

I CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN DIABETES MELLITUS.

Febrero 19, 20, 26, 27 y Marzo 05, 06 del 2010

AUSPICIADO POR LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO, CAPITULO ZULIANO.

Coordinación General: *Capítulo Zuliano de la SVEM*

Coordinador Científico: *Dr. Q. Raúl Caminos Torres*

Motivación

- 1.- La Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo reconoce que la prevalencia y la morbimortalidad por Diabetes Mellitus se ha incrementando peligrosamente en los últimos años. En Venezuela se calcula que el 7 % de la población la padece y se cree que este porcentaje aumentará en las próximas décadas.
- 2.- La gran cantidad de información clínica y experimental en relación con la diabetes desborda la capacidad del médico para estar al tanto de los últimos avances. Por ello la síntesis ofrecida por expertos en temas específicos ayuda al médico a actualizarse.
- 3.- En los últimos años, la industria farmacéutica ha colocado en el mercado un alto número de medicamentos, cuya farmacología y potencial benéfico no son del todo conocidos por la gran mayoría de los clínicos. Uno de los objetivos de este curso es tratar de llenar este vacío.
- 4.- De igual manera, es conveniente que aquellos interesados en el tratamiento de la diabetes conozcan los protocolos actualizados de atención al enfermo, para beneficio de sus pacientes.

RESÚMENES DE LAS PONENCIAS

TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 CON SULFONILUREAS Y MEGLITINIDAS

Dr. Ernesto Rondón

Dos clases de hipoglicemiantes orales estimulan la liberación de insulina por las células betapancreáticas: **Sulfonilureas y Meglitinidas.**

Sulfonilureas (SU): las más conocidas y ampliamente utilizadas son las SU. Ellas actúan sobre las células β pancreáticas uniéndose a los receptores de potasio dependientes de ATP (receptores de sulfonilurea) ubicados en la membrana plasmática. De esta forma se inhibe la salida de potasio, se induce la despolarización de la célula, se abren los canales de calcio dependientes de voltaje, entra calcio al interior de la célula y se facilita la liberación de insulina.

El efecto neto de este proceso es el aumento de la capacidad de respuesta de las células beta a la glucosa. De esto se desprende, que las SU sólo son útiles en pacientes que conserven alguna función de sus células beta. Estos fármacos pueden tener cierto efecto extra pancreático con poca significación clínica, como sería, aumentar la sensibilidad de los tejidos a la insulina.

Existen SU de primera y segunda generación; las de primera son: la Acetohexamida, Clorpropamida y Tolbutamida; éstas han sido reemplazadas por las de segunda generación como la Glipizida, Gliburida (Glibenclamida), Gliclazida y Glimepiride. Todas han demostrado su eficacia por años y se utilizan como monoterapia o en combinación con otros fármacos hipoglicemiantes orales o con insulina. Pueden disminuir los niveles de HbA1c entre el 1 y el 2 %. La elección de la SU

a prescribir depende principalmente de su costo y disponibilidad.

Como se demostró en el estudio **UKPDS** y más recientemente en el **ADOPT** en diabéticos tipo 2, al evolucionar la enfermedad, con el tiempo, se produce una disminución de la masa y función de las células beta y por ende pierden eficacia las SU. El estudio **ADOPT**, ensayo doble ciego, realizado en 4.360 pacientes diabéticos tipo 2, que recibieron Glibenclamida como monoterapia, demostró que después de 5 años, la incidencia de falla terapéutica fue del 34 %, definiéndola como glicemia en ayunas mayor de 180 mgr/dl.

El efecto adverso más común de estos fármacos es la hipoglucemia; de ellos la Glibenclamida es quien la provoca con mayor frecuencia. Especial riesgo de sufrir severas hipoglucemias, tienen los ancianos y pacientes con otras condiciones predisponentes, como falla renal o cardíaca, alco-holismo, etc. Otro efecto adverso bien conocido con el uso de las SU, es el aumento de peso; sin embargo las SU de segunda generación como la Glimepirida, son neutrales en relación a esta situación.

Recientemente se ha aclarado la controversia sobre el incremento del riesgo de sufrir muerte cardiovascular en los diabéticos que reciben SU; el estudio **UGDP**, (The University Group Diabetes Program), publicado en los años 70 y criticado por la inadecuada selección y falta de cumplimiento del tratamiento, usaron como monoterapia la Tolbutamida y señalan la alteración del acondicionamiento isquémico como el mecanismo más importante para explicar el exceso de mortalidad cardiovascular. En el estudio **UKPDS**, no se encontró ninguna diferencia en la incidencia de infarto del miocardio o muertes relacionadas con la diabetes en los participantes a quienes se les suministró SU o insulina, lo cual no apoya la tesis de efectos cardiovasculares adversos debido a las SU. En el estudio **ADOPT** (A Diabetes Outcome Progresión Trial) la Glibenclamida se asoció con un menor riesgo

de sufrir eventos cardiovasculares serios, en comparación con la Roziglitazona o la Metformina.

Las SU aparecen en las guías clínicas más recientemente publicadas (ADA, IDF, EASD) como una opción clave en el tratamiento de la diabetes tipo 2. La dosis inicial debe ser la menor, recomendada como tratamiento en cada una de las diferentes SU; una posible excepción a esta prescripción, es en los pacientes muy hiperglucémicos o sintomáticos, debiendo ordenarse dosis mayores. El paciente debe ser vigilado e instruido en el auto monitoreo de la glicemia y ajustársele la dosis, según sea necesario. Antes de considerar cambiar la SU debemos incrementarla gradualmente hasta la máxima sugerida.

Meglitinidas: los secretagogos No-Sulfonilureas: **Repaglinida y Nateglinida** a pesar de ser estructuralmente diferentes a las SU, también se unen a los canales de potasio sensibles al ATP de las células beta pancreáticas, incrementando la secreción de insulina. La Repaglinida es tan efectiva como las SU disminuyendo la concentración de HbA1c. La Nateglinida es menos eficaz.

Ambas son rápidamente absorbidas y eliminadas, provocando un pico de insulinemia después de entre 30 y 60 minutos. Deben ser tomadas antes de las comidas. Son mucho más costosas que las SU. La FDA las ha aprobado para ser utilizadas combinadas con Metformina o Glitazonas. Pueden utilizarse en los pacientes con alergia a las SU. También incrementan el peso como las SU, con menor riesgo de provocar hipoglucemia, por lo tanto pueden ser útiles en los pacientes de edad avanzada que no pueden o quieren recibir insulina y donde es importante evitar las hipoglucemias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lancet 1998 ; 352: 837-53
- Diabetología 2007; 50:1109-1110
- Diabetología 2006; 49:1711-1721
- Heart 2004; 90:9-12
- Endocrinol.and metab.Clinics of NA 1977; 26

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Dr. Juan Delgado

La disfunción eréctil (DE) es la incapacidad repetida de lograr o mantener una erección lo suficientemente firme como para tener una relación sexual satisfactoria.

Etiología: La causa más común de la DE es el daño a los nervios, arterias, músculos lisos y tejidos fibrosos, resultado de enfermedades como la diabetes, enfermedad del riñón, alcoholismo, esclerosis múltiple, aterosclerosis, enfermedad vascular y neurológica. Entre el 35% y el 50% de los hombres con diabetes sufren de DE. La cirugía de próstata puede lesionar nervios y arterias del pene, causando DE.

Medicamentos utilizados para la hipertensión arterial, antihistamínicos, antidepresivos, tranquilizantes y supresores del apetito pueden causar DE. Los factores psicológicos como estrés, ansiedad, culpa, depresión, baja autoestima y miedo de falla en el sexo, pueden causar el 10% a 20% de los casos de DE. Los hombres con una causa física de DE a menudo experimentan estrés, ansiedad, culpa y depresión. También se ha descrito que el hábito de fumar afecta el flujo sanguíneo en las venas y arterias, causando DE. Alteraciones hormonales, en particular de la testosterona, también pueden causar DE.

En los diabéticos, la DE puede ocurrir por neuropatía (ej.: polineuritis), disminución del flujo sanguíneo con alteraciones del endotelio vascular y factores psicológicos. Los niveles de la enzima que acelera el paso de L-arginina en óxido nítrico-gas, (enzima vasodilatadora que interviene en uno de los pasos de la erección del pene, específicamente en el cuerpo cavernoso) están disminuidos en diabéticos y en personas con deficiencia hormonal.

DIAGNÓSTICO

Antecedentes del paciente: El conocimiento de los antecedentes médicos y sexuales ayuda a definir el grado e índole de la DE. Estos pueden revelar enfermedades o medicamentos que producen la impotencia. Por una simple descripción de la actividad sexual se puede distinguir si los problemas son la erección, la eyaculación, el orgasmo o el deseo sexual.

Examen físico: Este puede orientar sobre problemas sistémicos; por ejemplo, si el pene no es sensible al tacto, la causa puede ser un problema neurológico. Características sexuales secundarias anormales, tales como la distribución del pelo, pueden señalar problemas hormonales. Se podría descubrir un problema circulatorio si observamos pulsos disminuidos.

Laboratorio: Este puede ayudar a diagnosticar la DE. Las pruebas para enfermedades sistémicas, de sangre, orina, perfil de lípidos y mediciones de creatinina y enzimas del hígado. La testosterona en sangre puede dar información acerca de problemas endocrinos y está indicada en pacientes con deseo sexual disminuido.

Pruebas especiales: El monitoreo de las erecciones que ocurren durante el sueño (tumescencia peniana nocturna) puede ayudar a descartar ciertas causas psicológicas de la DE. Los hombres sanos tienen erecciones involuntarias durante el sueño. Si no hubiera erecciones nocturnas, entonces es posible que la DE tenga una causa física y no psicológica. También se hace la llamada PEFI, Prueba Erectiva Farmacoinducida en el consultorio.

TRATAMIENTO

La modalidad del tratamiento viene dada por el problema que causa la DE. Primero hay que definir la causa y luego intentar la solución más sencilla. Las alternativas terapéuticas incluyen varias de las siguientes:

1. Cambiar los hábitos de vida que afectan a la salud de las arterias y venas.

2. Cambiar o reducir los medicamentos que puedan estar provocando DE.

3. Psicoterapia y terapia conductual. Independientemente de la causa de la DE.

4. Terapia transuretral y de inyección. Consiste en inyectar medicamentos en el tejido eréctil para relajar los músculos lisos del pene y permitir una erección. Los medicamentos inyectados suelen ser papaverina-fentolamina, o bien alprostadil (**prostaglandina E1**). Las drogas orales que estimulan la actividad de la dopamina en el cerebro pueden aumentar el deseo sexual y con ello facilitar la erección. Por ejemplo apomorfina.

5. **Sildenafil**. En los estudios realizados, el sildenafil mejoró las erecciones en 3 de cada 4 participantes (~75%), comparado con sólo 1 de cada 4 que mejoraron al tomar un placebo; con sildenafil, uno de cada tres intentos de coito fue un éxito comparado con sólo 1 de cada 5 intentos en pacientes con placebo. Está contraindicado en caso de algunas enfermedades cardíacas y, sobre todo, NO debe asociarse con los medicamentos llamados nitratos (por ejemplo, la nitroglicerina que se usa bajo la lengua para tratar la angina de pecho); en asociación con sildenafil, los nitratos pueden bajar la tensión arterial bruscamente hasta niveles peligrosos.

6. Tadalafilo (**Cialis®**) y Vardenafilo (**Levitra®**). Dos fármacos de la misma familia del sildenafil (inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa tipo 5).

7. Tratamientos hormonales. La terapia con testosterona está indicada sólo en hombres con hipogonadismo (niveles bajos de testosterona, la hormona masculina). Puede utilizarse por vía oral o en parches.

8. Dispositivos de vacío: Los dispositivos mecánicos de vacío causan la erección al crear un vacío parcial alrededor del pene, lo cual

atrae sangre hacia este, que de este modo se ingurgita y expande. Los dispositivos constan de tres componentes: un cilindro de plástico en el cual se introduce el pene; una bomba que extrae aire del cilindro; y una banda elástica que se coloca alrededor de la base del pene para mantener la erección una vez que se retira el cilindro y durante el coito para impedir que la sangre fluya de regreso al cuerpo.

CIRUGÍA

El tratamiento quirúrgico generalmente tiene alguna de estas tres metas: (1) implantar una prótesis que pueda causar la erección; (2) reconstruir arterias para aumentar el flujo de sangre hacia el pene; o (3) bloquear venas que permiten que la sangre escape de los tejidos penianos.

LAS PRÓTESIS

Pueden restablecer la erección en muchos hombres con DE. Las prótesis inflables consisten en un par de cilindros que se insertan en el pene y se pueden expandir usando líquido a presión. Los cilindros se conectan mediante tubos a una bomba, que también se implantan quirúrgicamente. El paciente hincha los cilindros oprimiendo la pequeña bomba, situada por debajo de la piel del escroto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- New Engl J Med 2000;342(24): 1801-1813.
- Panel de Desarrollo de Consensos sobre Impotencia del NIH. JAMA 1993;270:83-90.
- Miller TA. Am Fam Phys 2001;61:95-104.
- Tiefer L, Schuetz-Mueller D. Urol Clin North Am 1995;22:767-773.
- Walsh PC, et al (eds). Campbell's Urology 6th ed. 1992:709-728
- Aizenberg D et al. J Clin Psych 1995;56:137-141.
- Araujo AB et al. Am J Epidemiol 2000;152:533-541.

FARMACOLOGÍA Y TIPOS DE INSULINA

Dra. Irene Ramírez

Biosíntesis: La insulina es una hormona producida por las células beta de los islotes pancreáticos. Inicialmente se sintetiza como un polipéptido precursor la pre-proinsulina y por proteólisis pos-terio se genera la proinsulina. La escisión de un fragmento interno de la proinsulina (31 residuos) genera el péptido C y las cadenas A (21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos) de la insulina, unidas entre sí por puentes disulfuro.

La molécula de insulina madura y el péptido C se almacenan juntos y se segregan simultáneamente desde los gránulos secretorios de las células beta. El péptido C es menos sensible a la degradación hepática que la insulina; constituye un marcador útil de la secreción de insulina y permite diferenciar la insulina de origen endógeno y exógeno en el estudio de la hipoglucemia.

Secreción: La glucosa es el regulador esencial de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, aunque también ejercen su influencia aminoácidos, cetonas, diversos nutrientes, péptidos gastrointestinales y neurotransmisores. Las concentraciones de glucosa superiores de 3,9 mmol/L (70 mg/100 mL) estimulan la síntesis de insulina. La fosforilación de la glucosa por la glucocinasa es el paso limitante que controla la secreción de insulina regulada por glucosa. El metabolismo ulterior de la glucosa 6-fosfato por la vía de la glucólisis genera trifosfato de adenosina (ATP), que inhibe la actividad de un canal K⁺ sensible a ATP. Este canal consiste en dos proteínas separadas: una es el receptor de ciertos hipoglucemiantes orales y el otro es una proteína de canal de K⁺. La inhibición de este canal de K⁺ induce la despolarización de la membrana de la célula beta, lo que abre

canales de calcio dependientes de voltaje (entra calcio a la célula) y estimula la secreción de insulina que circula como monómero libre. La secreción de insulina es pulsátil con pulsos cortos (10 minutos) superpuestas a oscilaciones de mayor amplitud de 80 a 150 minutos. Las comidas y otros estímulos mayores inducen grandes descargas (incrementos de 4 a 5 veces el valor basal) de secreción de insulina que suelen durar 2 a 3 horas antes de volver a la cifra de referencia. Los trastornos de estos patrones secretorios normales constituyen unos de los signos más tempranos de disfunción de la célula beta en la diabetes mellitus.

Acción: La insulina secretada va hacia la sangre venosa portal; un 50% se degrada en el hígado y el resto pasa a la circulación general. Luego de unirse a su receptor, estimula la actividad intrínseca de tirosina cinasa, produciendo la autofosforilación del receptor y reclutamiento de moléculas de señalización intracelulares como los sustratos del receptor de insulina (IRS). Estas proteínas adaptadoras y otras inician una cascada compleja de reacciones de fosforilación y desfosforilación, que terminan provocando los amplios efectos metabólicos y mitógenos de la insulina. Por ejemplo, la activación de la vía cinasa fosfatidinositol-39 (cinasa de PI-3) estimula la transposición de los transportadores de glucosa GLUT4 a la superficie celular, un proceso crucial para la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo; otras vías de señalización del receptor de insulina inducen la síntesis de glucógeno, proteínas, la lipogénesis y la regulación de diversos genes en células que reaccionan a la insulina.

La homeostasis de la glucosa refleja un equilibrio preciso entre la producción hepática de glucosa, la captación y utilización periférica de esta sustancia. La insulina es el regulador más importante de este equilibrio metabólico, pero los efectos en otras vías, como aferencias nerviosas, señales metabólicas y hormonas

generan un control integrado del aporte y utilización de la glucosa.

TIPOS DE INSULINA

Los preparados actuales de insulina son producidos por tecnología de ADN recombinante y su secuencia de aminoácidos es la de la insulina humana; las modificaciones estructurales de uno ó más residuos son útiles para variar sus características físicas y farmacológicas que permiten imitar la secreción fisiológica de la hormona. Por su estructura se clasifican en Humanas (Insulina Regular y NPH) y Análogas; por su farmacocinética en insulinas de:

1.- Acción Corta:

Insulina Regular ó Cristalina Inicio de acción (IA): 30-60 min; Pico (P): 2-3h; Duración Max (DM): 8-10h; Vía de Administración subcutánea (VSC) y endovenosa, disponibles en viales de 10 ml (1000 UI) y Cartuchos de 3ml (300UI).

2.- Acción Rápida:

a- Aspart: Le sustituyen el aa Prolina en posición B28 por Ácido Aspártico.

b- Lispro: Intercambio del aa Prolina en posición B28 por Lisina en B-29.

c- Glulisina: El aa Asparagina en posición B3 se reemplaza por Lisina y la Lisina en posición B29 por Ácido Glutámico. Todas IA: 5-15 min, P: 30-90 min, DM: 4-6 h, Administración sólo por VSC de 10 a 15 min antes de las comidas, Insulina Aspart es la única autorizada para su uso en niños menores de 6 años y en pacientes embarazadas.

3.- Acción Intermedia:

Insulina NPH (Neutral Protamine Hagedon) IA:1-3h, P:5-8 h, DM: 12-13h, Administración solo VSC. 4- Acción Prolongada o Basal:

a- Insulina Glargina: El aa Asparagina en posición A21 se reemplaza por Glicina y se

le adicionan dos Argininas en el carboxilo terminal de la cadena B, IA: 4h, no presenta picos y DM: 20-24h, Administración sólo VSC autorizada para su uso en niños > de 6 años, pacientes con diabetes 1 y 2

b- Detemir: Obtenida por supresión del residuo B30 y acilación al grupo amino serie lado Lisina B29, IA: 2-3h, DM: 14-20h, se administra sólo por VSC OD ó BID, unión plasma proteína alrededor del 98%. 5- Análogas Bifásicas o premezcladas: a- Insulina Lispro 25% ADNr/ 75% lispro protamina ; b-Insulina Aspart 30% ADNr/ 70% aspart protamina. Pico:60 m, DM: 10-14 Horas, administración sólo VSC 5 a 15 minutos antes de la comida.

EFECTOS ADVERSOS:

1.- Hipoglucemia: Es una de las complicaciones más temidas por los pacientes usuarios de insulina; actualmente con la aparición de los análogos de insulina que presentan la particularidad de menor tendencia a la agregación subcutánea, hace que la absorción y el tiempo de comienzo de su acción sea más fisiológica. Va acompañada de un descenso importante de episodios de hipoglucemias tanto post-prandiales y nocturnas.

2.-Lipodistrofia localizada: está asociada a las inyecciones de insulina; se ha reducido considerablemente gracias al empleo de insulina humana.

3.- Alergias: frecuentes cuando se usaban las insulinas de origen bovino y porcino.

4.-Resistencia a la insulina: la cual inevitablemente lleva al clínico a incrementar las dosis de insulina que requiere el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.Totowa,NJ. Principles of Molecular Medicine. Humana, 1.998.
- 2.Virkamaki A, et al. J.Clin Invest 103:931, 1.999.

3. Sirtiel AR, Kahn CR. Nature 414 :799,2.001.
4. Neshler R, Cesari E. Modeling Phasic Insulin Release. Diabetes 2002 ;51(Suppl1) :S53-S59.
5. Hirsch IB, N Engl J Med 2005; 352: 174-83.
6. Tibaldi J, Rakell R, Int J Clin Pract 2007; 61: 633- 44.
7. Choe C, et al. J Natl Med Assoc 2007; 99: 357-67.
8. Porcelatti F, et al. Diabetes Care 2007 ; 30 : 2.447- 52.
9. Rosseti P, et al. Arch Physiol Biochem 2008 ; 114(1) : 3-10.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DESCOMPENSACIÓN METABOLICA AGUDA EN LA DIABETES MELLITUS.

Dra. Joalice Villalobos

CETOACIDOSIS DIABETICA

Estado de descompensación metabólica de un paciente diabético conocido o debutante, resultante del aumento de las hormonas de contrarregulación en ausencia de un incremento compensatorio de la insulina, caracterizada por sobreproducción de cuerpos cetónicos y cetoácidos resultando en acidosis metabólica.

Constituye la forma de presentación de la Diabetes tipo 1 entre el 18 y 50% de los casos. Puede ser causa de muerte, especialmente por edema cerebral. Constituyen causa del 50% de las muertes en individuos diabéticos menores de 24 años.

Factores de riesgo asociados:

- Diabetes de reciente aparición.
- Edad: menor de 5 años.
- Mal control.
- Enfermedad intercurrente. Infección.

- Estrés psicológico.
- Cirugía o trauma.
- Mal función de bomba de infusión.
- Omisión o disminución de dosis de insulina.

Fisiopatología

Resultado de la disminución relativa o absoluta de insulina y el incremento de las hormonas contra reguladoras (**Glucagon, Cortisol, Hormona de Crecimiento y Catecolaminas**), se produce:

a. Incremento de la gluconeogénesis hepática, glucogenólisis hepática y muscular, lipólisis y formación de cetoácidos y proteólisis.

b. Disminución de la captación y utilización de glucosa. Estos fenómenos traen como consecuencia hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica. La hiperglucemia condiciona, por un lado hiponatremia dilucional, y por el otro diuresis osmótica, que a su vez causa deshidratación, hipovolemia y depleción de sodio, potasio y fosfato; esto explica la sintomatología característica de poliuria, polidipsia y nicturia.

La acidosis es consecuencia de:

- a.- la hipovolemia que condiciona disminución de la perfusión periférica y acidosis láctica.
- b.- el incremento de la lipólisis y betaoxidación de ácidos grasos libres con producción de cetoácidos.

Como resultado observamos vómitos, dolor abdominal e hiperventilación. La excreción urinaria, anorexia y vómito, deshidratación condicionante de hiperaldosteronemia y el estado hipercatabólico, contribuyen a la pérdida de potasio, que muchas veces está enmascarada por la acidosis, y que explica síntomas como debilidad muscular, íleo, hipotonía y arritmias. Al crearse un estado hipertónico se establecen mecanismos intracelulares cerebrales protectores para evitar la deshidratación intracelular llamados osmoles endógenos.

Manifestaciones Clínicas

A las manifestaciones clínicas características de la diabetes: **poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso**; se agregan hiperventilación, dolor abdominal, deshidratación, náuseas y vómitos, aliento con sensación de fruta pasada y alteración del estado de conciencia en diversos grados. En caso de existir edema cerebral como complicación, podemos encontrarnos con cefalea, vómito recurrente, bradicardia, hipertensión, disminución de la saturación de oxígeno, cambios en el estado neurológico: intranquilidad, irritabilidad, incontinencia, deterioro del estado de conciencia.

Diagnóstico

Bioquímico: Glicemia: > 250 mg/dl, pH: <7.3, bicarbonato <15 meq/L, glucosuria, cetonuria.

ESTADO HIPEROSMOLAR

Es la emergencia en el paciente diabético con mayor mortalidad 20-50%. Se produce generalmente en pacientes con Diabetes tipo 2. Es un trastorno metabólico caracterizado por glicemia mayor de 500mg/dl, osmolaridad plasmática >330 mmol/L, ausencia de cetonemia, pH arterial >7.3, bicarbonato sérico >20meq/L, trastornos neurológicos y ausencia de cetonuria.

Factores de Riesgo

- Deshidratación.
- Inadecuada administración de drogas hipoglucemiantes.
- Infecciones.
- Drogas diabéticas (glucocorticoides).
- Cirugía.
- Nutrición parenteral.
- Función renal inadecuada.
- Sexo femenino.

Fisiopatología

Similar a lo que ocurre en la cetoacidosis diabética nos vamos a encontrar con disminución relativa de insulina, e incremento de las hormonas contrareguladoras (**Glucagon, Cortisol, Hormona de Crecimiento y Catecolaminas**), lo cual produce:

- a.Incremento de la gluconeogénesis hepática, glucogenólisis hepática y muscular y proteólisis;
- b.Disminución de la captación y utilización de glucosa resultando en hiperglucemia. La diferencia es que hay un defecto en la lipólisis y producción de cetoácidos. Se crea un círculo vicioso donde la hiperglucemia y consecuente hiperosmolaridad, condiciona salida de líquido intracelular al espacio extracelular, ocasionando deshidratación celular, glucosuria y diuresis osmótica; de esta manera disminuye el líquido extracelular y la filtración glomerular, por lo que disminuye la excreción de glucosa, incrementando aún más la glicemia y osmolaridad plasmática.

Características clínicas

- Deshidratación severa.
- Hipotermia o hipertermia.
- Estupor o coma.
- Signos neurológicos focales.
- Convulsiones.
- Respiración estertorosa.
- Hipotensión o shock.

Factores que incrementan la mortalidad

- Edad avanzada. Comorbilidades: Enfermedad cardíaca; Enfermedad renal; Afecciones del SNC.
- Diabetes Mellitus desconocida.
- Diagnóstico y tratamiento retardado.
- Uso de medicamentos: diuréticos y glucocorticoides.
- Hiperalimentación parenteral.

Tabla I: Diagnóstico diferencial

	CETOACIDOSIS DIABÉTICA			ESTADO
	LEVE	MODERADA	SEVERA	HIPEROSMOLAR
Glicemia (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
pH arterial	7,25-7,30	7,0-7,24	<7,0	>7,3
HCO ₃	10-15	5-10	<5	>15
Cetonuria	Positiva	Positiva	Positiva	Leve
Cetonemia	Positiva	Positiva	Positiva	Leve
Osmolaridad sérica	Variable	Variable	Variable	>320
Anion Gap	>10	>12	>12	Variable
Estado mental	Alerta	Alerta/ sornoliento	Estupor/ coma	Variable
Déficits típicos				
Agua total (L)	6			9
Agua (mL/kg)	100			100-200
Na ⁺ (mEq/kg)	7-10			5-13
K ⁺ (mEq/kg)	3-5			4-6

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

European Society for Paediatric Endocrinology/
Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society
Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis
in Children and Adolescents. PEDIATRICS
2004; 113 (2): e133-e140.

Kitabchi AE, Umpierrez PE, Fisher JN,
Murphy MB, Stentz FB. Thirty Years of
Personal Experience in Hyperglycemic Crises:
Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic
Hyperosmolar State. J Clin Endocrinol
Metab 2008; 93: 1541–1552.

Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic
Crises in Diabetes Mellitus: Diabetic
Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar
State. Endocrinol Metab Clin N Am 2006; 35:
725-751.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA DE LOS SECRETAGOGOS DE INSULINA

Dra. Geritza Urdaneta de Suárez

Especialista en Medicina Interna, Doctora en ciencias médicas, Médico adjunto al Instituto Zuliano de diabetes del Hospital General del Sur “Dr. Pedro Iturbe”. Maracaibo-Edo. Zulia Médico especialista y coordinadora de la Unidad de pie diabético de la Clínica Sagrada Familia. Maracaibo- Edo. Zulia. Profesora de la cátedra de Semiología y Patología Médica de la Universidad del Zulia.

La célula beta tiene un complejo sensible a la glucosa que consta del transportador de glucosa Glut-2, glucocinasa, y las vías glucolíticas y mitocondriales en que se oxida la glucosa para convertir el ADP en ATP. El mensaje intracelular de la célula beta, reflejo de la concentración de glucosa extracelular, es la razón ATP:ADP, que controla un canal iónico de potasio sensible a ATP (KATP), ubicado en la membrana plasmática. Los canales de KATP se abren cuando la concentración de glucosa extracelular es baja (en ayuno, con una razón ATP:ADP baja) y transportan K⁺ del compartimiento intracelular al extracelular. A medida que la concentración extracelular del azúcar aumenta, la razón ATP:ADP lo hace y cierra un número creciente de canales de KATP, lo que causa acumulación de K⁺ en la membrana plasmática, la cual se despolariza después y hace que se abran los canales del calcio tipo L dependientes de voltaje en la membrana plasmática. Los iones de calcio extracelular entran en la célula beta e incrementan la concentración del ión calcio en el citosol, lo que produce movimiento y secreción de los gránulos de insulina.

El canal de KATP en la célula beta consta de dos subunidades: una que contiene sitios

para la unión de sulfonilurea y ATP, llamada subunidad receptora de tipo 1 de sulfonilurea (SUR1) y un canal de potasio de rectificación hacia dentro o interna (Kir6.2), que actúa como subunidad formadora de poros. Ambas subunidades son necesarias para que el canal sea funcional. Las sulfonilureas se unen a la subunidad SUR1 y cierran el canal de potasio provocando la secreción de insulina por parte de la célula beta. Los fármacos que estimulan la secreción de insulina son agentes terapéuticos importantes, en particular en los primeros cinco a 10 años que siguen al diagnóstico. En etapas posteriores de la diabetes, cuando la secreción de insulina está muy alterada, suele ser necesario el tratamiento de reposición con insulina exógena sola o en combinación con agentes antihiperглиcemiantes orales para lograr un control apropiado de la glicemia.

Dentro de los secretagogos de insulina tenemos las sulfonilureas y las meglitinidas. Las sulfonilureas utilizadas actualmente son las de segunda generación entre las cuales tenemos: gliben-clamida (Euglucón®), glipizida (Minidiab®), Glicazida (Diamicrom®), Glimepirida (Amaryl®).

El mecanismo de acción de las sulfonilureas se basa en su unión al receptor SUR1 bloqueando el canal de K sensible a ATP, por lo cual se asemejan a los secretagogos fisiológicos como la glucosa y leucina. Estos fármacos se absorben en el tubo gastrointestinal; el alimento y la hiperglicemia pueden reducir su absorción. Las sulfonilureas con vida media más corta son más efectivas si se administran 30 minutos antes de comer; en el plasma se unen a la albúmina entre un 90 a 99%. Las de segunda generación son cien veces más potentes que las de primera generación, aunque la media vida sea más corta (-5 horas). Presentan un metabolismo hepático, los metabolitos son excretados por la orina y deben administrarse

con cautela en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

En cuanto a las reacciones adversas, la hipoglicemia es la principal y se observa sobre todo en sujetos de edad avanzada con deterioro de la función renal o hepática. Las sulfonilureas de primera generación, por su acción más prolongada, tienen mayor riesgo de hipoglicemia; en las de segunda generación, a pesar de tener media vida similar, los riesgos de hipoglicemia son diferentes, por ejemplo, glibeclamida (20-0%), glibepirida (2-4%).

En relación con las interacciones farmacológicas, se ha descrito aumento de la incidencia de hipoglicemia cuando se administran con fármacos que desplazan a las sulfas de su unión con la albúmina (**como aspirina, fibratos, trimetoprim**); inhibidores competitivos del metabolismo de las sulfonilureas (alcohol, bloqueantes H₂, anticoagulantes), inhibidores de la excreción urinaria de sulfonilureas (probenecid, alopurinol), uso concomitante de fármacos hipoglicemiantes (alcohol, aspirina) y antagonistas de las hormonas contrarreguladoras endógenas (bloqueadores beta adrenérgicos, simpaticolíticos).

Otro efecto producto de la interacción farmacológica lo constituye el deterioro en el control de la glicemia cuando se administran conjuntamente con fármacos que aumentan el metabolismo de las sulfonilureas (barbitúricos, rifampicina), agentes antagonistas de las sulfonilureas (betabloqueadores) e inhibidores de la secreción o acción de la insulina (tiazidas, diuréticos de ASA, β bloqueadores, corticosteroides, estrógenos, difenilhidantoína).

Dentro de los efectos colaterales que producen las sulfonilureas se citan: aumento de peso (primeros 3 a 4 años), náuseas, vómitos, ictericia colestásica, agranulocitosis, anemia aplásica y hemolítica, reacciones de hipersensibilidad generalizada, exantema.

Las sulfonilureas están contraindicadas en diabetes tipo 1, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática o renal avanzada, cirugía mayor, infecciones graves, estrés o traumatismo, antecedente de reacción secundaria grave a sulfonilúrea y a compuestos similares (sulfas). Este tipo de fármacos disminuyen la A1c entre 1.5 y 2%, producen disminución de la glucemia de ayuno en 70-80 mg/dl. Aproximadamente de un 5 a 10% por año de los pacientes terminan en fracaso secundario (hiperglicemia) debido a varios factores: cambios en el metabolismo del fármaco, progresión de la insuficiencia de la célula beta, cambios en la adaptabilidad a la dieta y diagnóstico errado de un paciente con LADA (diabetes autoinmune latente del adulto).

Otros fármacos secretagogos de insulina lo constituyen las meglitinidas (nateglinida y repaglinida). La repaglinida se une al canal de K en un sitio diferente a las sulfonilureas, cerrando el canal de K de manera similar a las sulfonilureas pero su unión al receptor es más corta (se inicia a los 4 minutos y finaliza a las 4 horas), su media vida es de 1 hora, sufre metabolismo hepático y excreción biliar, disminuye la A1c en 1.7%; debe tomarse 30 minutos antes de las comidas, la hipoglicemia es menos frecuente pero puede aparecer cuando se omite o se retrasa la ingesta de alimentos, la dosis es de 0.5 a 4 mg antes de cada comida, se debe disminuir la dosis en pacientes con hepatopatía, no está contraindicada en pacientes con deterioro renal; su metabolismo puede inhibirse por el ketoconazol, miconazol y eritromicina; o puede aumentarse por los fármacos que inducen el citocromo P450 como los barbitúricos. La nateglinida otro fármaco de la familia de las meglitinidas, es un derivado de la D-fenilalanina, bloquea los canales de K sensibles a ATP, produce una secreción de insulina más rápida pero menos sostenida que otros hipoglicemiantes, disminuye la hiperglicemia post-prandial, se administra en dosis de 120 mg

de 1 a 10 minutos antes de cada comida, sufre metabolismo hepático y no es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia renal.

Existen ciertas consideraciones que debemos tomar en cuenta al utilizar secretagogos de insulina, por ejemplo, el tratamiento crónico es menos eficaz para controlar la hiperglicemia produciéndose el llamado fracaso secundario, tan sólo un 10 a 20% de los pacientes controlan bien su glicemia durante 5 a 20 años. En el UKPDS se evidenció un aumento de la A1c de 6.1% (en el primer año de tratamiento) a 8% (a los 10 años de tratamiento). Estudios realizados con glipizida indican que las dosis máximas recomendadas producen menos secreción de insulina y peor regulación de la glucosa que el uso de 50-66% de la dosis. El perfil del paciente susceptible de comenzar tratamiento con secretagogos es aquel que presente peso normal u obesidad leve, diabetes de menos de 6 años de evolución y glicemia en ayuno mayor de 180 mg/dl. Se debe comenzar el tratamiento con dosis bajas del fármaco y aumentar a intervalos de 4 a 7 días hasta lograr el máximo beneficio (no la dosis máxima). Se ha demostrado que la disminución de la A1c es máxima cuando la cifra es mayor de 11% y mínima cuando es mayor de 7%.

Se ha hablado sobre la inhibición del precondicionamiento isquémico con la utilización de las sulfonilúreas. El precondicionamiento isquémico consiste en que las oclusiones breves de los mismos vasos condicionan al miocardio, de tal forma que las posteriores oclusiones prolongadas conducen a infartos más pequeños; este proceso es un poderoso mecanismo endógeno por el cual se autoprotege el corazón de lesiones isquémicas letales. Se produce cuando los canales de KATP cardíacos se abren automáticamente durante breves episodios de isquemia miocárdica leve.

Las drogas que inhiben la apertura de estos canales de KATP pueden ser dañinas para el miocardio isquémico por supresión de los componentes dependientes del canal de kATP de la respuesta del precondicionamiento isquémico. Los secretagogos de insulina con relativa igual especificidad por el SUR1 y SUR2 pueden afectar la respuesta cardiovascular bajo condiciones específicas. La única condición por la cual esas drogas interfieren con la respuesta cardiovascular normal es cuando existe isquemia transitoria seguida por periodos largos de isquemia. Se ha demostrado que la glimepirida no bloquea el precondicionamiento isquémico. La dosis máxima de glibenclamida interfiere con la respuesta cardiovascular a la isquemia; los secretagogos de insulina no sul-funilúricos tienen menos probabilidad de producir este efecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Brady et al. J Am Coll Cardiol 1998;31(5):950.
- 2-De Lebovitz HE: Therapy for diabetes mellitus and related disorders. 3rd edition. American Diabetes Association, 1998; 118:160-211.
- 3-Goodman & Gilman: Manual de farmacología terapéutica, 2009
- 4-Lebovitz, H. Therapy of diabetes mellitus and related disorders, 3rd ed.. American Diabetes Association 1998;118;160;211.
- 5-LeRoith D: Diabetes Mellitus fundamentos y clínica, 2003
- 6-UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995; 44: 1249.

METFORMINA

Dra Belinda Hómez.

Breve reseña histórica: La metformina fue reconocida como droga antidiabética oral en los años 50, pero debido en gran medida a los reportes de acidosis láctica asociada al uso de las biguanidas como clase terapéutica, su utilización en la práctica clínica fue muy limitada. Estudios posteriores aclararon la situación y atribuyeron la responsabilidad de tal efecto adverso principalmente a la fenformina (**fenil etil biguanida**), mientras que las pequeñas diferencias en la estructura química de la metformina le confieren protección del efecto tóxico en el metabolismo del lactato al tiempo que potencia su efecto biológico. De manera que fue sólo hasta hace un poco más de una década cuando fue reconocida como terapia de primera línea en el manejo de la diabetes tipo 2 luego que se publicaran los resultados cardiovasculares favorables en el grupo que recibió met-fomina en el UKPPS.

Eficacia antihiperlipémica: Los estudios pioneros en la década de los 70 demostraron la eficacia antihiperlipémica de la metformina como monoterapia equivalente a la de los otros antidiabéticos orales, correspondiente a una disminución en los niveles de Hb glicosilada de 1-2% equivalente a la que producen las sulfonilureas; y este efecto inicialmente observado en personas obesas recientemente fue encontrado en delgadas según resultados del estudio realizado en Sydney 2006 .

Como hoy sabemos, la historia natural de la diabetes implica un deterioro progresivo de las células beta pancreáticas, de manera que a los pocos años de utilizar monoterapia no es posible alcanzar las metas de buen control glicémico como quedó demostrado en el URPD lo que requirió inicialmente un incremento progresivo

de la dosis del fármaco utilizado y a muy corto plazo la asociación de una segunda terapia antihiperlipémica oral, así fue que muchos pacientes requirieron combinaciones que incluían metformina, por lo que se realizaron una serie de estudios con los diferentes tipos de medicación antidiabética; así tenemos :

a. Metformina + Secretagogos de Insulina (sulfonilureas o meglitinidas):

Se pudo observar como el control glicémico mejora con la adicción de cualquiera de las sulfonilureas o metilglinidas a los pacientes inadecuadamente controlados con metformina o viceversa con disminución de la Hb glicosilada entre 1,5-2%.

b. Metformina + Tiazolidindionas (Rosiglitazona o Pioglitazona):

Esta combinación también produjo mejoría significativa en el control glicémico de los pacientes. En un estudio a 3 años en el que se comparó la eficacia de la combinación Metformina - Sulfonilureas vs. Metformina - Tiazolidindionas, se demostró que la primera combinación fue más efectiva en las primeras 16 semanas, mientras que la segunda fue más efectiva luego de las 72 semanas; estos datos son consistentes con el efecto protector de las células beta pancreáticas atribuido a las tiazolidindionas. La triple terapia (metformina-sulfonilureas-tiazolidindionas) ha sido también exitosamente utilizada en pacientes en quienes la combinación de dos drogas no ha logrado un adecuado control glicémico.

c. Metformina + Insulina:

Conocido el efecto insulinosensibilizador de la metformina, existe una clara base para mantener el uso de la misma al momento de iniciar la insulino terapia .

La combinación Insulina nocturna+ metformina fue más efectiva en el control de la glicemia con menor incremento en el peso comparado con la combinación insulina + sulfonilureas o

cuando se utilizan dos dosis de insulina (a.m./p.m).

d. Metformina + Análogos de la GLP 1:

Este grupo de fármacos más recientemente incluidos en el arsenal terapéutico de la diabetes que actúan mejorando el efecto de las incretinas, parece estar particularmente bien posicionado en lo que respecta a potenciar la eficiencia antihiperглиcémica cuando se asocia a metformina, describiéndose descensos de la Hb glicosilada de hasta 3%; tal grado de disminución de la Hb glicosilada sólo fue observado en el grupo de pacientes peor controlados.

Efecto protector cardiovascular: La mayoría de los estudios han encontrado que el tratamiento con metformina está asociado a cambios favorables en el perfil lipídico caracterizados por disminución del colesterol total, así como del LDL-C y de los triglicéridos sin cambios a el HDL-C. A pesar de estos cambios en el perfil lipídico que agrega un aspecto favorable a las propiedades de la metformina, su magnitud no es suficiente para explicar los beneficios cardiovasculares demostrados en el UKPDS. Tampoco parecen ser glucosa dependientes ya que los resultados cardiovasculares favorables no fueron observados en pacientes que tuvieron un manejo glicémico intensivo con sulfonilureas. Adicionalmente, a la metformina se le atribuyen efectos favorables sobre otros factores de riesgo cardiometabólico como son la disminución de las cifras tensionales y del peso corporal; sin embargo, parece que estos modestos cambios sobre los factores de riesgo cardiometabólico clásicos no son suficientes para explicar su efecto cardioprotector, de manera que otros mecanismos no completamente dilucidados pero que se pueden resumir como efecto pleiotrópico pueden ser corresponsables de dicho beneficio, entre ellos podemos mencionar la disminución de los productos finales de la glicosilación avanzada

y la mejoría de la función endotelial y los procesos hemostáticos, que en conjunto pueden explicar la reducción en los puntos finales de eventos macro vasculares con metformina en el UKPDS. Disminución del 42% de la mortalidad relacionada con Diabetes Mellitus. Disminución del 39% de infarto al miocardio. Disminución del 32% de cualquier evento relacionado con Diabetes Mellitus

Efecto sobre el peso corporal: Dada la estrecha relación entre obesidad y diabetes, así como el efecto adverso que sobre el peso corporal han mostrado la mayoría de los fármacos utilizados en el manejo de la hiperглиcemia, resulta importante revisar el efecto que la metformina tiene sobre el peso corporal.

Numerosas evaluaciones de la metformina han demostrado disminución del peso corporal en diabetes tipo 2; sin embargo, esta reducción del peso ha mostrado considerables variaciones en los diferentes estudios e incluso algunos han fallado en mostrar tal efecto. En un metaanálisis donde se incluyeron 12 estudios con una duración mínima de 12 semanas con metformina versus placebo, dieta o peso basal, evaluando las modificaciones en el peso en pacientes diabéticos tipo 2, no se evidenció diferencias significativas. La evaluación más larga fue la realizada en el UKPDS donde se comparó el efecto de la metformina con el grupo controlado únicamente con dieta durante 10 años y no hubo diferencias significativas en relación al peso. De manera que se concluye que la metformina tiene un efecto neutro sobre el peso.

Por otra parte, cuando se compara el efecto que sobre el peso tienen la metformina con las tiazolidindionas o con las sulfonilureas, estas últimas producen un incremento de peso mayor; sin embargo cuando estos fármacos se administran combinados con metformina se mitiga el efecto adverso que estos últimos tienen sobre el peso corporal. Lo mismo sucede cuando se combina con insulina.

Es muy importante comentar que el efecto de la metformina sobre el peso en los sujetos euglicémicos no ha sido consistente y puede incluso producir hipoglicemias, así lo demostró un metaanálisis donde se observó que la magnitud de la reducción de peso que produce la metformina no soporta su uso terapéutico para el control de la pérdida de peso per se.

Posología: La administración de la metformina debe titularse con incrementos progresivos, co-menzando con 500mg OD o BID antes de las comidas (desayuno y cena) o con 850 mg OD. Al cabo de una semana si no se han presentado efectos adversos gastrointestinales, se incrementa la dosis.

La máxima dosis efectiva se ubica entre 2000 y 2500 mg/d. Si los efectos gastrointestinales se presentan, se debe disminuir la dosis hasta la previamente tolerada e intentar incrementar posteriormente. En estos casos también se pueden cambiar por la presentación de liberación prolongada que suele ser mejor tolerada y se administra en dosis única diaria.

Efectos adversos: La metformina, en términos generales es bien tolerada.

Efectos Gastrointestinales: Como sabemos, los principales efectos adversos son predominantemente gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal, etc). La incidencia y abandono de la terapia por este motivo varía entre los estudios, pero parecen ser más acentuados con dosis mayor a 1.000 mg/d; sin embargo, no existe una clara relación dosis dependiente.

Estos efectos pueden evitarse con un incremento lento de la dosis requerida y, cuando se presenta el efecto adverso, éste suele resolverse espontáneamente en el tiempo o con una reducción de la dosis. Otra opción es cambiar a la formulación de liberación extendida.

Acidosis Láctica: La incidencia es muy baja (1 a 3 x 100.000). El riesgo de presentar acidosis láctica es mucho menor con el uso de

metformina que con otras biguanidas; éste es minimizado si se evita el uso de este fármaco en situación que predisponga insuficiencia renal, estableciéndose un límite de seguridad en base a la determinación de creatinina de 1.5mg/dl en hombres y 1.4 mg/dl en mujeres. Igualmente se debe evitar su uso en situaciones de hipoxemia como insuficiencia cardíaca, respiratoria, infarto al miocardio reciente, shock sistémico, disfunción hepática o acidosis metabólica.

POBLACIONES ESPECIALES:

-Pre-Diabetes: Considerable interés se ha puesto en los últimos años en la prevención de la Diabetes Mellitus. Difícilmente alguna terapia oral puede superar la eficacia de un adecuado cambio en el estilo de vida, que mejora todos los aspectos de la función cardiometabólica; desafortunadamente el pobre cumplimiento a largo plazo del cambio en el estilo de vida hace que este procedimiento no sea eficaz en la prevención, lo que hace que otras intervenciones sean necesarias; a este respecto la IDF y la ADA han reconocido a la metformina como una importante opción para el manejo de la pre-diabetes, el potencial preventivo de la metformina fue demostrado en el DPP donde obtuvo disminución del 31% de progresión a Diabetes

-Enfermedad Ovarica Poliquística (EOPQ): La EOPQ se presenta en el 5-10% de las mujeres en edad fértil. Estudios demuestran que la metformina es efectiva en inducir ovulación en mujeres con EOPQ y deseo de fertilidad cuando se comparó con placebo en una relación 46% vs. 26%. Igualmente se demostró que la ovulación incrementó cuando se comparó clomifeno más metformina con clomifeno sólo en relación 76% vs. 42%, de manera que aunque no es una indicación establecida de la metformina se utiliza con frecuencia. Por otra parte, aunque atraviesa la placenta, no ha mostrado ser teratogénica y se clasifica

como droga categoría B, pero dado que no tiene aval para ser usada durante el embarazo, de ser necesario un agente hipoglicemiante se recomienda sustituir por insulina.

-Niños Y Adolescentes: La prevalencia de Diabetes tipo 2 en este grupo etareo se está incrementando en todo el mundo debido a la obesidad y sedentarismo. El cambio en el estilo de vida es la primera opción de terapia recomendada, pero cuando éste falle, la metformina está indicada. Los datos sobre estudios clínicos han mostrado que la metformina es eficaz y segura en esta población. De manera que cuando los cambios en el estilo de vida no logran el control glicémico, la metformina es una opción terapéutica avalada por la ADA y EASD para mayores de 10 años. Aunque no está indicada para la Diabetes tipo 1, la mejoría observada en la acción de la insulina con el uso de metformina ha llevado a la hipótesis que ésta puede ser un coadyuvante de la insulina en la diabetes de este tipo. Estudios pilotos han mostrado disminución de la Hb glicosilada cuando se asocia a la insulina.

-NASH (Esteatohepatitis no alcohólica): La enfermedad de hígado graso es muy frecuente en diabetes mellitus tipo 2, que puede evolucionar a formas inflamatorias severas, como esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis. Aunque la metformina no está indicada actualmente para el tratamiento de esta condición clínica existen 4 estudios no controlados y 2 estudios clínicos que evalúan esta terapia. En ellos se encontró mejoría de la función hepática, con disminución de las transaminasas (ALT y AST), de hasta un 50% en algunos casos; también se evidenció disminución de la insulinoresistencia y del tamaño de hígado medido por TAC. En términos generales se puede concluir que se observó un efecto favorable de la metformina en NASH.

CONCLUSIÓN

La efectividad, seguridad, tolerancia, economía y múltiples beneficios metabólicos y cardiovasculares, así como su capacidad para combinarlo con todos los otros agentes antidiabéticos incluyendo la insulina, han establecido a este fármaco como terapia de primera línea para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en todas las recomendaciones de consenso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Uk Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet*.1998; 352: 854-865.
- 2.-Levri K.M, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, D'Amico F, Wilson S.A. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Annals of Family Medicine*. 2005; 3 : 457-461
- 3.-Davidson, J.A, Howlett H.C. Tolerability profile of metformina/glibenclamide combination tablets : a new treatment for the management of type 2 diabetes mellitus. *Drug Safety*. 2004; 27 : 1205-1216.
- 4.-Seufert, J. A fixed-dose combination of pioglitazone and metformin: a promising alternative in metabolic control. *Current Medical Research and Opinion*. 2006; 22 (Suppl 2) : S39-S48.
- 5.-Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346 : 393-403.
- 6.-American Association of Clinical Endocrinologists . Position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome 2007. Available at http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/PCOS_positions-tatement.pdf.
- 7.-American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000; 23

OBESIDAD

Dra. Belinda Hómez

Por la estrecha relación que existe entre la obesidad y la diabetes, se consideró necesario incluir un simposio sobre obesidad en un curso de diabetes; se ha observado como independientemente del sexo, el aumento de peso corporal se acompaña de un riesgo incrementado de DM. Y es que el problema de obesidad se ha convertido en una epidemia mundial, donde el problema se ha duplicado en los últimos 10 años y a expensas de un aumento principalmente en los países subdesarrollados.

En Venezuela, un estudio realizado en el 2003 por Ascardio y Precardio, reportó cifras alarmantes de sobrepeso (37%) y obesidad (32%) en la población adulta que acudió a estos centros de atención de patología cardiovascular. En el 2004, Ramirez y cols en un estudio realizado en la ciudad de Mérida, en escolares en edades entre 6 y 13 años, obtuvieron una frecuencia de sobrepeso y obesidad del 11% y 14% respectivamente.

La obesidad se define como una enfermedad caracterizada por un incremento del tejido graso que generalmente se acompaña de un aumento de peso. La cantidad y distribución del exceso de grasa corporal determina alteraciones metabólicas que aumentan el riesgo de comorbilidades las cuales disminuyen la calidad y expectativa de vida del individuo. Desde el punto de vista etiopatogénico la obesidad tiene un origen multifactorial en el que intervienen factores: genéticos, ambientales, conductuales y metabólicos.

En lo que respecta al factor genético, las mutaciones monogénicas como causa de obesidad son excepcionales; sin embargo, un excelente ejemplo de la influencia del ambiente sobre la genética es el denominado genotipo

ahorrador desarrollado cuando el hombre para subsistir cazaba y recolectaba de manera que se intercalaban periodos de festín-ayuno, lo que dio origen al desarrollo de una eficiencia metabólica expresado en la gluconeogénesis y lipogénesis hepática, así como un estado de insulinoresistencia muscular selectiva que permitía la supervivencia en los periodos de ayuno. La sociedad moderna vive en un festín continuo de manera que aquel estado de máxima eficiencia metabólica dio origen a uno de insulino-resistencia y sus conocidas consecuencias como son: **intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión arterial**. Esto aplicaría porque algunas personas con ciertos antecedentes genéticos están especialmente propensas a ganar peso y desarrollar enfermedades relacionadas con la obesidad cuando se exponen a un estilo de vida moderno, este es el clásico ejemplo de los indios PIMA y de los aborígenes del norte de Australia.

Factores ambientales y conductuales dan origen a un desbalance crónico entre la ingesta y el gasto energético, debido a los malos hábitos de alimentación caracterizados por la ingesta de alimentos hipercalóricos y grasas saturadas; así como, la inactividad física debido a la naturaleza sedentaria de los trabajos y la utilización de medios de transporte propios de la vida urbana.

Factores metabólicos son los responsables de la regulación de la ingesta y gasto energético.

Este es un sistema muy complejo donde intervienen una serie de señales periféricas provenientes del tracto gastrointestinal y órganos anexos, del tejido adiposo y de las glándulas endocrinas; de manera que estas producen señales estimulantes e inhibitorias, que sufren la influencia de factores externos para finalmente inducir la producción de neuropéptidos estimulantes o inhibidores quienes finalmente determinaran la ingesta

de alimentos. Son señales inhibitorias para la ingesta, las que provienen de los niveles de glucosa y lípidos circulantes así como de las hormonas gastrointestinales: CCK, PYY, GLP1, también las que provienen de la insulina y amilina producidas en el páncreas y la leptina procedente del tejido adiposo; igual señal transmiten las vías aferentes neurales procedentes de los órganos gastrointestinales, mientras que emiten señales estimulantes para la ingesta, fundamentalmente la Ghrelina de origen gástrico y en menor cuantía el cortisol de producción suprarrenal. Estas señales periféricas estimulantes o inhibitorias llegan al cerebro a través de la circulación sanguínea y de aferentes neurales a los núcleos hipotalámicos (ventromedial, dorsomedial, lateral y arcuato); igualmente, al tallo cerebral (especialmente al núcleo tractus solitario), donde interactúan con señales procedentes de la corteza cerebral dadas por la influencia que ejercen factores externos (emociones del individuo, características sensoriales de los alimentos y otros factores ambientales o conductuales) para finalmente inducir la producción de neuropéptidos estimulantes o inhibidores del apetito.

Estos neuropéptidos reguladores del apetito ejercen su acción vía eferentes neurales del sistema nervioso autónomo. Son neuropéptidos estimulantes: NPY, AgRP, endocannabinoides, orexinas, GABA, péptidos opioides endógenos e inhibidores: CART, α MSH, GLP1, neurotensina.

En lo que respecta al gasto energético total, éste depende de 3 factores:

-Efecto térmico de los alimentos: Es el gasto que requieren los procesos de absorción digestión y actividad del sistema nervioso simpático luego de la ingesta de alimentos. Constituye el 8 al 10% del gasto calórico total.

-Actividad Física: Esto incluye el gasto de energía tanto por la actividad física voluntaria (el ejercicio) como por la actividad física

involuntaria (el mantenimiento de la postura, el movimiento continuo y la contractura muscular involuntaria). Constituye el 10 al 20% del gasto calórico total.

-En reposo: Es el gasto requerido para el funcionamiento de los diferentes tejidos y órganos en el estado post-absortivo en condiciones de reposo. Constituye el 70-75% del gasto calórico total.

En lo que respecta al gasto por el efecto térmico de los alimentos, algunos estudios han encontrado una pequeña aunque potencialmente significativa diferencia en el gasto por este elemento entre obesos y delgados, que pudiera explicarse por la insulino-resistencia y el bloqueo de la actividad simpática que ocurre en la obesidad. En relación al gasto con el ejercicio cuando este no implica levantar su propio peso, es equivalente en obesos y delgados; pero cuando requieren levantar su peso el gasto es mayor en los obesos. A pesar de la creencia popular, los obesos tienen un gasto energético en reposo mayor que los delgados ya que tienen una mayor superficie corporal, de manera que requieren más energía para el mantenimiento de los órganos y sistemas corporales.

En términos generales extensas investigaciones han fallado en revelar defectos significativos en el metabolismo energético de los obesos. Aunque esta posibilidad existe, es muy difícil establecer una relación causal ya que las evaluaciones capturan sólo un breve punto en el tiempo y no revelan anomalías que ocurrieron en etapas específicas de la vida en las que comenzó el desarrollo de la obesidad.

Como podemos observar, son múltiples los factores metabólicos que intervienen en el control de la ingesta calórica y el gasto energético; este sistema tan complejo es muy susceptible a sufrir desequilibrios que terminan favoreciendo el desarrollo de la obesidad.

TÉCNICAS PARA MEDIR LA COMPOSICIÓN CORPORAL

Existen múltiples técnicas para medir la composición corporal, entre ellas tenemos:

- **Peso sumergido en agua:** Es el patrón de oro en la medida de la composición corporal; sin embargo, es muy impráctica ya que requiere como su nombre lo indica sumergir al individuo en una tina de agua.

- **Métodos tecnológicos:** Impedancia bioeléctrica, Espectroscopía Infrarroja, Ultrasonido e Imágenes (DXA, R.M). Cada uno se basa en un principio físico diferente y a excepción de la espectroscopía infrarroja son bastante precisos pero con el común denominador que son métodos imprácticos y costosos.

- **Medida del pliegue cutáneo:** Si bien es fácil, económico y de precisión aceptable, resulta más complicada que los métodos antropométricos.

- **Medidas antropométricas:** Son las más utilizadas por prácticas, económicas y razonablemente precisas. De éstas, el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia abdominal (CA) son las más utilizadas.

EL IMC se obtiene de dividir el peso en kilogramos entre la talla expresada en metros al cuadrado. Es el método universalmente aceptado para hacer el diagnóstico de sobrepeso y obesidad. Por su parte la circunferencia abdominal es especialmente útil para evaluar la distribución de la grasa en la región abdominal. Debe realizarse en la parte más estrecha del abdomen o pasar por el ombligo. La obesidad abdominal conocida también como androide y que didácticamente la llamamos en forma de manzana se ha relacionado con mayor riesgo de diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia; es decir, con mayor riesgo cardiometabólico; mientras que la grasa que se acumula en la parte inferior del cuerpo conocida como obesidad

ginecoide o en forma de pera, no se asocia a este riesgo.

CLASIFICACIÓN:

Este esquema resume los lineamientos para clasificar el riesgo cardiometabólico según el IMC y CA:

Categoría	IMC	C A	
		M < 102 H < 88	M ≥ 102 H ≥ 88
Bajo peso	<18,5		
Normal	18,5-24,9		
Sobre peso	25-29,9	Moderado	Alto
Obesidad clase I	30-34,9	Alto	Muy alto
Obesidad clase II	35-39,9	Muy alto	Muy alto
Obesidad clase III	≥40	Extrem. Alto	Extrem. Alto

La determinación de la CA en sujetos con peso normal o sobrepeso según el IMC, da un valor agregado ya que detecta un grupo de sujetos con mayor riesgo cardiometabólico.

Patogenia del riesgo cardiometabólico de la Obesidad:

La obesidad se asocia a una lista numerosa de co-morbilidades desde afecciones cerebrales y respiratorias hasta osteoarticulares, pasando por dermatológicas y hepatobiliares, destacando las cardiometabólicas por su elevada morbimortalidad, caracterizada por la agrupación de hiperglicemia- dislipidemia –hipertensión arterial y enfermedades coronarias. Es tal la asociación de obesidad con DM que ha dado origen al término recientemente introducido de Diabetes en el que la obesidad se presenta como denominador común de la Diabetes Mellitus + Insulinorresistencia + Estados protrombóticos e inflamatorios + Enfermedades cardiovasculares y que con frecuencia se asocia a alteraciones anímicas como la depresión.

La base de estas alteraciones metabólicas tienen

su origen en el adipocito como órgano endocrino con capacidad para producir una serie de sustancias pro-inflamatorias y pro-trombóticas, que en condiciones disfuncionales como es la obesidad favorecen la insulinoresistencia, la diabetes y la aterogénesis.

A este respecto se considera que la grasa intra-abdominal es más aterogénica porque es muy lábil y pasa fácilmente a la circulación. Puede hacerlo por la vía portal produciendo un aumento de los ácidos grasos libres en el hígado que llevan a un estado de insulinoresistencia hepática con el consiguiente aumento de la producción, de glucosa, triglicéridos y LDL pequeñas y densas; también cuando pasa por la vía sistémica produce insulinoresistencia muscular lo que disminuye la captación de glucosa.

Evaluación Clínica: Desde el punto de vista práctico existe una serie de preguntas que debemos realizar durante la anamnesis. Estas son:

- 1.- Historia familiar de obesidad.
- 2.-Evolución de la ganancia de peso.
- 3.-Hábitos de alimentación.
- 4.-Actividad física.
- 5.-Antecedentes familiares o personal de diabetes.
- 6.-Antecedentes hipertensión arterial.
- 7.-Otras comorbilidades asociadas tales como: Ovario Poliquístico , NASH, Apnea del sueño.
- 8.-Hipotiroidismo.
- 9.-Uso de fármacos que potencialmente favorecen el aumento de peso: glucocorticoides, hormonas ováricas, psicotrópicos, β bloqueadores.
- 10.-Historia menstrual y de fertilidad en las mujeres.

Evaluación Complementaria de la Obesidad:

- 1.-Glicemia en ayunas. La prueba de tolerancia a la glucosa se reserva para aquellos casos en

los que la glicemia se encuentra entre 100 y 125 mg/dl.

2.-Lipidograma. Actualmente se propone incluir la Apo B dentro de la evaluación de pacientes con riesgo cardiometabólico ya que ésta está contenida en las lipoproteínas aterogénicas (quilo-micrones, triglicéridos, C-IDL y C-LDL), mientras que la determinación de C-LDL únicamente subestima el riesgo aterogénico de las lipoproteínas en general.

3.-Pruebas rutinarias que son económicas y permiten detectar otras patologías asociadas: hematología, creatinina, transaminasas, examen de orina.

4.-TSH para descartar hipotiroidismo

5.- Entre las determinaciones no establecidas en la evaluación están:

- Insulina: debido a la falta de estandarización de las técnicas utilizadas unido al alto costo, no se justifica actualmente en la evaluación de rutina del paciente obeso pues existen marcadores clínicos (acantosis e hipertensión) y bioquímicos (hiperglicemia, dislipidemia) que pueden indicar el estado de insulinoresistencia.
- PCR (us) como marcador de estado pro-inflamatorio.

6.-Estudios especiales opcionales: ecosonograma hepático, pélvico, polisomnografía.

CONCLUSIONES

La etiopatogenia de la obesidad es multifactorial.

El IMC es el método universalmente aceptado para el diagnóstico de la obesidad, sin embargo, la medida de la CA puede proporcionar un valor agregado para el cálculo de riesgo cardiometabólico en pacientes con peso normal o con sobrepeso.

El adipocito, su distribución y disfunción es el eje central del fenómeno metabólico.

La obesidad se asocia a una serie de comorbilidades entre las que se destacan la

Diabetes, Dislipidemia, Hipertensión arterial y Enfermedad Coronaria.

La historia clínica y adecuada selección de las evaluaciones complementarias son la base para el manejo de la obesidad y la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Mohsen I.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity reviews*. 2010; 11 : 11-18
- 2.- Jayasena C.N., Bloom S.T. Role of gut hormones in obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37 : 769-787.
- 3.- Ahima R.S. Antwi D.A. Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37 : 811-823
- 4.- Klein S., Romijn J.A. Obesity in Kronenberg: *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Saunders. 2008 : 1563-1580.
- 5.- Marinou K., Tousoulis D., Antonopoulos A., Stefanadi E., Stefanadis C. Obesity and cardi-vascular disease: from pathophysiology to risk stratification. *Internat J Cardiol*. 2010; 138; 3-8
- 6.- Rasouli N. , Korn P. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endo-crinol Metab*. 2008; 93 (11) : 564-573.
- 7.- Schauffler A., Muller-Ladner U., Scholmerich J., Buchler C. Role of adipose tissue as an in-flammatory organ in human diseases. *Endocrine reviews*. 2006; 27: 449-467
- 8.- Ramirez y cols. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004; 2: 16-21.

COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES DE LA DIÁBETES MELLITUS

Dra Nancy Escalante Bencomo

Gastroenterólogo

En la medida que la prevalencia e incidencia de la Diabetes ha ido incrementando, así mismo están aumentando las complicaciones gastrointestinales asociadas a la enfermedad. Generalmente esta alteraciones son causadas en su mayoría por trastornos de la motilidad gastrointestinal, como resultado de la neuropatía diabética autonómica irreversible que afecta también a todo el tracto gastrointestinal. Aun cuando anteriormente se ha asociado a la neuropatía con la duración de la diabetes, recientemente, se ha sugerido que estas complicaciones están asociadas más con un pobre control de la glicemia, que con la duración de la enfermedad. Las complicaciones más frecuentemente asociadas a la diabetes, son: la dismotilidad esofágica, la gastroparesia diabética, la enteropatía intestinal y por último la enfermedad del hígado graso no alcohólica.

1. Dismotilidad Esofágica.

Hasta un 50% de los pacientes con diabetes padecen de anomalías que involucran la función motora o reflujo ácido. Las manifestaciones esofágicas de la neuropatía diabética incluyen la peristalsis anormal, las contracciones espontáneas y la disfunción del Esfínter esofágico inferior, que resultan en síntomas como pirosis, regurgitación, dolor retroesternal y disfagia. La candidiasis esofágica también es prevalente en los diabéticos, en especial en aquellos con un pobre control de la glicemia y es causa de disfagia. Los factores predisponentes son un aclaramiento esofágico defectuoso secundario a la dismotilidad. Como ya se dijo antes acerca de la estrecha relación entre la hiperglicemia y

síntomas, el tratamiento, consiste en el control de la glicemia y medicación antirreflujo.

2. Gastroparesia Diabética

Literalmente gastroparesia significa “Estómago paralizado” y consiste en un retardo del vaciamiento gástrica en ausencia de obstrucción mecánica. Sin embargo sólo aproximadamente un 5%-12% de los pacientes reportan síntomas. Su prevalencia es mayor en mujeres y es un factor contribuyente del empeoramiento del control de la glicemia. Siendo que puede ser asintomática, si estamos en presencia de una diabetes pobremente controlada, esto puede ser la primera indicación de la presencia de gastroparesia.

Fisiopatología

Es multifactorial. Existen factores importantes como la hiperglicemia que afecta la función motora gastrointestinal así como la percepción de las sensaciones en el mismo tracto. Se produce disminución de las contracciones antrales y aumenta las contracciones del píloro, con lo cual ocurre estasis gástrico. Otro factor implicado es la neuropatía autonómica con pérdida del control del tono vagal y aumento de la actividad simpática, que resultan en disrritmia gástrica. Además de la hiperglicemia y la neuropatía autonómica, la disfunción del sistema nervioso entérico es también un factor importante en la fisiopatología de la gastroparesia. Esta disfunción consiste en depleción de la enzima sintetasa del Oxido Nítrico (ON), una ausencia de relajación del píloro, función mediada por la sintetasa del ON y además existe una disminución o ausencia del las células intersticiales de Cajal, necesarias para la producción de las ondas intestinales.

Presentación Clínica

No todos los pacientes presentan síntomas, hasta un 50% son asintomáticos y, cuando están presentes son principalmente: saciedad temprana, náuseas y vómitos, plenitud y llenura

postprandial, malestar o dolor abdominal. Otro dato interesante es que la presencia de síntomas, no necesariamente predice la presencia de gastroparesia; existen grupos de pacientes con síntomas sin evidencias de gastroparesia. Es por esto que en la actualidad se ha introducido un nuevo término : Gastropatía Diabética, que incluye a todos los pacientes con síntomas de disfunción gástrica, debido a disfunciones neuromusculares, (relajación fúndica deficiente, incoordinación de las contracciones antroduodenales, disrritmia gástrica e hipersensibilidad visceral) con o sin evidencias de gastroparesia.

Diagnóstico

En la evaluación inicial, se recomienda una historia clínica y un examen físico completo donde se investigue tiempo y duración de los síntomas, su cronicidad y severidad, que nos permitan además excluir otras condiciones. Los estudios de laboratorio deben incluir un panel de tiroides, metabólico, evaluación pancreática, presencia de neoplasias. Estos deben ser seguidos por un ultrasonido abdominal para descartar patología biliopancreática y una endoscopia superior, donde se descartan otras patologías digestivas así como obstrucción mecánica. La presencia de restos alimentarios en antro, luego de un período de ayunas de 8 horas, es indicativo de gastroparesia. Es opcional una serie gastrointestinal alta que incluya intestino delgado.

Estudios Especiales

Existen otros estudios adicionales que ayudan en el diagnóstico de la gastroparesia, dentro de los cuales cabe mencionar la cintigrafía del vaciamiento gástrico, que es la prueba “**Gold Standard**” para el diagnóstico de la gastroparesia. Esta consiste en una prueba de medicina nuclear donde se le suministra al paciente una comida con sulfuro de Tc 99, y, se evalúa el vaciamiento gástrico mediante un cintilograma con imágenes tomadas con

una gamacámara, a intervalos de 15 minutos durante 4 horas. La retención de más del 10% de la comida a las 4 horas es consistente con gastroparesia. Se prefiere utilizar la fase sólida ya que es la más sensible.

Electrogastrografía: Método no invasivo.
Manometría antroduodenal: Invasivo, difícil de realizar e interpretar. Resonancia magnética: No invasivo pero costoso y de larga duración.

Tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento son el alivio de los síntomas y el control de la glicemia, con lo cual se mejora la calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo, en muchos casos esto es difícil de lograr, resultando en frustración y decepción tanto para el paciente como para el médico. En el manejo de la gastroparesia por lo tanto se debe prestar especial atención a: Dieta y Modificación de estilo de vida. Control de la Glicemia Uso racional de fármacos disponibles.

Dieta y Modificación de estilo de vida: Se acepta que la dieta debe ser baja en fibra y alimentos con residuo, baja en contenido lipídico, alto contenido de líquidos. Además, se recomienda ingerir varias raciones pequeñas al día (seis). Se debe evitar en lo posible la ingesta de alcohol y cigarrillo. También un ejercicio moderado puede jugar papel en el mantenimiento de la gastroparesia.

Uso racional de Fármacos: Los fármacos disponibles se pueden clasificar en: Agentes Prokinéticos, y Agentes antieméticos

Agentes Prokinéticos: Estos fármacos están dirigidos a aumentar la frecuencia y amplitud de las contracciones antrales, con lo cual se acelera el vaciamiento gástrico. Constituyen las drogas de primera línea en el manejo de esta entidad.

Metoclopramida: La droga más utilizada es la metoclopramida, que es una benzamida con actividad prokinética y propiedades antieméticas. Es además un agonista de los receptores 5HT₄ y antagonista de los receptores dopamina. La dosis es de 10 mg antes de

cada comida y al acostarse. Su limitante son los efectos colaterales como el nerviosismo, inquietud, distonía, hiperprolactinemia y síntomas extrapiramidales que ocurren en un 30% de los casos.

Eritromicina: Es un antibiótico macrólido, agonista de los receptores de motilina (peptido endógeno), que incrementa la amplitud de la peristalsis antral. La dosis recomendada es de 50-100 mg 4 veces al día (50 mg antes de cada comida y al acostarse). La mayor eficacia se logra a menores dosis. Sus efectos colaterales son mayormente digestivos como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Además puede haber taquifilaxia, por depleción de los depósitos de motilina. Su uso a largo plazo es cuestionado, por lo que se recomienda por tiempos cortos de 4 semanas.

Domperidona: Este es otro prokinético, derivado benzimidazol, antagonista de los receptores de dopamina, con efectos similares a la metoclopramida, pero como no atraviesa la barrera hemato-encefálica, tiene menos efectos colaterales. La dosis recomendada es de 10 mgr antes de cada comida y al acostarse.

Levosulpiride: Un nuevo prokinético agonista de la dopamina cuya dosis es de 10 mg antes de cada comida o antes de desayuno y cena.

Agentes antieméticos: Se ha utilizado la clorpromazina

Otros: Recientemente se ha descubierto el posible papel del Sildenafil, en una dosis única, que revierte el vaciamiento gástrico retardado.

Tratamiento endoscópico o quirúrgico

En los pacientes en quienes el tratamiento médico ha fallado, se utiliza como otras opciones procedimientos endoscópicos como las inyecciones de toxina botulínica en el píloro, con lo cual se reduce el piloroespasmo, mejorando los síntomas o los procedimientos quirúrgicos en pacientes refractarios como último recurso (yeyunostomía con alimentación enteral). Los tratamientos quirúrgicos, son considerados como un acto de desesperación (piloroplastia o gastrectomía subtotal con

anastomosis en Y de Roux). Otro tratamiento es la estimulación eléctrica del estómago (maracapaso)

Enteropatía Intestinal

La enteropatía intestinal se puede presentar clínicamente como: Diarrea, Estreñimiento o Incontinencia.

Diarrea: Su prevalencia es de 4%-22%. Aun cuando el estreñimiento es mas frecuente que la diarrea, esta última es mucho mas relevante y preocupante. Es causada por disfunción de la motilidad del intestino delgado, con síndrome de éstasis y sobrecrecimiento bacteriano o hipermotilidad. Otros factores involucrados son: medicación, edulcorantes artificiales, enfermedad celíaca e insuficiencia pancreática. El tratamiento generalmente es empírico. Los antidiarréicos deben usarse con cautela; se han utilizado antibióticos de amplio espectro: Quinolonas, norfloxacin, amoxicilina, Ac clavulánico, metronidazol. Probióticos y análogo sintético de la somatostatina.

Estreñimiento: Es la complicación más frecuente y puede alternarse con periodos de diarrea. Su prevalencia es de 20% a 44%. Los factores involucrados en su presencia son disfunción neuronal del colon, junto con disfunción del reflejo gastrocólico. Es importante ante este síntoma descartar otras patologías como neoplasia, hipotiroidismo, o medicamentos. El tratamiento incluye una buena hidratación, ejercicio, incremento de la fibra en la dieta. Se puede utilizar lactulosa o laxantes osmóticos en los casos severos.

ENFERMEDAD GRASA DEL HÍGADO NO ALCOHÓLICA (EGHNA)

Introducción

La disminución de la actividad física y cambios en la dieta, son factores implicados en el incremento cada vez mayor de la incidencia y prevalencia de la obesidad y la diabetes. De igual manera, estamos enfrentándonos a una alarmante epidemia de la enfermedad grasa del hígado no alcohólica., siendo la prevalencia de ésta de 49% a 75% en pacientes diabéticos,

y de 70% a 80% en los obesos. Ambas condiciones están estrechamente ligadas a resistencia a la insulina. El 70% a 90% de pacientes con EGHNA tienen por lo menos un componente del síndrome metabólico, por lo que se le considera hoy día la manifestación hepática del síndrome.

Asimismo es la enfermedad crónica del hígado más frecuente y es la causa más comun de cirrosis criptogénica. Se ha utilizado este término para describir una enfermedad crónica del hígado, cuyo daño hepático es similar al provocado por el alcohol, en ausencia de una ingestión significativa de mismo. Está caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado en forma de triglicéridos, en más del 5%.

Es un síndrome clinicopatológico con un espectro de anormalidades histológicas que van desde la esteatosis simple, con esteatosis macrovesicular, pasando por la esteatohepatitis, con infiltración grasa, inflamación y necrosis, varios grados de fibrosis, balonamiento y cuerpos de Mallory, hasta la cirrosis hepática con fibrosis y regeneración nodular.

Historia Natural. Pronóstico

La significancia clínica del EGHNA ha sido subestimada; actualmente se ha demostrado que esta entidad está asociada con un aumento de la morbimortalidad especialmente en los diabéticos, debido a enfermedad hepática terminal y hepatocarcinoma. Los pacientes con diabetes y EGHNA tienen un riesgo 2,4 veces mayor de morir que pacientes diabéticos sin EGHNA. En el estudio de diabetes de Verona, se encontró que el riesgo de morir por cirrosis en los diabéticos es mayor que en la población general.

Si bien es cierto que la esteatosis simple es una condición benigna, la enfermedad como tal es muy importante. El pronóstico va a depender del estadio o severidad del daño histológico. Así tenemos que en este estudio de un numero grande de pacientes con esteatosis, a los cuales se les hizo seguimiento por 13 años, la mayoría de los pacientes con esteatosis simple sin

inflamación tiene un curso benigno. No así los pacientes con esteatohepatitis, que tienen mayor riesgo de progresión a cirrosis. En estos pacientes con poca o ninguna fibrosis, un 15% progresan a cirrosis, en tanto que si la esteatohepatitis tiene mayor grado de fibrosis, el riesgo es mayor de 25% a cirrosis. El 50% de estos pacientes con cirrosis pueden sufrir descompensación e insuficiencia hepática y muerte, requiriendo de trasplante hepático. Aún más, estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, con un 7% de riesgo en 10 años.

Patogénesis.

La patogénesis de esta entidad todavía no está completamente clara, sin embargo se ha sugerido que la resistencia a la insulina juega un papel protagónico en el desarrollo de la esteatosis hepática, constituyendo ésta el primer insulto o paso del proceso que a su vez está incrementada por la presencia de diabetes y obesidad. Esta resistencia a la insulina genera hiperinsulinemia, la cual va a producir un incremento de la lipólisis periférica de ácidos grasos libres con incremento del flujo, captación y síntesis de los mismos, con el resultado final de acumulación de triglicéridos en los hepatocitos.

Una vez producido el hígado graso, la grasa directamente no causa daño hepático, sino que es más vulnerable a otros eventos o impactos que permiten la progresión a inflamación y necrosis. Este es el paso crítico que no se conoce con precisión, pero hasta los momentos, este segundo insulto está relacionado con el stress oxidativo, el cual es producido por la disfunción mitocondrial y la peroxidación lipídica, con incremento de la especies reactivas de Oxígeno, (ROS), con liberación de una tormenta de citoquinas proinflamatorias tales como: el factor de Necrosis tumoral alfa, el Factor de crecimiento beta, la interleucina 8, responsables de la estimulación de la fibrosis y muerte celular. En estos procesos también se encuentra un incremento de la leptina y disminución de la adiponectina que juegan un

papel importante en la modulación de la injuria hepática.

Presentación Clínica.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos y muy frecuentemente la enfermedad es diagnosticada en forma incidental, cuando en un examen de laboratorio se encuentran una elevación de las enzimas hepáticas o más frecuentemente, cuando se realiza un ultrasonido de rutina.

Los síntomas más comunes son malestar o peso en hipocondrio derecho y puede existir hepatomegalia en un 75% de los casos. Otras veces cuando ya existe cirrosis, el examen físico, evidencia estigmas de enfermedad hepática crónica como arañas telangiectásicas, ascitis, eritema palmar, ictericia, prurito o sangramiento digestivo superior.

En un 45% de los casos, las enzimas hepáticas son normales. En el interrogatorio se debe definir la ingesta alcohólica a fin de diferenciarla de la enfermedad hepática por alcohol, la cual debe ser no más de 20g al día en la mujer y no más de 30g en el hombre.

Evaluación de laboratorio

La elevación de enzimas puede ser de leve a moderada (100 a 200 U/L) y generalmente la relación AST/ALT es menor de 1; esta relación aumenta en la medida que aumenta la fibrosis. La presencia de enzimas normales no excluye presencia de enfermedad avanzada.

Estudio de Imágenes

El ultrasonido es el examen con mayor sensibilidad y especificidad y detecta la grasa cuando existe en más de un 30%. La infiltración grasa produce un aumento difuso de la ecogenicidad; sin embargo ningún estudio de imágenes puede diferenciar entre esteatosis simple y esteatohepatitis con o sin fibrosis. Las otras modalidades de imágenes como la TAC RMN y la Resonancia espectroscópica son útiles pero más costosas y de menor sensibilidad.

La biopsia hepática sirve para determinar la

presencia de esteatosis, distinguir el estadio y el grado de fibrosis. Es el único método que sirve para determinar la severidad de la enfermedad y estimar el pronóstico. Además sirve para descartar otras patologías. En pacientes de riesgo para desarrollar fibrosis como son mayores de 45 a 50 años, diabéticos, IMC >30, y relación AST/ALT mayor de 1, se debe considerar la biopsia hepática.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la EGHNA. El objetivo es mejorar la esteatosis, y prevenir la fibrosis. Como el pronóstico depende de los factores de riesgo: Obesidad, diabetes, y resistencia a la insulina, el tratamiento está dirigido a controlar estas condiciones. Aún no hay consenso en cuanto a la efectividad terapéutica que se utiliza para la EGHNA

Tratamiento de la Obesidad

Dieta y modificación del Estilo de Vida.

Se ha demostrado que perder peso no sólo mejora las pruebas bioquímicas, sino también, la histología. Se recomienda una reducción de peso lenta, con una dieta con restricción de carbohidratos en particular la fructosa. Ejercicio moderado 30 minutos diarios o 1 hora tres veces por semana.

Drogas para reducir peso: Orlistat, cirugía bariátrica

Tratamiento Farmacológico- Sensibilizadores de la Insulina

Se ha utilizado los agonistas de los PPAR gamma (tioglitazonas) así como la metformina para mejorar la resistencia a la insulina. Se ha descrito mejoría bioquímica y posiblemente histológica; sin embargo la hepatotoxicidad descrita con tioglitazonas ha limitado su uso

Agentes disminución de lípidos

La literatura es escasa. Aun cuando uno de los efectos colaterales más comunes de las estatinas es la elevación de enzimas, hay evidencias recientes que señalan que pacientes

con enzimas elevadas debido a EGHNA, que reciben estatinas, no tienen mayor incidencia de elevación de enzimas o hepatotoxicidad, en comparación con sujetos control que no recibieron estatinas.

Tratamiento hepatoprotector

Se ha utilizado antioxidantes en un intento de disminuir el stress oxidativo, y enlentecer la progresión de la enfermedad. Varios estudios han apoyado el uso de la Vitamina E con mejoría de los niveles de transaminasas y fibrosis. A pesar de un estudio pequeño con ácido ursodeoxicólico donde se reportó mejoría, otro más grande no encontró efectos beneficiosos. Otros: pentoxifilina, AntiFNT, Antagonistas receptores angiotensina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Shakil A, Church R.J, Rao S.S Gastrointestinal Complications of Diabetes. Am Fam Physician 2008;77:1697-1702

Sellin J.H., Chang E.B Therapy Insight:Gastrointestinal complications of diabetes, pathophysiology and management Nat Clin Pract Gastroenterol & Hepatology 2008;5:162-171

Patrick A, Epstein O Review Article: Gastroparesis. Alimen Pharmacol & Therapeutics 2008;27(9):724-740

Camilleri M Diabetic Gastroparesis. N Engl J Med 2007; 356:820-9

Cusi K, Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009, 16:100-150

Moscatiello S, Manini R, Marchesini G Diabetes and liver disease: Na ominous association. Nutrition, Met & Cardiovasc Dis 2007,17;63-70

Adams L A Harmsen S. Sauver J, et al Nonalcoholic Fatty Liver Disease increases risk of death among patients with diabetes: a Community-based Cohort Study Am J Gastroenterol 2010;105; 1-7

Bayard M, Holt J. Borough E Nonalcoholic Fatty Liver Disease Am fam Physician 2006;73:1961-8

EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PIÉ DIABÉTICO

Dra. Geritza Urdaneta de Suárez

Especialista en Medicina Interna. Adjunto al Instituto Zuliano de Diabetes, Hospital General Sur "Dr. Pedro Iturbe. Maracaibo- Estado Zulia. Profesora de la cátedra de Semiología y Patología Médica de LUZ.

Las úlceras en el pie diabético constituyen un gran problema de salud, que a menudo conduce a amputaciones de los miembros inferiores y al aumento de la mortalidad. Esta patología ocasiona altos costos tanto directos como indirectos, de allí la importancia de su abordaje adecuado haciendo énfasis en la prevención. La valoración del pie diabético incluye la evaluación neuropática, estructural, vascular y evaluación de la infección.

En la evaluación neuropática debemos tener en cuenta los síntomas y el examen físico. Interrogar al paciente sobre sensación de quemazón, hormigueo, adormecimiento y dolor en las piernas de predominio nocturno. El médico deberá inspeccionar los pies cuidadosamente en búsqueda de deformidades (dedos en garra o en martillo), pérdida del vello y cambios tróficos y deberá realizar la evaluación sensorial a través de la prueba de presión, vibración, posición de la articulación, sensación al dolor y temperatura. La exploración de la sensación de presión se realiza con el monofilamento de Semmes-Weinstein, la cual consiste en aplicar la presión de 10 gramos del filamento en ciertos sitios de la planta del pie (cabeza del 1°, 3°, 5° metatarsiano, hallux y talón). La incapacidad para percibir el monofilamento se asocia con neuropatía de fibras largas, su sensibilidad es 66-91%. La sensación de vibración se realiza con el diapason de 28Hz aplicado a prominencias óseas de hallux y tobillo, posee una sensibilidad de 53%. Se deberá completar

la evaluación con la exploración de los reflejos patelar y aquileano.

La evaluación estructural comprende la inspección en la búsqueda de callos, dedos en martillo, dedos en garra, pie plano y úlceras plantares por presiones excesivas. Cabe destacar la importancia del diagnóstico del pie de Charcot la cual constituye una deformidad insensible del pie el cual se puede presentar en forma aguda o crónica. En su forma aguda el pie está inflamado, caliente, el paciente siente molestia y es de utilidad la medición de la temperatura con un termómetro infrarrojo; en este estadio se deberá hacer el diagnóstico diferencial con celulitis, osteomielitis, artropatía inflamatoria y trombosis venosa profunda. En el estadio crónico el pie está insensible, indoloro, no hay diferencia en la temperatura, está involucrada la parte media del pie con colapso de dicha zona, prominencias óseas plantares y contacto del pie con el suelo.

En la evaluación vascular se interrogará los síntomas de claudicación intermitente (más frecuente del pie que de la pierna), aunque muchas veces la claudicación puede hallarse enmascarada por la neuropatía; se inspeccionará el pie en búsqueda de úlceras o gangrena y se palparán los pulsos tibial posterior y pedio.

La valoración vascular incluye la realización del índice de presión brazo tobillo (ABPI), el cual es la razón entre la presión arterial sistólica del tobillo sobre la del brazo, esta prueba detecta enfermedad vascular arterial periférica; así, un $ABPI \leq 0.9$ indica enfermedad vascular arterial, pero también en ocasiones un $ABPI =$ indica una presión elevada falsamente debido a calcificación arterial. Su sensibilidad y especificidad es mayor de 90%, pero en sujetos asintomáticos la sensibilidad es menor del 30%. Este índice se relaciona fuertemente con el riesgo de úlcera. En la actualidad también se utiliza el índice dedo/brazo el cual es menos influenciado por la calcificación

arterial. Otro estudio que también valora la presencia de enfermedad arterial es el doppler en el cual la presencia de una onda trifásica excluye el diagnóstico de enfermedad arterial periférica. En el examen físico del pie se deberá diferenciar el pie de etiología neuropática del pie isquémico.

En el pie neuropático la piel está caliente, se

palpan los pulsos los reflejos pueden estar disminuidos o abolidos y hay ausencia de dolor; mientras que en el isquémico la piel está fría, los pulsos están ausentes, los reflejos pueden estar normales y existe hiperalgesia. También existen diferencias entre la úlcera neuropática e isquémica. A continuación se presenta un esquema en el que se señalan las diferencias.

Evaluación de la úlcera

	ÚLCERA ARTERIAL	ÚLCERA NEUROPÁTICA
Localización	Talón Espacios interdigitales Bordes laterales del pie Punta de los dedos Maléolo externo Prominencias óseas	Zonas de presión (cara plantar de las articulaciones metatarsofalángicas) Cara lateral del pulpejo del primer dedo Dorso de los dedos
Piel perilesional	Atrófica, fina, brillante, seca, fría, pálida o roja	Seca o normal, temperatura normal o aumentada, buen color
Anexos cutáneos	Fragilidad ungueal, onicorrexis, onicogrifosis, onicomiosis. Ausencia o disminución del vello	Grietas en talón Onicogrifosis
Aspecto de la úlcera	Irregular con bordes bien definidos. Cianosis y signos inflamatorios	Bordes bien definidos, hiperqueratosis, necrosis por licuefacción (maceración)
Tamaño	Pequeñas y profundas, en ocasiones múltiples úlceras	Frecuentemente úlcera única
Lecho de la úlcera	Ausencia de tejido de granulación, esfacelos y placas necróticas, atrófico y poca exudación	Presencia de tejido de granulación, limpio, sangra con facilidad, exudado moderado/alto

En la evaluación de la úlcera existen varias clasificaciones, entre ellas la de Wagner-Meggitt, la de la Universidad de Texas y la clasificación SAD. (Parisi y cols, 2008).

Clasificación de Wagner

Grado 0: pie de riesgo (pre o post ulcerativo)
Grado 1: úlcera superficial
Grado 2: úlcera penetrante al tendón o cápsula articular.
Grado 3: lesión que involucra tejidos profundos más abscesos (osteomielitis).
Grado 4: gangrena parcial del pie.
Grado 5: gangrena que involucra 2/3 del pie

En cuanto a la evaluación de la infección, es necesario tomar en consideración que la úlcera puede estar colonizada por bacterias, más no infectada. La infección clínica se manifiesta por: secreción purulenta, inflamación, tejido friable, bordes indeterminados, olor fétido. Las manifestaciones sistémicas de infección incluyen: fiebre y leucocitosis (poco común), que sugieren infección severa. Se deberá realizar cultivos de tejidos más que de secreción. El laboratorio incluirá: hematología completa, glicemia, A1c, marcadores inflamatorios (PCR y VSG). Se deberá realizar radiología del pie para investigar la presencia de cuerpos extraños, gas y compromiso óseo.

Otros estudios diagnósticos de importancia son la resonancia magnética, la tomografía ósea y el scan con leucocitos. La infección puede ser monomicrobiana o polimicrobiana. En la infección monomicrobiana los patógenos más frecuentes son: cocos gram positivos y anaerobios (estafilococos aureus, estreptococos

beta hemolítico, estafilococos coagulasa negativo). La infección poli-microbiana incluye cocos gram positivos, bacilos gram negativos y anaerobios obligados. El pié diabético representa un alto costo directo e indirecto y produce discapacidad, por lo cual es necesario implementar medidas preventivas.

Clasificación de la Universidad de Texas

	0	I	II	III
A	Lesión pre o post ulcerosa completamente epitelizada	Herida superficial que no afecta tendón, cápsula o hueso	Herida que penetra tendón o cápsula	Herida que penetra al hueso o articulación
B	Lesión pre o post ulcerosa completamente epitelizada con infección	Herida superficial que no afecta tendón, cápsula o hueso, con infección	Herida que penetra al hueso o articulación con infección	Herida que penetra tendón o cápsula con infección
C	Lesión pre o post ulcerosa completamente epitelizada con isquemia	Herida superficial que no afecta tendón, cápsula o hueso con isquemia	Herida que penetra tendón o capsula con isquemia	Herida que penetra al hueso o articulación con isquemia
D	Lesión pre o post ulcerosa completamente epitelizada con infección o isquemia	Herida superficial que no afecta tendón, cápsula o hueso con infección e isquemia	Herida que penetra tendón o cápsula con infección e isquemia	Herida que penetra al hueso o articulación con infección e isquemia

Clasificación S(AD)SAD

Size, area, depth, sepsis, arteriopathy, denervation

Grado	Area	Profundidad	Sepsis	Arteriopatía	Denervación
0	Piel intacta	Piel intacta		Pulsos presentes	Intacta
1	Lesión < 1 cm ²	Superficial (piel y TCS)	Lesión no infectada	Pulsos disminuidos	Disminuida
2	Lesión de 1 a 3 cm ²	Lesión penetrante a tendón, periostio y cápsula articular	Celulitis asociada	Ausencia de pulsos	Ausente
3	Lesión > 3 cm ²	Lesión en hueso y espacio articular	Lesión con osteomielitis	Gangrena	Articulación de Charcot

A continuación, se detalla la clasificación de riesgo para pie diabético del Grupo Internacional de Trabajo para el pie diabético (IWGDF).

Sistema de clasificación de riesgo para pie diabético: IWGDF (International Working group of the diabetic foot)

Categoría	Perfil de riesgo	Frecuencia de revisión
0	<ul style="list-style-type: none"> •Percepción del estímulo provocado por el filamento y /o •Percepción de la vibración 	Una vez al año
1	<ul style="list-style-type: none"> •Una o más precepciones desapercibidas •Índe brazo-tobillo > de 0.8 y todos los pulsos del pie palpables •Sin presencia de hallux valgus, contracturas rígidas de los dedos (dedos en martillo o en garra) o cabezas metatarsales prominentes 	Una vez cada 6 meses
2	<ul style="list-style-type: none"> •Una o más precepciones desapercibidas •Índice brazo-tobillo < de 0.8, o cualquier pulso del pie no palpable, o •Hallux valgus, contracturas rígidas de los dedos (dedos en martillo o en garra) o cabezas metatarsales prominentes 	Una vez cada 3 meses
3	<ul style="list-style-type: none"> •Úlcera o amputación previa 	Una vez cada 1 a 3 meses

Diabetes Care 2001; 24: 1444-47

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Khanolkar M, Bain S and Stephens J: The diabetic foot. *Qj Med.* 2008; 101:685-695.

Parisi M, Zantut-Wittmann D, Pavin E, Machado H, Nery M, Jeffcoate W: Comparison of threesystems of classification in predicting the outcome of diabetic foot ulcers in a Brazilian population. *European Journal of Endocrinology.* 2008; 159:417-422.

Lavery, L, Higgins K, lanctor D, Constantinides G, Zamorano R, Athanasiou K, Armstrong D, Agrawal C. Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients. *Diabetes Care* 2007; 30(1):14-19.

Armstrong D, Lavery L, Vela S, Quebedeaux T, Fleischli J: Choosing a practical screening instrument to indentify patients at risk for

diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med.*1998; 158: 289-292 .

Clayton W, Elasy T: A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers I diabetic patients. *Clinical Diabetes* 2009; 27(2):52-57.

Margolis D, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin J: Diabetic neuropathic ulcers. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1835-839.

TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA

Dra. Joalice Villalobos
Endocrinóloga Pediatra.

Para iniciar el tratamiento debemos comenzar por la evaluación en la emergencia que comprende:

- Evaluación clínica inicial e identificación de los factores desencadenantes.
- Determinación del peso.
- Determinación de la severidad de la deshidratación, lo cual no siempre es fácil, lo podemos estimar:

a.5 %: turgor de la piel reducido.

b.10%: llenado capilar > 3seg, ojos hundidos.

c.>10%: Pulso periférico leve o impalpable, hipotensión, shock, oliguria.

- Evaluación del estado de conciencia
- Determinaciones de laboratorio, que incluyen: Gasometría, hematología, bioquímica hemática (glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio), cetonemia, cetonuria, examen de orina y otras determinaciones en función de los datos clínicos.

Las medidas de soporte vital incluyen:

- En caso de alteración del estado de conciencia, asegurar vía aérea, vaciamiento gástrico y catéter vesical.
- Catéter periférico para toma de muestras, en búsqueda de evitar la venopunción repetida, ya que en las primeras horas, se requerirán determinaciones hemáticas frecuentes.
- Monitoreo cardíaco.
- Suministrar oxígeno a pacientes en shock.

- Suministrar antibioticoterapia en pacientes febriles o cuando esté presente un foco infeccioso evidente. Todos los pacientes con cetoacidosis diabética tienen leucocitosis con neutrofilia, por lo que el hemograma no debe ser determinante en la decisión de iniciar antibioticoterapia.

- Evaluar necesidad de vía central, ya que si es posible tener acceso a 2 buenas vías periféricas, se debe evitar la central.

Los parámetros a monitorizar comprenden: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, diuresis y síntomas neurológicos cada hora; glicemia cada 1-2 horas; gasometría y elec-trolitos cada 2-6 horas.

Los objetivos terapéuticos comprenden:

- Restitución de volumen circulatorio y perfusión tisular.
- Estabilización de los niveles de glucosa y osmolaridad plasmática.
- Corrección de los trastornos electrolíticos.
- Interrupción de la producción de cetonas y cetoácidos.
- Corrección de la acidosis metabólica.
- Reconocimiento y tratamiento de las causas precipitantes y/o comorbilidades.
- Evitar el edema cerebral.

Para alcanzar los objetivos terapéuticos, debemos restituir el medio interno en forma gradual, en un lapso de tiempo comprendido entre 24 y 48 horas.

Restitución de líquidos y electrolitos

La fase inicial o de expansión se debe realizar con solución fisiológica al 0.9% o ringer lactato, a razón de 10 a 20ml/kg en una hora, pudiéndose repetir de ser necesario.

La fase de rehidratación (primeras 24 horas) está constituida por la sumatoria de los

requerimientos hídricos diarios con el volumen perdido, según el porcentaje de deshidratación calculado (corrección). Los requerimientos diarios pueden ser calculados por el método de Holliday o a razón de 1500-2000ml por metro cuadrado de superficie corporal (m²SC). El volumen a corregir es calculado multiplicando porcentaje de deshidratación por peso en kilos, que a su vez se multiplica por la constante 10. Se debe sustraer el volumen cumplido en la fase de expansión.

La fase de rehidratación debe ser iniciada con solución fisiológica 0.9% o ringer lactato; cuando la glicemia disminuya de 250mg%, se cambia a solución dextrosa 0.45%. Se debe cumplir el 50% de lo calculado en las primeras 8 horas, el restante en las siguientes 16 horas. Se sugiere no exceder de 4000ml/ m²SC en 24 horas, ya que volúmenes mayores se han asociado a mayor riesgo de edema cerebral.

La restitución de líquidos debe ser dinámica y ajustarse dependiendo de la evolución del paciente, evitando realizar múltiples expansiones o restituir pérdidas urinarias. Luego de las primeras 24 horas podría ser necesario mantener la hidratación; para ello se recomienda menor tasa de infusión a razón de 2000 ml/ m²SC.

Siempre se debe restituir potasio independientemente de su valor plasmático. En general se inicia con la fase de rehidratación, al mismo tiempo que se inicia la administración de insulina, a razón de 3-8mEq/kg/día, no superando los 40mEq/L de solución. Sólo se debe diferir la administración de potasio si hay insuficiencia prerenal producto del shock o si las determinaciones plasmáticas están por encima de los normal. Se iniciará tan pronto estas condiciones desaparezcan.

Existe consenso en que la administración de bicarbonato es raramente necesaria; está indicada si el pH es menor a 7,0 después de la fase de expansión, a razón de 1-2 mEq/kg en dos horas.

Insulinoterapia

La forma ideal de administrar insulina en cetoacidosis diabética es vía endovenosa en infusión continua utilizando insulina regular a razón de 0,1Ud/kg/hora. Se mezcla en solución salina independiente de la solución base. Igualmente su administración debe ser dinámica y ajustarse gradualmente según la respuesta del paciente. Es importante considerar que los niños menores de 5 años o los pacientes muy delgados, tienen mayor riesgo de hipoglicemia y mayor sensibilidad a la insulina, por lo que se sugiere iniciar con dosis de 0,05Ud/kg/hora. Cuando no es posible utilizar infusión continua, una alternativa es administrar insulina regular vía subcutánea a razón de 0,1 a 0,25Uds/kg cada 4 horas.

Inicio de vía oral y esquema de insulina subcutáneo

Se debe iniciar la vía oral sólo cuando haya mejoría clínica sustancial; al tolerar vía oral disminuir los líquidos endovenosos. El esquema de insulina subcutánea se debe iniciar cuando pH >7,3, Bicarbonato >18 mEq/L, Glicemia < 200mg/dl. El momento más oportuno para iniciarla es justo antes de una comida. Administrar 15 a 30 minutos antes si es insulina ultrarrápida o 1-2 horas antes si es insulina regular antes de suspender la infusión de insulina. Si es un paciente conocido se inicia con su dosis habitual. Si es un paciente nuevo se sugiere la dosis de 0,6 a 1 Ud/kg en niños y adultos y 1 a 1,2 Ud/kg en adolescentes. Debemos resaltar la importancia de prevenir los episodios de cetoacidosis diabética:

- Reconocimiento temprano de signos y síntomas
- Reconocimiento temprano de evento precipitante
- Intervención temprana
- Intervención intensiva multidisciplinaria de pacientes con episodios recurrentes

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

European Society for Paediatric Endocrinology/
Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society
Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis
in Children and Adolescents. PEDIATRICS
2004; 113 (2): e133-e140.

Kitabchi AE, Umpierrez PE, Fisher JN,
Murphy MB, Stentz FB. Thirty Years of
Personal Experience in Hyperglycemic Crises:
Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic
Hyperosmolar State. J Clin Endocrinol
Metab 2008; 93: 1541–1552.

Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic
Crises in Diabetes Mellitus: Diabetic
Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar
State. Endocrinol Metab Clin N Am 2006; 35:
725-751.