pancreatectomía total o subtotal. Una vez efectuado el acto quirúrgico, se recuperan los islotes por digestión con colagenasa y se inyectan por vía porta.

Una revisión hecha por Sutherland (31) de los resultados publicados en la literatura, muestra que aproximadamente el 50% de los autotransplantes permite al paciente mantenerse libre de terapia insulínica. Esta cifra, moderadamente baja, se debe posiblemente a que en páncreas ya dañados, el número

y la función de los islotes son insuficientes. En todo caso, si se compara este 50% de funcionalidad total del autoinjerto con porcentajes de éxito relativo, menor al 10%, en los alotransplantes de islotes, es lícito deducir que el problema básico reside en el rechazo inmunológico. A este punto deberán dirigirse todos los intentos terapéuticos, si es que se considera que el transplante de islotes constituirá la curación de la diabetes insulinodependiente.

INMUNOTERAPIA EN LA DIABETES INSULINODEPENDIENTE

Las investigaciones del último decenio permiten afirmar, con bases suficientes, que diversos mecanismos autoinmunes desempeñan un papel fundamental en la etiología de la diabetes insulinodependiente. Estos antecedentes han despertado un interés creciente en intentar tratamientos inmunosupresores con distintas drogas, en DMID de diagnóstico muy reciente, con el fin de detener el proceso destructivo de las células beta y frenar el desarrollo de la enfermedad. Más expectante aún es la posibilidad de realizar a futuro inmunomodulación en sujetos que presentan un alto riesgo de desarrollar DMID; no obstante, para ello se necesitará contar con marcadores de alta sensibilidad y especificidad, los que todavía no existen en plenitud, con el objeto de identificar a los individuos que desarrollarán la enfermedad. Actualmente, la inmunosupresión terapéutica y con mayor razón, la preventiva, se considera en etapa experimental y por lo tanto, no es ético intentarla en la clínica diabetológica habitual.

Los logros obtenidos con la inmunoterapia en ratas han permitido iniciar experiencias en humanos, razón por la cual se hará una breve reseña de los hallazgos en la experimentación animal.

INMUNOTERAPIA EN MODELOS ANIMALES

Hasta hace algún tiempo, la diabetes experimental en el animal se provocaba con pancreatectomía subtotal o total, o bien, con estreptozotocina que lesiona específicamente el islote, desarrollándose una diabetes con tendencia a la cetosis, pero cuyo mecanismo etiológico difiere en muchos aspectos de la DMID humana de carácter inmunológico. En la década de 1980, se obtuvo un gran progreso al lograrse experimentalmente dos cepas de ratas, diferentes entre sí, pero que manifiestan ambas una DMID hereditaria de carácter autoinmune similar a la del hombre. Nos referimos a la rata BB (biobreeding) y la denominada NOD ("non obese diabetic"), que para Lampeter y cols. (32) constituye actualmente el modelo animal que más se asemeja al humano, superior aún a la rata BB.

Se debe destacar que las ratas BB desarrollan una diabetes espontánea entre los 60 y 120 días de edad, en el 40-60% de la descendencia (33), mientras que las hembras NOD lo hacen en el 80% de los casos entre las semanas 12 y 26 de edad (34). Por lo tanto, la gran dominancia genética es muy superior a la del hombre.

Lo interesante de ambos modelos animales es que la diabetes que presentan es insulinodependiente, con un típico cuadro autoinmune, caracterizado por la presencia de linfocitos T activados y anticuerpos circulantes antiislote; además, el islote muestra al estudio histológico una insulitis, con infiltración linfocitaria similar a la DMID humana. Más aún, esta insulitis se observa varios días después de detectarse la presencia de los linfocitos T activados, lo que apoya la hipótesis de que la destrucción de las células beta es una respuesta inmunitaria altamente específica (32, 33).

Estos hallazgos han servido de fundamento para intentar prevenir esta enfermedad autoinmune en ratas BB o NOD y, en algunos casos, buscar la reversibilidad de una diabetes ya establecida. Para ello se han empleado diversas metodologías: anticuerpos monoclonales anticélulas T, suero anti-linfocítico, timectomía neonatal, transfusión de linfocitos T de ratas resistentes a desarrollar diabetes a ratas BB o NOD, Nicotinamida, inmunosupresores como corticoides, azatioprina y, fundamentalmente, ciclosporina. Las líneas de investigación más recientes se refieren a esta última droga, habiéndose prácticamente abandonado todas las otras técnicas citadas, por su bajo rendimiento profiláctico de diabetes.

En general, todos los trabajos revisados (33, 34, 35) informan de una prevención de la diabetes tanto en ratas BB como NOD, al ser tratadas precozmente con ciclosporina en dosis bajas e intermitentes y por el tiempo necesario. Con esta metodología los autores eliminan los posibles efectos tóxicos de la droga a nivel hepático y renal. De este modo, Brayman y cols. (33) observaron diabetes en el 10% de las ratas BB tratadas y en el 50% del grupo control no tratado; por otra parte, Formby y cols. (34), en ratas NOD, obtuvieron el 100% de prevención con una

dosis de 10 mg/kg peso de ciclosporina, inyectada cada 4 días. Este autor, al suspender la terapia en la semana 26, encontró que el 25% de las ratas desarrolló posteriormente diabetes, lo que permite deducir que el tratamiento inmunomodulador debe mantenerse por un tiempo más prolongado para lograr la profilaxis total. También apoyan esta hipótesis Jaworski y cols. (36) quienes, basándose en sus hallazgos, recomiendan iniciar la ciclosporina precozmente, cuando la morfología del islote es normal y mantenerla hasta más allá del período de riesgo de la DMID.

La situación es distinta cuando la rata ya tiene una diabetes y se inicia la ciclosporina con el objeto de revertir este estado. Algunos autores japoneses (35) han demostrado claramente que, en estos casos la droga sólo logra recuperar parcialmente el trastorno metabólico.

En resumen, en el animal de experimentación es posible, con algunas variaciones, prevenir totalmente la DMID mediante la ciclosporina, pero no curar la enfermedad si ella está establecida. Esta aseveración es muy importante, ya que como veremos más adelante, justamente se está realizando en clínica inmunosupresión en DMID ya diagnosticada, aunque sea de muy corta evolución, lo que podría explicar los malos resultados obtenidos hasta ahora.

Hahn y cols. (37), en la búsqueda de una posible cura de la diabetes experimental de la rata BB, encontraron en los islotes la presencia de células con receptores de interleukina-2, lo que demostraría que ésta constituye un factor patogénico de la DMID en dichos animales. La interleukina-2 es un factor de crecimiento y activación de los linfocitos T, elementos claves en la destrucción autoinmune de las células beta. De este modo, el empleo de anticuerpos monoclonales antirreceptor de interleukina-2 rompería el ciclo del fenómeno autoinmune, al inhibir la acción de la interleukina-2.

Con esta hipótesis, los autores mencionados trataron ratas BB diabéticas de diagnóstico reciente, sólo durante 10 días, con una asociación de ciclosporina a dosis subterapéuticas (1,5 mg/kg peso) y anticuerpos monoclonales antirreceptor de interleukina-2. Usaron esta terapia combinada al comprobar previamente que el tratamiento con cada droga por separado no tenía efectos sobre la diabetes. Con esta terapia asociada lograron curar la enfermedad en el 70% de los animales tratados. En los casos de fracaso, el estudio histológico del páncreas demostró una insulitis con infiltración de macrófagos de un grado severo. Es importante señalar que las ratas recuperadas también presentaban un grado leve de insulitis e insulinopenia, situación que fue revertida con la terapia, incluso con normalización de las pruebas de sobrecarga a la glucosa. Por lo tanto, aumentan las posibilidades de frenar el proceso destructivo autoinmune si se actúa en un momento oportuno y se logra preservar los islotes intactos, capaces de suplir la función de las células beta ya degranuladas.

A su vez, Miyakawa y cols. (38), con el nuevo inmunosupresor ya citado, el FK-506, han logrado en la rata NOD, genéticamente diabética, prevenir el desarrollo de insulitis y DMID por un efecto inhibitorio de la autoinmunidad mediada por linfocitos T.

Estas investigaciones abren expectativas de lograr a futuro métodos inmunosupresores más eficaces que los actuales, que permitan intervenciones terapéuticas incluso en diabéticos insulinodependientes establecidos, siempre que se realicen oportunamente, antes de la destrucción total de los islotes.

INMUNOTERAPIA EN LA DIABETES HUMANA

Hace más de 10 años se iniciaron en humanos los primeros intentos terapéuticos para frenar el proceso citotóxico que provoca la destrucción del aparato betainsular y que conduce al desarrollo de la DMID. Las primeras experiencias, con escasos o nulos resultados, fueron realizadas en pequeñas series de enfermos, sin grupos controles, en distintos momentos de la enfermedad y con diferentes inmunosupresores.

A comienzos de la década de 1980 se hicieron ciertos progresos debido a dos hechos: la introducción de la ciclosporina como inmunodepresor y el conocimiento de que al momento del diagnóstico de la DMID, ya se había destruido el 80-90% de las células beta. Esto último indicaba que una intervención precoz, antes de la cuarta semana de iniciados los síntomas, podría lograr la regeneración de las células remanentes y eventualmente revertir la diabetes.

En la década pasada, en consideración al creciente interés y desarrollo del tema, diversos investigadores crearon grupos de trabajo internacional como el "Canadiense-europeo" y más recientemente el "International Diabetes Immuno–therapy Group" (39), con el objeto de estandarizar los estudios y realizar trabajos cooperativos en iguales condiciones y con un número suficiente de casos que permitiera obtener conclusiones válidas.

A pesar de los progresos de los últimos años en este campo, los resultados han sido limitados, lográndose sólo una mayor frecuencia y prolongación del período de remisión, el que persiste mientras se mantiene la terapia inmunosupresora. Una vez suspendida ésta, reaparece la DMID, no habiéndose descrito ningún caso de curación.

Los grupos de trabajo han definido la remisión total, como un estado en que el paciente no requiere insulina y presenta cifras normales de glicemia y hemoglobina glicosilada.

El empleo de drogas inmunosupresoras no parece promisorio, debido a la toxicidad de las actualmente disponibles y al hecho de que en una enfermedad autoinmune el tratamiento tendría que ser permanente o, a lo menos, durante largos años, lo que aumenta el peligro de los efectos colaterales y los de la inmunodepresión.

Otros fármacos de diferente origen y mecanismo de acción, como la nicotinamida, abren nuevas esperanzas en la búsqueda de un tratamiento preventivo de la DMID. Es interesante destacar que Lazarow (40) en 1947, ya había demostrado experimentalmente en la rata que la nicotinamida endovenosa tenía un efecto protector en el desarrollo de diabetes por aloxano.

Inmunoterapia en la diabetes establecida

La bibliografía de los últimos años presenta una cantidad abrumadora de artículos sobre intentos terapéuticos con diversos inmunosupresores en DMID de diagnóstico reciente. Así, se ha empleado prednisona, azatioprina, combinación de ambas, u otras drogas, con escasos o nulos resultados (41). Por ello, revisaremos sólo los estudios realizados con ciclosporina, que son los que inicialmente mostraron efectos más prometedores, y los efectuados con nicotinamida, por ser los más recientes.

La ciclosporina, un oligopéptido cíclico, es un potente inmunosupresor que inhibe la proliferación de los linfocitos T y la liberación de citoquinas, como la interleukina-1, que tiene una acción citotóxica directa sobre las células beta. Los informes de los autores canadienses (42), franceses (43) y posteriormente del grupo canadiense-europeo (44), son bastante concordantes respecto al grado de efectividad del tratamiento inmunosupresor con ciclosporina en DMID de corta evolución. En síntesis, todos ellos dan cuenta que el empleo de esta droga, en dosis de 7,5 a 10 mg/kg/día por períodos de 1 a 2 años, logra remisiones totales que alcanzan al 50% de los sujetos tratados y que los resultados son más favorables cuanto más precoz se inicia su empleo (2 semanas de insulinoterapia) (45). Además, agregan que la ciclosporina mejora la función betainsular medida por los niveles de péptido C durante el período de tratamiento.

Como efectos secundarios de la droga, informan de una elevación de la creatinina plasmática que regresa a la normalidad una vez suspendida ésta. No obstante, en algunos casos del estudio canadiense-europeo, la histología renal mostró fibrosis intersticial y atrofia tubular de grado leve o moderado, lo que pone una señal más de alarma en trabajos de este tipo.

Lipton y cols. (46), en una revisión del tema, en relación al costo/beneficio de los tratamientos inmunosupresores en DMID, concluyen que los efectos adversos son de tal magnitud que no hacen recomendable su uso.

Finalmente, en 1991 el grupo canadiense-europeo (47) informa que el empleo de ciclosporina sólo retrasa temporalmente la progresión del daño betainsular, pero que este efecto se pierde rápidamente al suspender la droga. Además, anotan que el fármaco no modifica el curso posterior de la diabetes.

En resumen, se podría decir que la ciclosporina, al menos, ha sido ya suficientemente estudiada y no ha demostrado ser útil como un agente curativo de la DMID.

En los últimos cinco años, reactivando las ideas de Lazarow (40), confirmadas por otros investigadores básicos, se ha intentado revertir la DMID empleando nicotinamida en sujetos recién diagnosticados.

El mecanismo de acción de la nicotinamida como agente inmunomodulador, actúa a lo menos en dos puntos. Por una parte es un captador de radicales libres y, por otra, inhibe la activación de la enzima poli (ADP-ribosa) sintetasa, frenando la disminución del contenido intracelular de DNA; la elevación de DNA favorece la síntesis de proinsulina. Además, la nicotinamida en la rata, inhibe a los macrófagos activados destructores de células

beta y la expresión de antígenos Clase 2 MHC de estas células, que es inducida por citoquinas, factor de necrosis tumoral e interferón gamma (48). Todos estos procesos participan en la lesión de las células beta en la DMID humana.

Pese a que las bases teóricas resultaban prometedoras, los estudios en el ser humano han fracasado en demostrar la utilidad de la nicotinamida en la reversión de la DMID. Sólo Vague (49), el pionero en esta línea, informó que este fármaco utilizado a una dosis de 3,0 g/día, durante 6 meses, lograba un mayor número y una prolongación del período de remisión. Mendola y cols. (50) no confirmaron estos hallazgos y únicamente encontraron que a los 45 días de administrada la droga, existía un incremento del péptido C post estímulo de glucagón, significativamente diferente al grupo control; posteriormente se perdía este efecto.

El grupo de la Universidad de Colorado (51), tampoco pudo demostrar ninguna acción beneficiosa de la nicotinamida en DMID, tratados con 1,5 g durante 12 meses.

Podría decirse, con bastante certeza, que hasta hoy no existe ningún fármaco que sea eficaz en curar la diabetes insulinodependiente, por precoz que se inicie la terapia. Ello sin duda se debe a que una vez diagnosticada la DMID, ya existe un daño demasiado extenso y un proceso autoinmune que se perpetúa, pese a cualquier tipo de intervención.

Inmunoterapia preventiva en la diabetes insulinodependiente

Agotadas temporalmente las posibilidades curativas, la investigación se ha orientado a buscar medidas preventivas en individuos con alto riesgo de desarrollar una DMID, como son los niños con múltiples marcadores de susceptibilidad genética a la enfermedad.

Un trabajo cooperativo reciente de las Universidades de Colorado, EE.UU. y Auckland, Nueva Zelandia (52), muestran por primera vez resultados promisorios en la prevención de la DMID con nicotinamida. Trataron dos grupos de jóvenes menores de 16 años, con antecedentes de DMID en parientes de primer grado, ICA positivos > 80 UI y un deterioro franco de la primera fase de secreción insulínica. Un grupo recibió placebo y el otro nicotinamida 3,0 g diarios, ambos fueron seguidos desde el inicio de la terapia durante 60 meses o hasta que apareciera la DMID. Los 8 niños del grupo control desarrollaron diabetes, el último lo hizo a los 57 meses de observación, mientras que de los 14 tratados con nicotinamida, en sólo 1 apareció la enfermedad a los 25 meses de seguimiento.

Es interesante destacar que el único sujeto con DMID en la serie tratada, correspondió al joven que mostró inicialmente la mayor falla secretora de ambos grupos, lo que traduce un proceso autoinmune más acentuado.

De lo anotado se desprende que es posible la prevención de la DMID con nicotinamida en sujetos de alto riesgo, pero ésta debe efectuarse antes que el compromiso betacelular sea demasiado extenso.

CONCLUSION

En el momento actual se vislumbran dos grandes líneas futuras en la prevención y/o curación de la DMID ya establecida. En la primera, es posible que la nicotinamida u otras drogas empleadas oportunamente en individuos de alto riesgo de desarrollar la DMID, sean capaces de prevenirla, más aún el día que se cuente con marcadores de absoluta seguridad.

En la curación de la DMID, pareciera que la única vía realmente promisoria sería el transplante de células beta, una vez solucionados todos los problemas actualmente existentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Sutherland DER: Report from the International Pancreas Transplant Registry. Diabetologia 1991; 34 [Suppl 1]: S28-S39
2. Cosimi AB, Auchincloss H, Delmonico FL. y cols: Combined kidney and pancreas transplantation in diabetics. Arch Surg 1988; 123: 621-625.
3. Hellerström C: A method for the microdissection of intact pancreatic islets of mammals. Acta Endocrinol 1964; 45: 123-7
4. Moskalewski S: Isolation and culture of the islets of Langerhans of the guinea pig. Gen Comp Endocrinol 1965; 5: 342-5
5. Walter PK, Dickneite G, Schorlemer H. y cols: Prolongation of graft survival in allogeneic islet transplantation by (-) 15-Deoxyspergualin in the rat. Diabetologia 1987; 30: 38-40
6. Mellgren A, Schnell-Landström AH, Petersson B, Andersson A: The renal sub-capsular site offers better growth conditions for transplanted mouse pancreatic islet cells than the liver or spleen. Diabetologia 1986; 29: 670-2
7. Bobzien B, Yasunami Y, Marjercik M. y cols: Intratesticular transplants of islet xenografts (rat to mouse). Diabetes 1983; 32: 213-7

8. Hahn HJ, Kutter B, Dunger A. y cols: Prolongation of rat pancreatic islet allograft survival by treatment of recipient rats with monoclonal anti-interleukin-2 receptor antibody and cyclosporin. Diabetologia 1987; 30: 44-6
9. Fritschy WM, Strubbe JH, Wolters GH, Van Schilfgaarde R: Glucose tolerance and plasma insulin response to intravenous glucose infusion and test meal in rats with microencapsulated islet allografts. Diabetologia 1991; 34: 542-7
10. Mauer SM, Sutherland DER, Steffes MW. y cols: Pancreatic islet transplantation. Effects on the glomerular lesions of experimental diabetes in the rat. Diabetes 1974; 23: 748-53
11. Sima AAF, Chakrabarti S, Tze WJ, Tai J: Pancreatic islet allograft prevents basement membrane thickening in the diabetic rat. Diabetologia 1988; 31: 175-81
12. Brons IGM, Calne RY, Rolles K. y cols: Paratopic segmental pancreas transplantation allows portal venous insulin delivery avoiding peripheral hyperinsulinemia. Diabetologia 1986; 29(A): 522
13. Ostman J, Lundgren G, Tydén G. y cols: Pancreatic transplantation in diabetes mellitus: Present status. Acta Endocrinol 1986; 272: 65-71
14. Groth CG, Tydén G, Brattström C. y cols: Pancreatic transplantation for diabetes mellitus: The Stockolm experience. Transpl Proc 1988; 20: 862-5
15. Brekke IB: Indications and results of pancreatic transplantation: The Oslo experience 1983-1990. Diabetologia 1991; 34 [Suppl 1]: S18-S20
16. Baumgartner D, Schlumpf R, Largiader F: Cyclosporine A interferes with postoperative blood glucose control after clinical pancreas transplantation. Transpl Proc 1987; 19: 4009-10
17. Robertson RP: Pancreas transplantation in humans with diabetes mellitus. Diabetes 1991; 40: 1085-9
18. Lacy PE: Pancreas and islet transplantation in diabetes mellitus. En: Krall LP. ed: World Book Diabetes in Practice. Vol. 2. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1986; pp 115-6
19. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DER. y cols: Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1988; 318: 208-14
20. Solders G, Wilczek H, Gunnarsson R. y cols: Effects of combined pancreatic and renal transplantation on diabetic neuropathy: a two-year follow up study. Lancet 1987; ii: 1232-5
21. Van der Vliet JA, Navarro X, Kennedy WR. y cols: The effect of pancreas transplantation on diabetic polineuropathy. Transplantation 1988; 45: 368-70
22. Bohman SO, Wilczek H, Tydén G. y cols: Recurrent diabetic nephropathy in renal allografts placed in diabetic patients and protective effect of simultaneous pancreatic transplantation. Transpl Proc 1987; 19: 2290-3
23. Morel P, Goetz FC, Moudry-Munns K. y cols: Long-term glucose control in patients with pancreatic transplants. Ann Intern Med 1991; 115: 694-9
24. Squifflet JP, Sutherland D, Florack G, Alexandre G: Current status of clinical pancreas transplantation. Acta Anaesthesiol Belg 1986; 37: 101-5
25. Jovanovic L, Brennan M, Kitabchi A. y cols: Human fetal islet transplantation in man. Diabetologia 1986; 29 [Abstr.]: 555
26. Kneteman NM, Alderson D, Scharp D: The isolation and purification of human pancreatic islets. Transpl Proc 1987; 19: 3469-70
27. Warnock GL, Rajotte RV, Evans MG. y cols: Isolation of islets of Langerhans following cold storage of human pancreas. Transpl Proc 1987; 19: 3466-8
28. Tuch BE, Sheil AG, Turtle JR: Long-term survival of human fetal pancreatic tissue transplanted into an insulin-dependent diabetic patient. Diabetic Med 1986; 3: 24-8
29. Warnock GL, Kneteman NM, Ryan E. y cols: Normoglycemia after transplantation of freshly isolated and cryo preserved pancreatic islets in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1991; 34: 55-8
30. Tzakis AG, Ricordi C, Yijun Zeng R. y cols: Pancreatic islet transplantation after upper abdominal exanteration and liver replacement. Lancet 1990; 336: 402-5
31. Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS: Review of world's experience with pancreas and islet transplantation and results of intraperitoneal segmental pancreas transplantation from related and cadaver donors at Minnesota. Transpl Proc 1981; 13: 291-7
32. Lampeter EF, Gignore A, Gale EAM, Pozzilli P: Lessons from the NOD mouse for the pathogenesis and immunotherapy of human type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1989; 32: 703-8
33. Brayman KL, Armstrong J, Shae LM. y cols: Prevention of diabetes in BB rats by intermittent administration of cyclosporine. Surgery 1987; 102: 235-41
34. Formby B, Miller N, Garrett R, Peterson Ch: Effects of low-dose cyclosporine prophylaxis in non-obese diabetic mice. J Pharm Exp Ther 1987; 241: 1106-11
35. Mori Y, Suko M, Okudaira H. y cols: Preventive effects of cyclosporine on diabetes in NOD mice. Diabetologia 1986; 29: 244-7
36. Jaworski MA, Jewell LD, Honore L. y cols: Immunosuppression in autoimmune disease: The double edge sword. Clin Invest Med 1987; 10 [Suppl]: 488-95
37. Hahn HJ, Lucke S, Klöting I. y cols: Curing BB rats of freshly manifested diabetes by short term treatment with a combination of a monoclonal anti-interleukin 2 receptor antibody and a subtherapeutic dose of cyclosporin A. Eur J Immunol 1987; 17: 1075-8
38. Miyagawa J, Yamamoto K, Hanafusa T. y cols: Preventive effect of a new immunosuppressant FK-506 on insulitis and diabetes in non-obese diabetic mice. Diabetologia 1990; 33: 503-5
39. Kolb H, Bach JF, Eisembarth GS. y cols: Criteria for immune trials in type I diabetes (IDIG Statement). Lancet 1989; 2: 686-9

40. Lazarow A: Protection against alloxan diabetes. Anat Rec 1947; 97: 353-8
41. Mistura L, Beccaria L, Meschi F. y cols: Prednisone treatment in newly diagnosed type I diabetic children: 1-year follow-up. Diabetes Care 1987; 10: 39-43
42. Stiller CR, Dupré J, Gent M. y cols: Effects of cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. Science 1984; 223: 1362-7
43. Feutren G, Assan R, Karsenty G. y cols: Cyclosporin increases the rate and lenght of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. Lancet 1986; 2: 119-24
44. The Canadian-European randomized control trial group: Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention. Association of 1-year of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. Diabetes 1988; 37: 1574-82
45. Bougneres PF, Carel JC, Castano L. y cols: Factors associated with early remission of type I diabetes in children treated with cyclosporine. N Engl J Med 1988; 318: 663-70
46. Lipton R, Laporte R, Becker DJ: Cyclosporin therapy for prevention and cure of IDDM: epidemiological perspective of benefits and risks. Diabetes Care 1990; 13: 776-84
47. Martin S, Schernthaner G, Nerup J. y cols: Follow-up of cyclosporin A treatment in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: lack of long-term effects. Diabetologia 1991; 34: 429-39
48. Yamada K, Miyajima E, Nonaka K: Inhibition of cytokine-induced MHC class II but not class I molecule expression on mouse islet cells by niacinamide and 3-aminobenzamide. Diabetes 1990; 39: 1125-30
49. Vague P, Vialettes B, Lassman-Vague V, Vallo JJ: Nicotinamide may extend remission phase in insulin-dependent diabetes. Lancet 1987; 1: 619-20
50. Mendola G, Casamitjana R, Gomis R: Effect of nicotinamide therapy upon B-cell function in newly diagnosed type I (insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1989; 32: 160-162.
51. Chase HP, Butler-Simon S, Garg S. y cols: A trial of nicotinamide in newly diagnosed patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1990; 33: 444-6
52. Elliot RB, Chase HP: Prevention or delay of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in children using nicotinamide. Diabetologia 1991; 34: 362-5

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
Servicio de Bibliotecas
FACULTAD DE MEDICINA

36 INDICE ALFABETICO DE MATERIAS

– A –

Acantosis nigricans: 67, 184, 333
Acarbosa: 164
Acetoacetato:
- ver ácido acetoacético

Acetil-CoA: 59, 63
Acetona: 66, 164
Acido:
- acetoacético: 61, 65, 191
- beta hidroxibutírico: 61, 65, 191
- grasos: 50, 63, 64, 98, 191, 280
- láctico: 68
- omega 3-6: 125, 247

Acil-carnitin-transferasa: 66, 191
Acidosis láctica: 159
ACTH: 58, 320
Actividad física: 103, 123, 186, 343, 354
Adenil-ciclasa: 57
Adrenérgicos, síntomas: 178
Agregación:
- eritrocitaria: 227
- plaquetaria: 228

Albuminuria: 85, 273, 288
Alcohol: 129
- hipoglicemia: 185
- reacción Antabús: 157
- y dislipidemias: 242

Aldosa-reductasa:
- enzima: 222, 261, 293
- inhibidores: 263, 293, 298

Alelo: 41
Alergia a:
- drogas orales: 156, 333
- insulina: 148, 334

Alfa glicerofosfato: 68
Algoritmos: 146
Aliento cetónico: 193
Alimentos:
- composición: 130
- educación: 117

Amadori, productos de: 82, 224
Amilina: 49
Amiloide: 49
Aminoácidos: 65, 69
Aminoguanidina: 226
Amiotrofia: 295, 298
AMP cíclico: 51
Amputaciones: 311, 317
Análogos de insulina: 139
Anestesia: 322
Angiofluoresceínografía: 264, 268
Anomalías congénitas: 365, 378, 381
Anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa: 28
Anormalidad previa de la tolerancia a la glucosa: 28
Antibióticos: 209, 316
Anticonceptivos: 372
Anticuerpos:
- antiinsulina: 44
- antiislotes: 43, 44, 92
- anti-receptores: 67, 184
- autoanticuerpos: 43

Aparato digestivo y diabetes: 304
Apoproteínas: 88, 235
Arteriografía: 301, 315
Arterioesclerosis: 235, 358
- epidemiología: 38
- y corazón: 253
- y lípidos: 235, 242, 244
- y pie diabético: 312

Aspartame: 128
ATP: 59, 223
Autocontrol: 166
- ajuste de insulina: 176
- en DMID: 169
- en DMNID: 176
- esquemas: 170
- exámenes: 166

Autofosforilación del receptor: 51
Axón: 291, 294, 298
Ayunas:
- glicemia: 76
- glucosa: 63
- hiperglicemia: 68, 191, 205
- insulinemia: 88, 90, 100

Azathioprina: 277, 396

– B –

Bacteriuria: 275
Bacterias:
- ver infecciones

Balanitis: 327
Banting, Frederick: 19
Baro-receptores: 258
Bebidas dietéticas: 128
Best, Charles: 19
Beta, betacelular:
- ver célula beta

Beta hidroxibutirato:
- ver ácido beta hidroxibutírico

Beta oxidación: 65, 191
Bicarbonato: 192, 198
Biguanidas: 158
Biopsia de nervio: 298
Bioquímica de la diabetes: 56
Bloqueadores:
- alfa y beta: 284, 287
- de la ECA: 273, 276, 286, 288

BMI:
- ver Indice de Masa Corporal

Bombas de infusión continua: 147
Bradikinina: 230,
Buformina: 158, 160
By pass arterial: 317

– C –

Calcio: 57, 280
Calmodulina: 57
Calorías, aporte: 122, 124
Cáncer de páncreas: 308, 309, 355
Capacidad intelectual: 385
Capilares: 226, 232
- glomerulares: 272

Cardiovascular: 252
- ver Corazón y diabetes

Carnitina: 60, 66, 191
Carnitin-acil-transferasa: 66, 191
Catabolismo: 194
Catarata: 223, 261
Catecolaminas: 180, 320
Ceguera: 261, 269

Células alfa:
- función: 52, 56
- glucagón: 52, 56, 60, 61, 180, 192
Células beta: 56
- autoinmunidad: 43, 338
- citoplasma: 59
- daño: 66
- destrucción: 46, 67, 338
- función: 57, 60
- gránulos: 57
- reducción: 67
- secreción: 48, 57, 66
Células delta: 56
- somatostatina: 52, 56, 58, 62
Células efectoras, anormalidades: 67
Células F: 56
Células L: 61
Cetoacidosis diabética grave: 71, 191, 347
- clínica: 193
- definición: 191
- diagnóstico: 195
  - diferencial: 196
- factores causales: 193
- laboratorio: 194
- mortalidad: 201
- tratamiento: 195, 347
  - complicaciones: 200
Cetogénesis: 191
Cetonemia: 69, 191, 194
Cetonuria: 168
Ciclamato: 128
Ciclo de Krebs: 64
- de Randle: 98, 280
Ciclosporina: 277, 394, 396, 401
Cirugía y diabetes: 320
- complicaciones: 320, 321
- esquemas: 322
Cistitis: 212, 213
Cistometría: 300
Clamp euglicémico hiperinsulinémico: 89
Clasificación: 23
- clases clínicas: 24
- clases de riesgo estadístico: 24, 28
Clearance de creatinina: 86, 276
Clorpropamida: 156, 160
Colecistitis: 220, 309
Colecistoquinina: 58, 62
Colesterol: 64, 130
- HDL: 87, 237, 242
- LDL: 87, 237
- VLDL: 87, 236
- total: 86, 245
- enzimas: 235, 237, 249
Coma hiperosmolar: 203
- causas: 204, 356
- fisiopatología: 203
- laboratorio: 205
- mortalidad: 208
- tratamiento: 206
Complicaciones agudas: 178, 191, 203, 209
Complicaciones crónicas: 222
- epidemiología: 37
- macrovasculares: 222
- microvasculares: 222, 226
- patogenia: 222
Contrarregulación hormonal: 179
Contratransporte:
- Na/H: 280
- Na/Li: 281, 282
Control metabólico: 81, 102, 353
Corazón y diabetes: 252
Corticoides: 161
Cortisol: 180, 320
Creatinina: 86, 276
Cristalino: 222, 261
Cuerpos cetónicos: 61, 65

– D –

Dawn: 146
- ver fenómeno del alba
Debridamiento: 316
Descompensación metabólica: 193, 295, 316
Desensibilización a la insulina: 149
Desequilibrio de unión: 42
Deshidratación: 193, 203
Desmielinización: 223, 271, 291
Desnutrición: 121
- diabetes: 25
Desprendimiento retinal: 268, 270
Desunión axoglial: 291, 294
Diabetes en el niño: 336
- clasificación: 336
- complicaciones:
  - agudas: 347
  - crónicas: 348
  - terapéuticas: 346
- cuadro clínico: 339
- diagnóstico: 339
- epidemiología: 337
- etiopatogenia: 337
- pronóstico: 349
- remisión: 340
- tratamiento: 341
Diabetes mellitus:
- clasificación: 23
- clínica: 71
- complicaciones: 178, 191, 203, 209, 222
- definición: 22
- diagnóstico: 71, 76, 79
- disminución de tolerancia a la glucosa: 27, 75, 94, 99, 105, 353
- dieta: 119, 127
- en el senescente: 351
- epidemiología: 29
- etiología: 41
- gestacional: 27, 76, 369
- historia: 17
- incidencia: 32, 35
- insulinodependiente: 24, 34, 41, 74, 121, 124, 143, 169, 185, 336
- no insulinodependiente: 25, 29, 46, 74, 125, 144, 154, 176, 185
- mortalidad: 33, 37
- otros tipos de diabetes: 26, 75
- por desnutrición: 25
  - pancreática fibrocalculosa: 26, 75
  - pancreática por carencia proteica: 26, 75
- prevalencia: 29, 34, 95
- remisión: 144, 340
- salud pública: 20
- tratamiento: 102
  - actividad física: 103
  - autocontrol: 166
  - dieta: 119
  - drogas orales: 154
  - educación: 109
  - insulina: 134, 341
- y embarazo: 360
Diacilglicerol: 61
Diagnóstico: 71, 76, 339
- criterios: 79
Diálisis: 277
Diarrea: 307
Dientes: 219, 332
Dieta:
- composición: 122
- dietoterapia: 119
- en DMID: 121, 124
- en DMNID: 125
- en embarazo: 125, 367
- en ciertas patologías: 126, 276, 283
- fibra dietaria: 127
- objetivos: 119
- prescripción: 129, 131
Dímero, insulina: 134
Dislipidemias: 235, 241, 284
- clasificación: 239
- diagnóstico: 244
- dieta: 127, 245
- en DMID: 240, 343
- en DMNID: 241
- fisiopatología: 240
- normolipemiantes: 246
- prevalencia: 243
- tratamiento: 245
Disminución de tolerancia a la glucosa: 27, 75, 94, 99, 105, 284, 353
Diuresis osmótica: 192, 203
Diuréticos: 284, 287
DMID: 24, 34, 41, 74, 121, 124, 143, 169, 185
DMNID: 25, 29, 46, 74, 125, 144, 154, 176, 185
DNA, recombinación: 135
Doppler: 312
2-3-difosfoglicerato: 227
Dosis-gen: 42
Down regulation: 97
Drogas orales: 154
- ver hipoglicemiantes orales
Drogas hipotensoras: 285

– E –

Edema cerebral: 200, 207
- insulínico: 151, 334
- macular: 262, 264, 268
Educación y diabetes: 109
- activa e integrada: 109
- individual y grupal: 115
- material didáctico: 113
- programa: 111, 115
Edulcorantes: 128
Efecto Somogyi: 146, 186
- Antabús: 157, 333
Ejercicio físico: 103, 123, 343
- e hipoglicemia: 186
- programa: 105
- respuesta cardiovascular: 254
Electroforesis: 88
Electrólitos: 194, 198
Embarazo y diabetes: 360
- clasificación y prevalencia: 361
- diabetes gestacional: 369
- modificaciones metabólicas: 360
- problemas médico-obstétricos: 362
- recién nacido: 363
- tratamiento: 367
- y complicaciones: 366
Endocrinopatías: 26, 75
Endotelio: 225, 228
- alteraciones: 229, 232
Enfermedad arterial:
- oclusiva: 286, 312
- coronaria: 252, 279
Enteropatía diabética: 307
Enzima convertidora de angiotensina: 230, 286
Enzimoinmunoanálisis: 91
EOD: 47, 48
Epidemiología: 29, 37
Estacionalidad de DMID: 36, 45
Estado antropométrico: 73
- de conciencia: 73, 193
- nutricional: 71
Esteatorrea: 307
Etiopatogenia DMID: 41
- DMNID: 47
Exocitosis: 57
Expectativa de vida: 38, 311, 349
Exudados retina: 265, 266
Eyaculación retrógrada: 301

– F –

Factores psicológicos y psicosociales: 384
Fagocitosis: 210
Fenómeno del alba: 146, 186
Fetal:
- anomalías: 365, 378
- hiperglicemia: 364
- hipoglicemia: 364, 377
- macrosomía: 364
- mortalidad: 363
FK-506: 398
Fibra dietaria: 127, 248
- en alimentos: 130
Fibrinógeno: 228
Fibronectina: 232
Fisiopatología: 56
Fondo de ojo: 264, 266
Fosfatidil inositol: 223, 293
Fosfatidil trifosfato: 61
Fosfoinositidos: 51
Fosfolípidos: 57
Fotocoagulación: 268, 269
Fracaso secundario a hipoglicemiantes orales: 162
Framingham, estudio de: 244, 252
Fructosa: 68, 128
Fructosamina: 77, 83
Futuro de la DMID: 393
- inmunoterapia: 399
  - en animales: 399
  - en diabetes: 400
  - en DMID: 399
  - preventiva: 402
- transplantes: 393
  - autotransplante: 398
  - de islotes: 393, 394
    - en animales: 394
    - en humanos: 395
    - funcionalidad: 394
    - rechazo: 398
    - reversibilidad de lesiones: 395, 397
  - de páncreas: 393, 395
    - técnica: 395

– G –

Galactosa, galactosemia: 263
Gangliósidos: 299
Gangrena diabética: 313, 317, 326
Gastrina: 62
Gastropatía diabética: 306
Gen, genotipo: 42
Gestacional, diabetes: 27, 76
GIP: 62
Glaucoma: 263, 268
Glibenclamida: 156, 160
Glicemia: 76
- de ayunas: 50
- diagnóstica: 77, 79
- métodos: 81
- microglicemia: 166
- regulación: 180
- sistemas rápidos: 82
Gliclazida: 156, 160
Glicogénesis: 63, 64
Glicogenólisis: 180, 191
Glicógeno-sintetasa: 52, 64, 97
Glicólisis: 63, 64
Glicosilación no enzimática de proteínas: 77, 82, 224, 294
- fructosamina: 83
- hemoglobina glicosilada: 77, 83
- productos terminales: 224
Glipizida: 156, 160

Glóbulo rojo, alteraciones: 227
Glomérulo: 272
- capilares: 272
- filtración: 272
- membrana basal: 231, 273, 274
- podocitos: 223
Glomeruloesclerosis: 274
Glucagón: 52, 56, 60, 61, 180, 192
- biosíntesis: 60
Glucocorticoides: 161
Glucógeno: 63
- degradación: 65
- metabolismo: 65
Gluconeogénesis:
- ver neoglucogénesis
Gluco-regulación: 180
Glucosa:
- absorción: 62
- captación: 62
- contra-regulación: 62, 180
- estímulo: 63
- glicólisis: 63, 64
- hepática: 280
- homeostasis: 56, 71
- liberación: 63
- metabolismo: 64
- producción: 64
- prueba de tolerancia oral: 77, 80
- regulación: 62, 180
- sensores: 148
- tolerancia disminuida: 27, 75, 94, 99, 105, 284
- transportadores: 51, 59
- utilización: 63
Glucosa-6-fosfatasa: 50
Glucosa-6-fosfato: 63
Glucosa-deshidrogenasa: 81
Glucosa-oxidasa: 81
Glucosuria: 77
- métodos: 82, 167
Glucotoxicidad: 54, 68, 100

– H –

Hallux valgus: 314
HDL-colesterol: 87, 237
Hemodiálisis: 276
Hemoglobina glicosilada: 77, 83, 102
Hemorragias retinales: 265, 268
Heparina: 200, 207
Heparán sulfato: 223, 232, 273
Hepatomegalia: 74
Herencia de DMID: 41
- de DMNID: 47
Heterogeneidad genética: 47
Hexámero, insulina: 57, 134
Hexoquinasa: 81
Hidratación: 197, 206
Hidratos de carbono:
- contenido de alimentos: 131
- en la dieta: 122
- metabolismo: 62
Hígado graso: 308
Hijo de madre diabética: 375
- cuadro clínico: 376
- mortalidad perinatal: 375
- pronóstico: 380
- tratamiento: 380
Hiperbilirrubinemia: 379
Hipercolesterolemia: 235, 244, 248
Hiperglicemia: 191, 194, 205
Hiperinsulinemia: 96, 242, 280, 352
Hiperkalemia: 197, 273, 285
Hiperlipidemia: 235, 240
Hiperosmolaridad: 203
Hipertensión arterial: 272, 275, 276, 279
- fisiopatología: 279
- tratamiento: 283
Hipertrigliceridemia: 195, 246
Hipocalcemia: 379
Hipoglicemia: 178, 356
- causas: 183
- coma hipoglicémico: 179, 188
- complicaciones: 187
- contrarregulación: 179, 181
- definición: 178
- diagnóstico: 178
- en DMID: 185, 346
- en DMNID: 185
- en el niño: 185
- fetal: 364
- frecuencia: 179
- glucagón en: 187
- morbimortalidad: 188
- por alcohol: 185
- por drogas orales: 157, 185, 187
- por ejercicio físico: 106, 186
- por insulina: 148, 185, 187, 346
- prevención: 189
- síntomas adrenérgicos o neurovegetativos: 178
  - neuroglucopénicos: 178, 188
  - encefalopatía: 179, 188
- tratamiento: 187
Hipoglicemiantes orales: 154, 355
- acarbosa: 164
- asociación con insulina: 163
- biguanidas: 158
- acción: 158
- efectos tóxicos: 159
- estructura química: 158
- farmacocinética: 158
- reacciones adversas: 158
- tipos: 158, 334
  - buformina: 158, 160
  - metformina: 158, 160
- contraindicaciones: 161
- fracaso primario y secundario: 162
- hipoglicemia: 157
- indicaciones: 159
- interacciones: 161
- otros fármacos hipoglicemiantes: 164
- potencia y dosis: 159
- sulfonilureas: 154
- acción: 154
- efectos tóxicos: 157
- estructura química: 154
- farmacocinética: 155
- reacciones adversas: 156, 333
- tipos: 156
  - clorpropamida: 156, 160
  - glibenclamida: 156, 160
  - gliclazida: 156, 160
  - glipizida: 156, 160
  - tolbutamida: 156, 160
- uso inapropiado: 163
Hipokalemia: 197, 200, 206
Hipotensión: 193, 205
- postural: 257, 276, 284
Hipotermia: 193, 205, 208
Hipoxia: 227, 263, 292, 321
Histocompatibilidad HLA: 41, 46, 338
Homeostasis: 56, 71, 180
Hormonas: 56, 180

– I –

Impotencia sexual: 284, 300
Incidencia de DMID: 35
- de DMNID: 32
Indice:
- creatinina-talla: 121
- de masa corporal: 120
- glicémico de alimentos: 127, 130
Infarto del miocardio: 253

Infecciones: 209
- bacteremia: 217
- bacteriuria: 212
- localizaciones: 212
- candidiasis: 219, 327
- cutáneas: 214
- del pie: 312
- fúngicas: 214, 218, 219
- periodontales: 219, 332
- pulmonares: 215
- septicemias: 217
- tuberculosis: 216
- urinarias: 212, 275
- mecanismos de defensa: 209
- virales y DMID: 36
Infusión continua de insulina: 147
Inhibidores de:
- aldosa-reductasa: 263, 293, 298
- ECA: 273, 276, 286, 288
Inmunidad: 43, 44, 211
Inmunosupresión: 396
Inmunoterapia: 399, 400, 402
Insuficiencia renal: 272, 276
Insulina: 134
- acción: 60, 97
- ajuste de dosis: 106, 176
- alergia: 148
- análogos: 139
- anticuerpos: 43, 44, 92
- biosíntesis: 56, 66
- concentración de preparados: 138
- descubrimiento: 19
- dosis: 144, 145, 146
- edema: 151, 334
- especie de origen: 134
- galénica: 134
- hipoglicemia: 148, 178, 346
- humana: 138
- insulinemia: 88, 90, 100
- intermedia: 138
- inyección: 139, 141
- jeringas: 140
- lipodistrofia: 150, 346
- mezclas: 141
- porcina: 134, 138
- presbiopenia: 151
- pureza: 136
- rápida: 137
- reacciones adversas: 148, 334
- receptores: 51, 58, 97
- resistencia: 49, 50, 96, 98. 150
- secreción: 48, 56, 57, 66, 91, 352
- sensibilidad: 51, 88
- tiempo de acción: 137
- tipo convencional: 136
- biosintética: 135
- semisintética: 135
- tratamiento: 134
- complicaciones: 148
- en cetoacidosis: 197
- en embarazo: 368
- esquemas: 144, 170
- intensificado: 145
- unión al receptor: 51, 98
- uso clínico: 142, 355
Insulinodependiente:
- ver DMID
Insulitis: 45
Interferón: 43, 45
Interleukina: 43, 45, 46, 225
Intolerancia a glucosa:
- ver disminución de la tolerancia a glucosa
Islotes: 45, 56
- células: 56
- fisiología: 56
- transplantes: 393, 394
Isquemia: 292, 298, 311

– J –

Janbon: 19, 154
Joslin, Clínica: 37

– K –

Kalemia: 192
Kimmelstiel-Wilson: 274
Krebs, ciclo de: 64
Kussmaul, respiración: 193

– L –

Laboratorio y diabetes: 79
Lactato:
- ver ácido láctico
Lactógeno placentario: 360
Langerhans, islotes de: 18, 45, 56
LCAT: 235, 237
LDL-colesterol: 87, 237
Leucocitosis: 210, 217
Limitación de movilidad articular de las manos: 74, 329
Linfocitos: 43, 46
Linfoquinas: 44
Lipasa lipolítica: 63, 97
Lipasa lipoproteica: 63, 241
Lipemia diabética: 243
Lípidos:
- ateroesclerosis: 235, 242, 244
- composición: 238
- en la dieta: 123
- metabolismo: 62, 240
- transporte: 238
- valores normales: 245
Lipoatrofia: 150, 244, 334
Lipodistrofia: 150, 244, 333
Lipohipertrofia: 150, 334
Lipogénesis: 63, 68
Lipólisis: 68, 192
Lipoproteína: 69, 87, 235
- composición: 238
- e hipertensión: 280
- estructura: 235
- vía de transporte: 238
- y aterogénesis: 244
Lisil-oxidasa: 226
Locus genético: 42

– M –

Macroangiopatía: 222
- epidemiología: 38
Macrosomía: 364, 377
Madre diabética: 363
Magnesio: 280, 378
Malformaciones congénitas: 365, 378, 381
Manifestaciones cutáneas de diabetes: 326
Membrana basal:
- alteraciones: 231
- engrosamiento: 231, 274
Meralgia diabética: 296
Mesangio: 272, 274
Metabolismo: 62
Metformina: 158, 160
Micosis: 214, 218, 328
Microalbuminuria: 85, 273
Microaneurismas: 264
Microangiopatía: 222, 223
Microcirculación: 226
Microglicemia: 166
Migración de leucocitos: 210
Mioinositol: 223, 291, 293
Miocardiopatía diabética: 255
MODY: 25, 29, 47, 74, 336
Monómero, insulina: 134
Mononeuropatías: 296
Monosacáridos: 58
Mortalidad:
- DMID: 37
- DMNID: 33

- general: 33, 37
- neonatal: 363, 375
- por cetoacidosis: 201
- por nefropatía: 277

Motilina: 306
Mucormicosis: 219
Músculo: 63
- ejercicio: 103
- metabolismo: 65

– N –

NADH: 242
NADPH: 63
Necesidades humanas: 111
Necrobiosis lipoídica: 329, 348
Nefropatía diabética: 272
- clínica: 274
- en el niño: 349
- en el senescente: 357
- e hipertensión: 281
- epidemiología: 37
- etapas funcionales: 273
- hipoglicemia: 184
- tratamiento: 275
- y dislipidemia: 242

Neoglucogénesis: 180, 191
Neonatal:
- mortalidad: 363, 375

Neovascularización retinal: 263, 267
Nervio:
- biopsia: 298
- conducción: 297

Neumonía: 215, 216
Neuroglucopenia: 178, 182
Neurotransmisores: 180
Neuropatía: 291, 348
- autonómica: 295, 299
- cardiovascular: 254, 257
- clasificación: 294
- diagnóstico: 297
- en el senescente: 357
- fisiopatología: 291
- métodos de estudio: 258
- mononeuropatía: 296
- neuroartropatía: 296, 312
- pares craneanos: 295, 296
- patogénesis: 292
- polineuropatía: 295
- prevalencia: 291
- tóraco-abdominal: 296
- tratamiento: 298

Nicturia: 72
Nódulos de Ranvier: 291
Normolipemiantes hipoglicemiantes: 249
Nutrición: 71

– O –

Obesidad: 52, 94, 99
- androide: 96, 281
- e hipertensión: 281
- y dislipidemia: 242
- y ejercicio físico: 105

Objetivos terapéuticos: 102
Ojo, fondo de: 264, 266
Onicomicosis: 313, 331
Osmolaridad: 203, 205
Osteomielitis: 318
Otitis externa maligna: 220
Oxidantes, agentes: 226
Oxígeno hiperbárico: 317

– P –

Páncreas:
- artificial: 148
- fisiología: 56
- transplante: 393

Pancreatitis crónica: 308
- y dislipidemia: 245

Papilitis necrotizante: 213, 275
Papilopatía diabética: 270
Parálisis oculomotoras: 271
Patologías asociadas a la diabetes: 72, 358
Péptido C: 57, 91
Péptido inhibidor gástrico: 58
Pericitos: 262
Peritoneodiálisis: 277
Pie diabético: 311, 328
- clasificación: 313
- epidemiología: 311
- etiopatogenia: 311
  - factor vascular: 311
  - neuropático: 312
  - infeccioso: 312
  - predisponente: 312
- examen clínico: 313
- tratamiento: 315
  - curativo: 315
  - especial: 317
  - local: 316
  - preventivo: 315
  - rehabilitación: 318

pH arterial: 191, 194
Pielonefritis: 213, 275
Piruvato: 50
Plaquetas:
- agregación: 228
- función: 228

Placenta, lactógeno: 360
Plasma: 79
- aminoácidos: 65
- cetonemia: 69, 82
- creatinina: 86
- glicemia: 76, 81
- insulinemia: 90
- osmolaridad: 203, 205

Pliegues cutáneos: 121
Polidipsia: 72
Polifagia: 72
Polihidramnios: 362
Polineuritis: 295
Poliol: 68, 222
Polipéptido pancreático: 56, 62
Poliuria: 72, 194
Post operatorio: 323
Potasio, administración: 197, 206, 285
Pregestacional, diabetes: 361
Prednisona: 277, 396
Preproinsulina: 57
Pre operatorio: 321
Presbiopenia: 151
Prevalencia: 29, 95
- DMID: 34
- DMNID: 29

Proinsulina: 57
Prostaglandinas: 57, 227, 229
Proteínas:
- en la dieta: 123
- glicosiladas: 77. 82, 225
- metabolismo: 62

Proteínquinasa: 61, 293
Proteína C: 228
Proteína G: 60
Proteinuria: 85, 288
Proteoglicanos: 223, 230
Prueba de tolerancia a la glucosa oral: 77, 79
- en el embarazo: 80
- endovenosa: 89
- método: 80

Psicología del diabético: 384

– Q –

Quilomicrones: 236, 246
Quimiotaxis: 210
Quiroartropatía: 74, 329

– R –

Radicales libres: 45, 226
Radículopatías: 296
Radioinmunoanálisis: 90
Reacción:
- adrenérgica: 178
- alérgica: 148, 156
- antabús: 157, 333

Receptor, autofosforilación: 51
Receptores insulínicos: 51, 58, 97, 352
Receptor quinasa: 51
Recién nacido: 375
Recombinación DNA: 135
Regulación de la glicemia: 180
Remisión de diabetes: 144, 340
Resistencia insulínica: 49, 50, 96, 98, 150, 279, 352
Retinopatía: 262, 348, 357
- basal: 264, 268
- pre proliferante: 266, 269
- proliferante: 267, 269
- e hipoglicemia: 188

Revascularización: 316
Ribosomas: 57

– S –

Sacarina: 128
Salud pública: 20, 351
Secreción insulínica: 48, 56, 57, 66, 91, 352
Secretagogos: 57
Senescente, diabetes en: 351
- clínica y diagnóstico: 352
- complicaciones agudas: 355
  - crónicas: 357
- dieta: 127, 354
- patogénesis: 351
- tratamiento: 353

Sensibilidad a insulina: 21, 88
Septicemia: 217
Shock: 193, 205, 206, 217
Síndrome:
- denervación cardíaca: 299
- diabético agudo: 72
- diabético crónico: 72
- distress respiratorio: 200
- malabsorción: 307
- nefrótico: 274
- "X": 76, 96, 280

Síntomas y signos de la diabetes: 71
Sistema renina-angiotensina: 227, 272, 275, 281
Sobrevida: 38, 277, 311
Sodio: 198, 205, 280, 282
Sodio-potasio-ATPasa: 223, 293, 294
Soluciones:
- alcalinizantes: 198
- hipertónicas: 187
- hipotónicas: 206
- isotónicas: 206

Somatostatina: 52, 56, 58, 62
Somogyi, efecto: 146, 186
Sorbitol: 68, 128, 223, 261, 291, 293
Stress: 53, 62, 192, 320, 385
Subunidades alfa-beta: 58
Sudoración: 301
Sulfonilureas: 154

– T –

Taquicardia de reposo: 257, 276
Termometría: 298
Tipo I y II, diabetes: 24
- ver DMID y DMNID

Tirosina-quinasa: 51, 58
Tolbutamida: 156, 160
Transferrina: 121
Transplantes: 393
- de islotes: 393, 394
- de páncreas: 393
- de riñón: 277

Transportadores de glucosa: 51, 59
Trastorno:
- ácido-básico: 192
- sudomotor: 301

Tratamiento: 102
- actividad física: 103
- drogas orales: 154
- insulina: 134
- intensificado: 145
- objetivos: 102, 353

Triglicéridos: 63, 68, 87, 195
Trombosis: 200, 205, 207
Tromboxano: 228
Tuberculosis: 216
Tubulina: 57, 225, 292, 294

– U –

UGDP: 157, 158
Ulcera: 312, 317
- neurotrófica: 317
- perforante plantar: 313, 317

Ultracentrifugación: 88
Umbral renal: 72
Uniones "gap": 56
Unión insulina-receptor: 51, 98
Uremia: 273 276
Uroflujometría: 300

– V –

Vasodilatadores: 285, 288
Vejiga:
- disfunción: 300
- neurogénica: 212, 275, 300
- vía de eliminación en transplante de páncreas: 395

Velocidad de conducción nerviosa: 297
Vía glicolítica: 63, 64
- del poliol: 68, 222

Vías biliares: 308
Virus y DMID: 36, 45, 338
Vitamina D, 1-25: 280
Vitrectomía: 270
VLDL-colesterol: 87, 236
Vulvovaginitis: 327

– W –

White, Priscilla: 362. 369

– X –

Xantelasmas: 74, 244
Xantomas: 74, 244

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
Sello visto de Biblioteca
FACULTAD DE MEDICINA

ESTE LIBRO DEBE SER DEVUELTO
EN LA ULTIMA FECHA TIMBRADA

16/3/04	2/10/6		
7/4/04	13/10/06		
5/5/04	25/10/06		
26/5/04	17/4/04		
2/6/04	7/05/07		
8/6/04	6/17/07		
17/04	27/7/7		
7/7/04	14/9/07		
18/8/04	29/10/7		
23/8/04			
27/8/01	12/12/07		
9/9/04	4/6/08		
23/9/04	11/12/08		
12/10/04	17/6/8		
1/10/04	17/11/08		
18/10/04	4/6/9		
22/10/04	9/6/09		
03/11/04	18/9/09		
29/11/04	3/6/10		
17/01/05	15/8/10		
14/4/04	23/8/10		
29/11/04	13/9/10		
2/12/04	28/9/11		
18/3/05	5/9/11		
23/4/05	03/11/11		
29/7/05	03/01/12		
30/8/05	30/5/12		
1/10/05	20/6/12		
13/10/05	6/7/12		
28/10/05	17/7/12		
17/5/06	16/8/12		
26/06/06	05/9/12		
01/06/07			
31/5/04			
26/06/06			

R. c.2 WK810
Diabetes Mellitus / Manuel de los D536d
Ríos Alvarez

Fecha del Préstamo			Nombre del Lector	Fecha del Entrega		
26	10	01	Marisello Contreras	31	10	01
08	11	01	Marisello Contreras	08	11	01
15	11	01	Paulina del Río	20	11	01
28	11	01	Daisy Ruiz Llanos	4	12	01
28	03	02	Carolina Medina	3	04	02
3	4	02	Sandra Alberti	8	4	02
19	4	02	Ysabel Villanova	23	4	02
9	5	02	Sandra Alberti	14	5	02
15	05	02	Roxana Miranda A.	22	05	02
23	05	02	Carmen Sanchez J.	29	05	02
7	6	02	Leyla Alam	11	6	02
27	6	02	Daisy Ruiz H.	2	7	02
18	7	02	PAMELA VERA	28	7	02

Reg. 17243 c.2

WK 810
D536d
1992

Universidad de Valparaíso
Chile
00031030

