

# 05



La diabetes es una enfermedad compleja que afecta al metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, con una etiopatogenia diversa que dará lugar a los distintos tipos en su clasificación (tipo 1, tipo 2, gestacional, otros), que se caracteriza por la **presencia de niveles elevados de glucosa plasmática**, lo que puede dar lugar al desarrollo de **complicaciones agudas (cetoacidosis diabética, descompensación hiperglucémica hiperosmolar, macrosomía) y crónicas (retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, enfermedad cardiovascular)**.

## 5.1. Epidemiología

En España, la prevalencia de diabetes en población  $\geq 18$  años es del 13,8% (de ellos, aproximadamente el 50% está sin diagnosticar).

La forma más frecuente de DM es la **tipo 2**, que representa el 90% del total de casos. Un 5-10% se corresponde con los casos de DM tipo 1, y el resto está representado por otras causas. Su prevalencia está aumentando de forma rápida, en parte debido a los cambios en los hábitos de vida y a la mayor esperanza de vida de la población.

## 5.2. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de DM empleados en la actualidad son comunes a la Organización Mundial de la Salud y la Federación Internacional de Diabetes (OMS-FID) y a la Asociación de Diabetes Americana (ADA) (**Tabla 1**).

### Diagnóstico de DM: criterios ADA (2019)

- Hemoglobina glucosilada  $\geq 6,5\%$** <sup>1</sup>  
El test debe realizarse en un laboratorio que use un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardized Program (NGSP) y estandarizado según el ensayo Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)
- Glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl**<sup>1</sup> El ayuno se define como la no ingesta calórica durante al menos 8 h
- Glucemia plasmática a las 2 h después del test de tolerancia oral a la glucosa (con 75 g de glucosa)  $\geq 200$  mg/dl**
- Glucemia plasmática  $\geq 200$  mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Una cifra diagnóstica de DM con cualquiera de estos test ha de confirmarse mediante una segunda determinación, preferentemente con el mismo test

<sup>2</sup> El criterio descrito en el punto 4 no precisa confirmación

**Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de DM (ADA, 2019)**

En 2019, La ADA añadió que **dos determinaciones patológicas en la misma muestra de sangre (por ejemplo, glucosa en ayunas de 126 mg/dl y HbA1c de 6,5%) también es diagnóstico de diabetes**.

### ORIENTACIÓN MIR

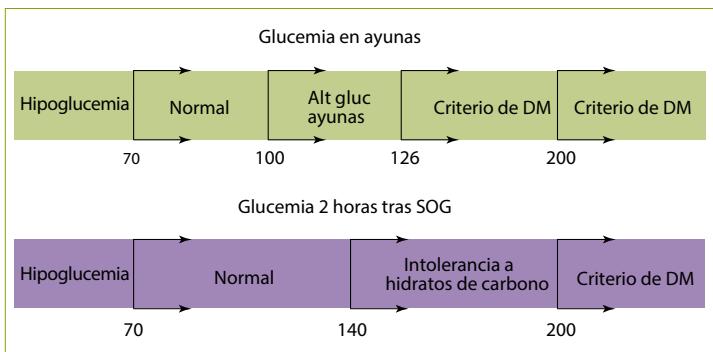
Tema de gran importancia en el MIR, especialmente lo referido al tratamiento general de la diabetes mellitus (dieta, ejercicio, antidiabéticos orales, insulina y monitorización; prestese especial atención a la **Tabla 13** y **Tabla 16**), criterios y categorías diagnósticas, y definición y tratamiento de las complicaciones metabólicas agudas y crónicas.

### Recuerda

Si el paciente debutá con cetoacidosis diabética o descompensación hiperglucémica hiperosmolar o síntomas clásicos de hiperglucemia acompañados de glucemia  $\geq 200$  mg/dl, el diagnóstico es cierto y no precisa confirmación analítica posterior.

Se establecen, asimismo, tres situaciones intermedias que, sin alcanzar los niveles requeridos para el diagnóstico de diabetes, constituyen factores de riesgo para el desarrollo posterior de diabetes (**prediabetes**) y de enfermedad cardiovascular (**Figura 1**):

- Intolerancia a hidratos de carbono, cuando la **glucemia plasmática a las 2 horas de la SOG con 75 g es  $\geq 140$  y  $< 200$  mg/dl**.
- Glucosa alterada en ayunas, si la **glucemia plasmática en ayunas es  $\geq 100$  y  $< 126$  mg/dl** según la ADA, y  $\geq 110$  mg/dl y  $< 126$  mg/dl según la OMS-FID.
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre **5,7-6,4%**.



**Figura 1. Niveles normales y patológicos de glucemia**

En presencia de un **paciente que refiere clínica sugerente de hiperglucemia** como pérdida de peso, poliuria y polidipsia se debería solicitar una determinación de glucosa plasmática de manera inmediata, ya que un valor  $\geq 200$  mg/dl (independientemente de cuándo realizó la última ingesta) permitiría establecer el diagnóstico de DM.

En presencia de un **paciente asintomático en el que se desea realizar un cribado de diabetes** (la DM tipo 2 puede pasar inadvertida clínicamente durante años), las pruebas recomendadas son la glucemia plasmática en ayunas, la SOG y la HbA1c. Hay que comprender que estas tres pruebas no necesariamente detectan diabetes en los mismos individuos, y la SOG detecta a más individuos con DM (mayor sensibilidad) que la HbA1c. La ADA recomienda la **SOG** para aquellos pacientes con glucosa alterada en ayunas de forma repetida con el objetivo de estratificar su riesgo cardiovascular y de progresión a DM (**MIR 11-12, 88**).

Se debe realizar el  **cribado de DM tipo 2 cada 3 años** en personas asintomáticas de  $\geq 45$  años, e **independientemente de la edad** en caso de **pacientes con sobrepeso u obesidad ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) y algún otro factor de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2** (**Tabla 2**).

Se debe considerar un cribado más frecuente En función de los resultados iniciales (proximidad de los valores de glucemia a los niveles diagnósticos) o riesgo basal de DM (p. ej., prediabetes, pacientes en los que se recomienda cribado de DM anual).

<b>Criterios de cribado de DM en adultos asintomáticos</b>	
1.	Edad $\geq 45$ años
2.	Independientemente de la edad, en sujetos con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y algún factor de riesgo adicional:
-	Falta de actividad física
-	Antecedentes familiares de primer grado de diabetes
-	Grupo étnico de alto riesgo (afroamericanos, hispanoamericanos, nativos americanos, asiáticos americanos y nativos de las islas del Pacífico)
-	Personas diagnosticadas previamente de intolerancia a hidratos de carbono, glucosa alterada en ayunas o $HbA1c \geq 5,7\%$
-	Historia personal de diabetes gestacional o fetos macrosómicos ( $> 4 \text{ kg}$ )
-	HTA
-	Aumento de triglicéridos ( $> 250 \text{ mg/dl}$ ) o disminución de HDL ( $< 35 \text{ mg/dl}$ )
-	Mujeres con síndrome de ovario poliquístico
-	Condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina (p. ej., obesidad grave o acantosis <i>nigricans</i> )
-	Antecedentes de enfermedad cardiovascular

**Tabla 2.** Indicaciones de cribado de DM en pacientes adultos asintomáticos (ADA, 2019)

## 5.3. Clasificación (Tabla 3)

Las dos principales categorías son:

- **DM tipo 1.** Constituye el 5-10% del total y es resultado del déficit (habitualmente absoluto) en la secreción de insulina debido a la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas, que se puede demostrar al objetivar **niveles muy bajos de péptido C fuera del periodo de "luna de miel" inicial**. Estos pacientes precisan la administración de **insulina** para prevenir la aparición de cetoadidosis. Se subdivide, a su vez, en el **tipo 1-A, con autoinmunidad positiva, y la 1-B o idiopática**.
- **DM tipo 2.** Constituye el 90% del total y aparece en sujetos que presentan **resistencia a la insulina** y un déficit relativo (más que absoluto) de insulina (**niveles detectables de péptido C**). Los diabéticos tipo 2 no precisan la administración de insulina para prevenir la aparición de cetosis, si bien pueden llegar a necesitarla en algún momento de su vida para controlar la glucemia.

En ocasiones, la distinción entre DM tipo 1 y tipo 2 no es clara en función de las características clínicas del paciente, recomendándose en estas situaciones la determinación de autoanticuerpos, fundamentalmente antidescarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD).

Entre los adultos que aparentemente padecen una DM tipo 2, especialmente en aquellos pacientes no obesos y con pobre respuesta a dieta y antidiabéticos orales, se estima que aproximadamente un 7,5-10% realmente presentan una DM tipo 1 o DM tipo LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*).

I. DM tipo 1	DM tipo 1-A. Autoinmune DM tipo 1-B. Idiopática
II. DM tipo 2 (resistencia insulínica ± déficit de secreción)	
III. Otros tipos de diabetes específicos	<p>a) DM por defectos genéticos que afectan a la función de la célula <math>\beta</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MODY 3 (HNF-1<math>\alpha</math>)</li> <li>• MODY 1 (HNF-4<math>\alpha</math>)</li> <li>• MODY 2 (glucocinasa)</li> <li>• Otras formas infrecuentes de MODY (MODY 4, IPF-1; MODY 6, NeuroD1; MODY 7, CEL VNTR)</li> <li>• Diabetes <b>neonatal transitoria</b> (región 6q24)</li> <li>• Diabetes neonatal <b>permanente</b> (KCNJ11)</li> <li>• ADN mitocondrial</li> <li>• Otros</li> </ul> <p>b) DM por defectos genéticos que afectan a la acción de la insulina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistencia a insulina tipo A</li> <li>• Leprechaunismo</li> <li>• Síndrome de Rabson-Mendenhall</li> <li>• Diabetes lipoatrófica</li> <li>• Otros</li> </ul> <p>c) DM por enfermedades del páncreas exocrino</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatitis</li> <li>• Trauma/pancreatectomía</li> <li>• Neoplasia</li> <li>• Fibrosis quística</li> <li>• Hemocromatosis</li> <li>• Pancreatopatía fibrocalcificosa</li> <li>• Otros</li> </ul> <p>d) DM asociada a endocrinopatías</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acromegalia</li> <li>• Síndrome de Cushing</li> <li>• Glucagonoma</li> <li>• Feocromocitoma</li> <li>• Hipertiroidismo</li> <li>• Somatostatinoma</li> <li>• Aldosteronoma</li> <li>• Otros</li> </ul> <p>e) DM inducida por fármacos o productos químicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormonas tiroideas, diazóxido, agonistas <math>\beta</math>-adrenérgicos, tiazidas, interferón, otros</li> </ul> <p>f) Infecciones</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rubéola congénita, citomegalovirus, otras</li> </ul> <p>g) Formas poco comunes de DM mediada por mecanismo inmunitario</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome del hombre rígido, Ac frente al receptor de la insulina, otros</li> </ul> <p>h) Otros síndromes genéticos asociados a DM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Down</li> <li>• Síndrome de Klinefelter</li> <li>• Síndrome de Turner</li> <li>• Síndrome de Wolfram</li> <li>• Ataxia de Friedreich</li> <li>• Corea de Huntington</li> <li>• Síndrome de Laurence-Moon-Bied</li> <li>• Porfiria</li> <li>• Síndrome de Prader-Willi</li> <li>• Distrofia miotónica</li> <li>• Otros</li> </ul>
IV. Diabetes gestacional	

**Tabla 3.** Clasificación etiológica de la DM (ADA, 2019)

## Diabetes mellitus por defectos genéticos de la célula $\beta$

Se estima que el 1-2% de los casos de diabetes tiene un substrato monogénico. Puede diferenciarse dos categorías:

- Diabetes neonatal (DN).** Diagnosticada en los primeros 6 meses de vida en los que el debut de DM tipo 1 es algo excepcional. Puede ser transitoria o permanente.
- Diabetes tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young).** Agrupa varios tipos de diabetes que se asocian a defectos monogénicos específicos que se caracterizan por un patrón de herencia autosómica dominante y por un inicio de la hiperglucemia a una edad temprana. Se deben a una alteración de la secreción de la insulina con defectos mínimos o nulos de su acción (MIR 14-15, 173). Los criterios clínicos de sospecha son:
  - Edad de diagnóstico de diabetes antes de los 25 años.
  - Al menos, dos generaciones afectadas en la familia.
  - No insulinodependencia.

Actualmente, su clasificación se realiza en función del defecto genético etiológico, habiéndose identificado hasta el momento nueve tipos causados por la mutación en nueve genes diferentes (Tabla 4). Los dos tipos más frecuentes de MODY son el tipo 2 (debido a mutaciones en el gen de la glucocinasa) y el tipo 3 (debido a mutaciones en el gen del factor nuclear hepático 1- $\alpha$ ), variando su porcentaje en función de la edad de los pacientes estudiados (MODY 2 es más frecuente en edad pediátrica y MODY 3 en adultos).

Otro tipo de diabetes incluida en los defectos genéticos que afectan a la función de la célula  $\beta$  es la **diabetes por defectos del ADN mitocondrial**. Se trata de DM de herencia materna que cursa con sordera neurosensorial y defectos en la secreción de insulina, de comienzo a partir de la tercera-cuarta décadas de la vida. Alto riesgo de acidosis láctica asociada a tratamiento con metformina.

## Diabetes mellitus por defectos genéticos en la acción de la insulina

Son mutaciones en el gen que codifica el receptor de la insulina que pueden producir síndromes insulinorresistentes. Este grupo incluye:

- Leprechaunismo (o síndrome de Donohue).** Forma más extrema de resistencia a la insulina, que asocia retraso del crecimiento intrauterino y posnatal, acantosis nigricans, facies de anciano, distensión abdominal, lipodistrofia, macrogenitosomía y ovarios poliquísticos en las niñas.
- Síndrome de Rabson-Mendenhall.** Asocia hiperglucemia persistente y cetoacidosis refractaria al tratamiento con insulina, alteraciones

faciales, hiperplasia de la glándula pineal, acantosis nigricans, hirsutismo, alteraciones dentarias y ungueales, y crecimiento acelerado, con una esperanza de vida muy corta (< 10 años).

- Síndrome de resistencia a insulina tipo A.** En él también se han identificado ocasionalmente mutaciones del receptor de la insulina. Estas pacientes se caracterizan por niveles marcadamente elevados de insulina, signos de virilización y ovarios poliquísticos, siendo además la mayoría de raza afroamericana. Su tratamiento se basa en el uso de metformina y tiazolidinedionas.
- Resistencia a la insulina en relación con diabetes lipoatrófica.** En estos pacientes no se han podido detectar mutaciones en el receptor, por lo que se supone que el defecto genético debe estar a nivel del posreceptor.

## Diabetes mellitus por enfermedades del páncreas exocrino

La fibrosis quística, la pancreatitis crónica o el cáncer de páncreas pueden asociar diabetes. La diabetes es la comorbilidad más frecuente en los pacientes con fibrosis quística y se produce por un déficit de insulina. Estos pacientes presentan un peor estado nutricional, una afectación pulmonar más grave y una mayor mortalidad que aquéllos con fibrosis quística sin diabetes.

En el caso del cáncer de páncreas puede aparecer diabetes a pesar de que la afectación no sea extensa.

### Recuerda

Se recomienda la realización de SOG con 75 g en los pacientes con fibrosis quística anualmente a partir de los 10 años y su tratamiento con insulina para alcanzar objetivos glucémicos individualizados. Un diagnóstico precoz y un tratamiento correcto mejora su estado nutricional y la evolución de su enfermedad pulmonar.

## Diabetes mellitus por endocrinopatías

En la acromegalia, el síndrome de Cushing, el glucagonoma, el feocromocitoma y el hipertiroidismo se puede producir hiperglucemia por el efecto contrainsular de las hormonas liberadas. En el caso del somatostatinoma y

Denominación y gen implicado	Características clínicas
Hiperglucemia leve y estable en ayunas de carácter familiar (MODY-CGK o MODY 2)	Los pacientes con mutaciones en heterocigosis en el gen de la glucocinasa (CGK) presentan desde el nacimiento hiperglucemia leve (100-125 mg/dl) en ayunas. Dado el carácter moderado de la alteración, no presenta clínica alguna y no se asocia a complicaciones microvasculares ni macrovasculares a largo plazo. No requiere tratamiento fuera de la gestación
Diabetes familiar de inicio juvenil (MODY-HNF-1 $\alpha$ o MODY 3 y MODY-HNF-4 $\alpha$ o MODY 1)	Las mutaciones patogénicas en heterocigosis en el factor nuclear del hepatocito 1 $\alpha$ y 4 $\alpha$ causan diabetes pospuberal con amplia variabilidad clínica. Pueden desarrollar complicaciones microvasculares y macrovasculares. Está descrita su sensibilidad a secretagogos, aunque con la evolución pueden precisar insulina. Ante su sospecha, primero se estudia el gen HNF-1 $\alpha$ por ser más frecuente
Diabetes y poliquistosis renal (MODY-HNF-1 $\beta$ o MODY 5)	Las mutaciones en heterocigosis en HNF-1 $\beta$ provocan diabetes con penetrancia incompleta y malformaciones urogenitales (poliquistosis renal)
Otras diabetes tipo MODY: MODY 4 (mutaciones en IPF-1), MODY 6 (mutaciones en Neuro-D1), MODY 7 (mutaciones en KLF-11), MODY 8 (mutaciones en CEL VNTR) y MODY 9 (mutaciones en PAX 4). También existen formas en las que aún no se ha descrito el defecto genético (MODY-X)	Entidades con muy baja prevalencia (generalmente descritas en una o varias familias aisladas)

Tabla 4. Características de la DM por defectos monogénicos en la función de la célula  $\beta$  (MODY)

del **aldosteronoma**, la hiperglucemia se debe a un defecto de secreción de la insulina, **secundario a la hipopotasemia crónica** que se produce en estas enfermedades.

## Diabetes mellitus secundaria a fármacos

Son múltiples los fármacos que pueden producir hiperglucemia, tales como **glucocorticoides**, **tiazidas**, **fenoína**, **anticonceptivos orales**, **tacrolimus**, **ciclosporina**, ácido nicotínico, inhibidores de la proteasa, clozapina, pentamidina, diazóxido. **Pentamidina** es un fármaco usado para la infección por *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*) y produce hipoglucemia inicial por destrucción de la célula β y liberación de la insulina e hiperglucemia posterior.

## Formas poco comunes de diabetes mellitus mediada por mecanismo inmunitario

En la **DM causada por anticuerpos antirreceptor de insulina** (llamada previamente síndrome de resistencia a la insulina tipo B), estos anticuerpos pueden actuar bloqueando el receptor de la insulina, provocando por ello hiperglucemia, o estimular el receptor al unirse a él, dando lugar a hipoglucemias. Estos pacientes pueden padecer otras enfermedades autoinmunitarias, y su tratamiento se basa en el uso de glucocorticoïdes, inmunosupresores y/o plasmaféresis.

Los **síndromes de resistencia insulínica grave** son aquéllos en los que se precisa cantidades muy elevadas de insulina para el control metabólico. Arbitrariamente, se define la resistencia insulínica como la necesidad de más de 200 UI/día o de más de 1,5 UI/kg/día. La obesidad mórbida y los cuadros previamente descritos de defectos genéticos del receptor de insulina y las formas poco comunes de diabetes mediada inmunológicamente pueden asociar resistencia insulínica grave.

En la mayoría, se asocia a acantosis nigricans (**Figura 2**).



Figura 2. Acantosis nigricans axilar asociada a diabetes mellitus

### Recuerda

La resistencia insulínica grave se define arbitrariamente por la necesidad de más de 200 UI de insulina al día para poder controlar la glucemia.

## 5.4. Patogenia

### Patogenia de la diabetes mellitus tipo 1

La **destrucción de las células β** pancreáticas es clave en la DM tipo 1. Esta destrucción puede ser de **origen autoinmune** en el caso de la **DM tipo 1A**, o de **origen desconocido** o idiopático, en la **diabetes tipo 1B**.

La mayoría de pacientes con DM tipo 1B son de ascendencia afroamericana o asiática.

#### A. Factores genéticos

El mecanismo hereditario de la DM tipo 1 no es bien conocido, pero parece que **polimorfismos de múltiples genes** influyen en el riesgo de padecer esta enfermedad (**MIR 15-16, 152**).

El lugar genético asociado con mayor susceptibilidad para el desarrollo de DM tipo 1 es el *locus* de histocompatibilidad HLA del cromosoma 6.

Más del 90% de diabéticos tipo 1A porta el haplotipo **HLA-DR3**, el **HLA-DR4**, o ambos (heterocigotos DR3/4). Por otra parte, la DM tipo 1 es una enfermedad con **impronta sexual** (el **riesgo de transmitir** la diabetes a la descendencia es **5 veces mayor si es el padre el que padece diabetes**).

En los familiares de primer grado de diabéticos tipo 1, la probabilidad de desarrollar la enfermedad es del 5-10%.

#### B. Factores ambientales

La tasa de concordancia de DM tipo 1 en gemelos monocigóticos oscila entre el 30-70%, lo que apunta a que existen otros factores implicados.

Se han señalado numerosos **factores ambientales** que desencadenarían el proceso autoinmunitario **en sujetos genéticamente predisponentes**, como infecciones víricas, exposición temprana a la seroalbúmina y/o caseína de la leche de vaca, introducción en la dieta de cereales antes del tercer mes de vida o después del séptimo mes, baja ingesta de vitamina D o ácidos ω-3, o la exposición a nitratos contenidos en el agua. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido relacionar de manera concluyente con ninguno de ellos.

#### C. Activación de la inmunidad

En la destrucción inmunitaria de las células β intervienen, probablemente, tanto la inmunidad humoral como la celular (**MIR 16-17, 87**):

- **Alteraciones de inmunidad humoral.** Existen distintos anticuerpos que se emplean como marcadores de la DM tipo 1A (**Tabla 5**). El hecho de que no haya expresión de ningún autoanticuerpo no excluye el desarrollo de DM, ya que los anticuerpos pueden aparecer más tarde y desaparecer con la evolución.
- **Alteraciones de inmunidad celular.** Los linfocitos T citotóxicos activados y los macrófagos infiltran los islotes pancreáticos, produciendo una “insulitis”.

Nomenclatura	Antígeno	Características
ICA	Islotes pancreáticos	Presentes en el 85% de los pacientes al diagnóstico
IAA	Insulina y proinsulina	Aparición muy temprana
Anti-GAD	Descarboxilasa del ácido glutámico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presentes en el 70% de los casos al diagnóstico</li> <li>Los más utilizados en el momento actual en la clínica</li> </ul>
Anti-IA2	Tirosin-fosfatasa tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proteína neuroendocrina con actividad tirosin-fosfatasa</li> <li>Presentes en el 60% de los casos en el momento del diagnóstico</li> <li>De aparición más tardía que los anti-GAD o IAA</li> </ul>
Anti-ZnT8	Canal de zinc	Presentes en el 60-80% de los casos en el momento del diagnóstico

Aproximadamente un 70% de las DM tipo 1 presenta positividad para 3 o 4 de estos marcadores, y menos de un 10% sólo para 1

Tabla 5. Autoanticuerpos en la diabetes mellitus tipo 1

## Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2

La patogenia de la DM tipo 2 es compleja, puesto que diferentes grados de déficit relativo en la secreción insulínica y resistencia a la insulina, provocados por factores genéticos y ambientales, contribuyen de distinta forma en la aparición de la enfermedad entre los distintos individuos.

### A. Factores genéticos

La DM tipo 2 es una enfermedad de herencia compleja en la que se establece una relación entre factores de riesgo poligénicos no claramente establecidos en genes relacionados con el desarrollo y función de la célula  $\beta$ , liberación y acción de la insulina, junto con mecanismos ambientales. No obstante, la influencia genética es aún más importante que en la DM tipo 1, como se deriva del hecho de que aproximadamente un 40% de los pacientes tenga un progenitor con la enfermedad, que la concordancia entre gemelos homocigotos ronde aproximadamente el 90%, o que el riesgo de un familiar de un diabético tipo 2 de presentar la enfermedad sea de 5-10 veces superior que el de personas sin antecedentes familiares de DM tipo 2.

### B. Factores ambientales

La mayoría de los pacientes con DM tipo 2 son obesos. Otros factores ambientales implicados son el envejecimiento, la inactividad física y las dietas hipocalóricas.

La reducción de peso permite una corrección importante de la hiperglucemia; incluso, la reducción muy importante del peso (como en el caso de la obesidad mórbida tras cirugía de la obesidad) puede lograr la remisión completa de la diabetes con normalización de los niveles de glucemia sin necesidad de tratamiento farmacológico.

## Fisiopatología

En los pacientes con DM tipo 2, existen dos defectos:

- Déficit en la secreción de insulina por el páncreas.
- Resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos.

No se conoce cuál de los dos defectos es primario, aunque la mayoría de los autores considera que la resistencia a la insulina es primaria, aunque en la progresión posterior hacia DM el desequilibrio entre la secreción de insulina y la propia resistencia insulínica sea fundamental, y termine conduciendo a la hiperglucemia.

La masa de células  $\beta$  se conserva intacta, a diferencia de lo que ocurre en la DM tipo 1. Las razones del declive de la capacidad secretora de insulina en la DM tipo 2 no están claras.

## 5.5. Manifestaciones clínicas

### Diabetes mellitus tipo 1

Aunque presenta un pico de incidencia claro durante la infancia y pubertad su debut puede ocurrir a cualquier edad e incluso en ancianos. El inicio de los síntomas suele ser brusco, con síntomas cardinales atribuibles a la hiperglucemia de días o semanas de evolución, tales como poliuria, polidipsia, polifagia, astenia y pérdida de peso. En niños puede manifestarse como enuresis secundaria. La enfermedad también puede debutar con cetoacidosis diabética.

Los pacientes con DM tipo 1 suelen ser delgados o tener un peso normal, pero se debe tener en cuenta que ni la edad ni la presencia de obesidad excluyen la posibilidad de presentar DM tipo 1.

El tratamiento con insulina es necesario desde el diagnóstico de la enfermedad. Tras el inicio de la insulinoterapia, existe con frecuencia un periodo de remisión parcial llamado "luna de miel", que puede durar desde pocos meses hasta incluso 2 años. Durante este periodo, las necesidades de insulina son bajas y el control metabólico es fácil de conseguir.

### Diabetes mellitus tipo 2

Suele comenzar en edades intermedias o avanzadas de la vida (habitualmente > 40 años). La clínica cardinal se presenta de forma insidiosa a lo largo de semanas o meses, e incluso es frecuente el hallazgo casual de hiperglucemia en pacientes asintomáticos. En ocasiones, la DM tipo 2 puede debutar como una descompensación hiperglucémica hiperosmolar. La mayoría de los pacientes suele presentar sobrepeso u obesidad.

El tratamiento de los pacientes va dirigido a la normalización de la glucemia y al control de los factores de riesgo cardiovascular, que frecuentemente se asocian con esta enfermedad, tales como obesidad, HTA o hiperlipidemia (MIR 11-12, 87). Según las últimas recomendaciones, el tratamiento inicial dietético, la actividad física y el cambio en los hábitos de vida pueden acompañarse, salvo contraindicación, de la administración de un sensibilizador de insulina, metformina, desde el momento del diagnóstico.

La reserva pancreática de insulina puede estimarse midiendo los niveles de péptido C. Los niveles de péptido C serán bajos o indetectables en la DM tipo 1 y en aquellos pacientes en los que no exista reserva pancreática, puesto que las células  $\beta$  pancreáticas han sido destruidas, mientras que habrá respuesta detectable en la DM tipo 2. Otras características que ayudan al diagnóstico diferencial entre DM tipo 1 y 2 se muestran en la Tabla 6.

	Diabetes mellitus tipo 1	Diabetes mellitus tipo 2
Edad al diagnóstico	Típicamente niños o adolescentes, aunque la edad no excluye el diagnóstico	> 40 años
Morfotipo	Normopeso o bajo peso, aunque el sobrepeso no excluye el diagnóstico	Sobrepeso u obesidad
Inicio	Brusco, incluso con cetoacidosis	Insidioso, incluso hallazgo asintomático
Tratamiento	Siempre insulina	Dieta, antidiabéticos orales/inyectables o insulina
Tendencia a la cetosis	Sí <b>DR3/4</b>	No
Herencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Predisposición HLA</li> <li>Concordancia del 30-70% en gemelos idénticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poligénica no bien definida</li> <li>Concordancia &gt; 90% en gemelos idénticos</li> </ul>
Autoinmunidad contra la célula $\beta$	Sí	No
Insulinorresistencia	No	Sí

Tabla 6. Diferencias entre DM tipos 1 y 2

## 5.6. Complicaciones metabólicas agudas

Junto con la hipoglucemia, la cetoacidosis diabética y la descompensación hiperglúcémica hiperosmolar son las principales complicaciones agudas de la diabetes. La cetoacidosis diabética suele ser una complicación de la DM tipo 1, aunque puede darse en un porcentaje bajo de diabéticos tipo 2 que presentan resistencia grave a la acción de la insulina o situaciones de estrés que incrementan los requerimientos insulínicos. La descompensación hiperglúcémica hiperosmolar, que puede llegar al coma hiperosmolar, es una complicación característica de la DM tipo 2, aunque puede aparecer en diabéticos tipo 1 que se administran insulina suficiente para evitar la cetosis, pero no para evitar la hipoglucemia.

### Recuerda

La cetoacidosis diabética es una descompensación metabólica aguda típica aunque no exclusiva de la DM tipo 1, mientras que la descompensación hiperglúcémica hiperosmolar es típica de la DM tipo 2, aunque tampoco exclusiva.

### Cetoacidosis diabética

#### A. Definición

La cetoacidosis diabética (CAD) se define bioquímicamente por una glucemia mayor de 250 mg/dl, cuerpos cetónicos positivos en orina o suero, acidosis metabólica ( $pH \leq 7,30$ ) con anión gap elevado ( $\geq 10$ ) y disminución del bicarbonato plasmático ( $\leq 18$  mEq/l).

#### B. Mecanismo fisiopatológico

Para que acontezca una CAD es necesaria la combinación de déficit de insulina y aumento de las hormonas contrainsulares, fundamentalmente glucagón. El resultado de estos cambios hormonales es el siguiente:

- Aumento de la glucogenólisis y la neoglucogénesis hepáticas, junto con una disminución de la utilización periférica de la glucosa; todo ello conduce a la hiperglucemia, y ésta a la diuresis osmótica.
- Activación del proceso de cetogénesis y el desarrollo de acidosis metabólica. El déficit de insulina e incremento de catecolaminas estimula la lipólisis y, como consecuencia, aumenta la producción de glicerol y ácidos grasos. Los ácidos grasos libres llegan al hígado, y allí son transformados en cuerpos cetónicos, acción facilitada por el glucagón (MIR 10-11, 79).

#### C. Factores desencadenantes

La CAD puede ser la primera manifestación de la DM tipo 1 en un 25-30% de los casos. En diabéticos ya conocidos, las causas precipitantes suelen ser abandono del tratamiento con insulina, transgresiones dietéticas, infecciones (30-40% de los casos), traumatismos, cirugía, gestación, o endocrinopatías como el síndrome de Cushing o la enfermedad de Graves-Basedow, entre otras.

#### D. Manifestaciones clínicas

Clínicamente, la cetoacidosis se manifiesta por náuseas, vómitos y dolor abdominal, junto con sintomatología cardinal diabética. Si no se trata precozmente, se desarrolla obnubilación y coma (MIR 10-11, 72). En la exploración física, destacan taquipnea, respiración de Kussmaul y signos de deshidratación como sequedad de mucosas, hipotensión y disminución de la presión del globo ocular. La reducción del volumen plasmático puede llevar a un fracaso renal prerenal. La temperatura corporal suele ser normal o baja, por lo que la presencia de fiebre suele indicar infección.

#### E. Datos de laboratorio

Existe hiperglucemia, generalmente por encima de 250 mg/dl, y acidosis metabólica. El anión gap está elevado por aumento en plasma de cuerpos cetónicos, acetoacetato y  $\beta$ -hidroxibutirato, aunque este último es el cetoácido predominante, especialmente en los casos graves. Inicialmente, la concentración de potasio puede ser normal o alta, pero una vez que se empieza el tratamiento y se corrige la acidosis, se evidencia el déficit de potasio que existe en el organismo. También hay una reducción de fósforo y magnesio. El sodio tiene tendencia a disminuir, pues si la hiperglucemia es importante, produce una reducción de la natremia por desplazamiento del agua intracelular hacia el plasma (es una hiponatremia con osmolaridad plasmática elevada). Si existe hipertrigliceridemia, que es frecuente en la CAD, puede producirse también una pseudohiponatremia.

En ocasiones, la concentración de amilasa y lipasa se encuentra elevada sin que exista pancreatitis, por lo que, en caso de dudas diagnósticas, hay que guiarse por las pruebas de imagen abdominal (TC). Es característica la existencia de leucocitosis intensa con desviación izquierda, debida a la hipercortisololemia, y aumento de catecolaminas circulantes que no indica infección. No obstante, una leucocitosis  $> 25.000/\mu\text{l}$  es sugestiva de infección subyacente.

### Recuerda

En la hiperglucemia puede aparecer hiponatremia con osmolaridad plasmática elevada.

## F. Diagnóstico diferencial

Se plantea con otras causas de acidosis metabólica con anión gap elevado, tales como **acidosis láctica, uremia, cetoacidosis alcohólica y algunas intoxicaciones (salicilatos, metanol, etilenglicol)**. Para diferenciar la CAD, en primer lugar, hay que determinar glucemia y cetonemia/cetonuria. La determinación de mayor fiabilidad es la de  $\beta$ -hidroxibutirato, más que la de acetoacetato, dado que la hipoxemia tisular puede favorecer una mayor conversión del acetoacetato en  $\beta$ -hidroxibutirato, dando un falso negativo de la determinación de aquél en sangre u orina. Si no se confirma la presencia de cuerpos cetónicos, lo más probable es que se trate de otra causa de acidosis. Si es positiva, hay que descartar la cetosis de ayuno (cetoacidosis leve), que se presenta con glucemia normal o baja, y la cetoacidosis alcohólica.

La **cetoacidosis alcohólica es la segunda causa más frecuente de estado cetoacidótico**. Aparece en alcohólicos crónicos después de un ayuno prolongado; suele cursar con vómitos y dolor abdominal, y el 75% de los casos presentan pancreatitis. La **glucemia es inferior a 150 mg/dl** en la mayoría de los casos, pero en un pequeño porcentaje se eleva, aunque no por encima de los 300 mg/dl. Las cifras de cuerpos cetónicos son semejantes a las de la CAD.

## G. Tratamiento (Tabla 7)

El lugar más apropiado para el tratamiento de una CAD es una **unidad de cuidados intensivos**. Requiere monitorización continua e identificación y tratamiento del factor desencadenante.

### Insulinoterapia

Es absolutamente necesaria para la resolución de la CAD. Se utiliza insulina rápida o regular por vía intravenosa en perfusión continua. Debe mantenerse la insulinoterapia hasta corregir el cuadro de CAD (pH normalizado). Sin insulina, la CAD no se revierte, y por ello hay que mantenerla intravenosa hasta corregir el cuadro, y hasta al menos 2 horas tras iniciar insulina subcutánea.

### Recuerda

El criterio para la suspensión de la insulinoterapia intravenosa es la corrección de la acidosis y, habitualmente, una vez corregida ésta, se administra insulina subcutánea manteniendo a la vez la perfusión intravenosa durante 2 horas más para conseguir que la insulina subcutánea alcance niveles adecuados en sangre.

## Hidratación del paciente

Es necesaria la administración de líquidos por vía intravenosa. Inicialmente se utilizan soluciones salinas isotónicas a un ritmo de infusión variable, según el grado de deshidratación del paciente. El déficit de líquidos suele ser de 3-6 litros. Cuando la glucemia disminuye por debajo de 200 mg/dl, puede comenzarse la administración de suero glucosado al 5% o suero glucosalino.

## Potasio

Inicialmente, el potasio plasmático puede estar elevado como consecuencia de la acidosis. **Cuando el potasio es > 5,3 mEq/l en plasma**, no es necesaria la **administración del ión hasta 3-4 horas después de comenzar el tratamiento con fluidoterapia e insulina intravenosa**. Si la cifra de **potasio inicial es normal**, la perfusión intravenosa de potasio se debe **iniciar rápidamente**. Concentraciones bajas de potasio (< 3,3 mEq/l) obligan a suspender la perfusión de insulina hasta que se repongan sus niveles. Es frecuente en estos pacientes la depleción de fósforo. Indicaciones para la administración de fósforo serían presencia de hipofosfatemia grave (< 1 mEq/l), disfunción cardíaca o depresión respiratoria, y anemia hemolítica. En estos casos, se puede administrar junto con el potasio en forma de fosfato potásico añadido a la fluidoterapia.

## Bicarbonato

No está indicado el tratamiento sistemático con bicarbonato. Sólo se utiliza en casos de acidosis grave, con **pH inferior a 6,9**, hiperpotasemia grave con riesgo vital o pH inferior a 7 con disminución de la contractilidad cardíaca. La mayoría de autores está de acuerdo en NO utilizar bicarbonato si el pH es  $\geq 7$ , dado que el tratamiento con insulina puede corregir la acidosis (**MIR 12-13, 59**).

## H. Evolución y pronóstico

El **seguimiento analítico** de la CAD se realiza mediante las determinaciones **seriadas de glucemia, pH, bicarbonato, anión gap e iones**, y, si está disponible,  **$\beta$ -hidroxibutirato sérico**. La determinación seriada de cuerpos cetónicos en orina no es útil, pues tarda horas o incluso días en desaparecer, pese a la corrección de la acidosis. En respuesta a la insulina, la glucosa debe disminuir a un ritmo de 50-75 mg/dl/h. En 4-6 horas deben mejorar el bicarbonato y el pH. Si no se ha obtenido respuesta en 4-6 horas, o al menos un descenso de la glucemia plasmática de 50-70 mg/dl en la primera hora de tratamiento, es posible que exista una resistencia a la insulina, que es

	CAD	SHH
Mortalidad	< 1%	5-20%
Insulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Imprescindible para revertir el cuadro</li> <li>Bolo de 0,1 U/kg + perfusión: 0,1 U/kg/h</li> <li>Perfusión: 0,14 U/kg/h sin bolo</li> </ul>	No imprescindible para manejo del cuadro, pero reduce el tiempo de tratamiento al disminuir la diuresis osmótica provocada por la hiperglucemía
Fluidoterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Déficit de agua: 3-6 l</li> <li>Reposición inicial con suero salino isotónico</li> <li>Con glucemia alrededor de 200 mg/dl iniciar glucosado o glucosalino</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Déficit de agua: 10-12 l</li> <li>Reposición inicial con suero salino isotónico</li> <li>Con glucemia alrededor de 250-300 mg/dl iniciar glucosado o glucosalino</li> </ul>
Suplementos de potasio	Cuando potasio normal o disminuido	Inicio de administración más precoz que en CAD
Bicarbonato	Si pH < 6,9, bicarbonato < 5 mEq/l, hiperpotasemia con compromiso vital, fallo cardíaco o depresión respiratoria	Sólo si acidosis láctica concomitante

Medidas de soporte vital y monitorización continua en ambos casos, con identificación y tratamiento de proceso desencadenante

**Tabla 7.** Diferencias en el tratamiento entre cetoacidosis diabética y síndrome hiperglucémico hiperosmolar

una complicación de la CAD y que requiere un aumento al doble del ritmo de infusión de insulina.

La mortalidad global de la CAD es inferior al 1%, pero puede ser > 5% en sujetos de edad avanzada o con enfermedades graves concomitantes, la mayoría de las ocasiones por el proceso desencadenante del episodio. Tampoco se debe olvidar que es la principal causa de muerte en niños y adolescentes con DM tipo 1. Las principales causas de muerte son el infarto agudo de miocardio y las infecciones, sobre todo neumonía. En los niños, una causa frecuente de muerte es el edema cerebral (mortalidad en torno al 20-40%), relacionado probablemente con la reducción rápida de las cifras de glucemia y el desequilibrio osmótico entre cerebro y plasma. El diagnóstico de esta entidad se hace por TC y el tratamiento consiste en la administración de manitol, dexametasona e hiperventilación. Dilatación gástrica aguda, trombosis vasculares, síndrome de distrés respiratorio del adulto y mucormicosis son otras complicaciones agudas de la CAD.

## Síndrome hiperglucémico hiperosmolar

### A. Definición

El síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH) viene definido bioquímicamente por una glucemia > 600 mg/dl, cuerpos cetónicos negativos o levemente positivos en orina o suero, pH arterial > 7,30, osmolalidad sérica efectiva > 320 mOsm/kg y bicarbonato plasmático (> 18 mEq/l) (MIR 16-17, 88).

### B. Mecanismo fisiopatológico

El mecanismo fisiopatológico básico es una respuesta insuficiente de acción de la insulina, en este caso por resistencia insulínica, que es incapaz de contrarrestar el aumento de hormonas contrarreguladoras provocado por un factor estresante desencadenante. La principal diferencia es que en el caso del SHH la secreción residual de insulina es capaz de minimizar o impedir la cetosis pero no impedir la hiperglucemía.

### C. Factores desencadenantes

La descompensación hiperosmolar aparece habitualmente en ancianos diabéticos que sufren un cuadro infeccioso (desencadenante en aproximadamente el 60% de los casos), como una neumonía, una infección gastrointestinal o una infección de origen urológico. Otro 20-40% de los episodios de SHH se relacionan con incumplimiento terapéutico o tratamiento inadecuado. Aproximadamente un 20% de los sujetos que sufren un SHH no habían sido previamente diagnosticados de DM.

### D. Manifestaciones clínicas

La principal característica es una deshidratación profunda, causada por la diuresis osmótica secundaria a una hiperglucemía mantenida cuando el paciente no ingiere suficiente cantidad de líquido. Es habitual la alteración del nivel de conciencia, desde estupor hasta coma (coma hiperosmolar), y pueden producirse manifestaciones neurológicas como convulsiones o hemiplejia transitoria. Como consecuencia de la hiperosmolaridad plasmática pueden aparecer microtrombosis, así como coagulación vascular diseminada. Los datos epidemiológicos más recientes sitúan la mortalidad del cuadro entre un 5-20% de los casos, a lo que contribuyen los procesos infecciosos subyacentes y el deterioro general del paciente (MIR 11-12, 86; MIR 09-10, 74).

### E. Datos de laboratorio

Junto con la hiperglucemía grave e hiperosmolaridad plasmática puede existir acidosis metabólica leve, generalmente sin elevación de los cuerpos cetónicos. Esta acidosis suele deberse al aumento de ácido láctico por una mala perfusión tisular. Como consecuencia de la deshidratación, se produce un deterioro de la función renal de origen prerrenal con elevación de la creatinina, la urea y el BUN.

### Recuerda

Aunque no es habitual, en la descompensación hiperglucémica hiperosmolar pueden aparecer cuerpos cetónicos levemente positivos debido al ayuno, y esto no debe confundirse con la cetoacidosis diabética, en la que son claramente positivos.

### F. Tratamiento (véase Tabla 7)

Medidas generales de soporte vital e identificación y manejo del proceso desencadenante:

- **Hidratación del paciente.** Es la medida más importante y más urgente en el tratamiento de la descompensación hiperglucémica hiperosmolar. El déficit de líquidos es de aproximadamente 10-12 litros. El tratamiento inicial se realiza utilizando soluciones salinas isotónicas como suero fisiológico. Cuando la cifra de glucemia baja a cifras alrededor de 250-300 mg/dl, se puede utilizar suero glucosado al 5% o suero glucosalino.
- **Insulina.** Aunque el SHH puede llegar a solucionarse con la administración de líquidos exclusivamente, se recomienda la utilización de insulina intravenosa en perfusión continua con dosis habitualmente inferiores a las utilizadas en la CAD, con el objeto de disminuir la hiperglucemía y la diuresis osmótica provocada por la misma que dificulta la rehidratación del paciente.
- **Potasio.** El déficit de potasio en el SHH es inferior al de la CAD. No obstante, suele ser necesaria su administración más precoz, puesto que al no existir acidosis, el potasio plasmático se introduce más rápidamente en el medio intracelular durante el tratamiento.
- **Bicarbonato.** Sólo es necesario si existe acidosis láctica, mientras se restaura la perfusión tisular.
- **Antibioterapia empírica.** Debe iniciarse si se sospecha una infección subyacente.
- **Profilaxis con heparinas de bajo peso molecular.** Se suele recomendar, debido al incremento del riesgo de episodios de trombosis venosa profunda asociado a la hiperosmolaridad y comorbilidades de los pacientes.

### Hipoglucemias

La hipoglucemias documentadas en el paciente con diabetes se define bioquímicamente por la presencia de unos niveles de glucemia plasmática < 70 mg/dl. La hipoglucemias secundaria al tratamiento farmacológico de la diabetes es el principal factor limitante para alcanzar los objetivos de control glucémico del paciente. Valores de glucemia plasmática < 70 mg/dl en un paciente en tratamiento con insulina o fármacos secretagogos de insulina incrementan el riesgo de sufrir una hipoglucemias grave. Los niños con diabetes tipo 1 y los ancianos son especialmente vulnerables a los efectos de un episodio de hipoglucemias grave debido a su menor capacidad para reconocer los síntomas.

Entre los factores desencadenantes posibles se encuentran la omisión o retraso de una comida, el exceso de dosis de insulina o hipoglucemiantes orales y el ejercicio intenso. Cuando existe insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden disminuir y aumentar el riesgo de hipoglucemia. La existencia de insuficiencia suprarrenal o déficit de GH asociados a la DM también pueden predisponer a la hipoglucemia (**Tabla 8**).

Clasificación de la hipoglucemia en el paciente con diabetes		
Nivel	Criterio de glucemia	Descripción
Valor de alerta (nivel 1)	≤ 70 mg/dl	Se considera un valor suficientemente bajo para resolverlo con HC de absorción rápida y para modificar el tratamiento hipoglucemante
Hipoglucemia clínicamente relevante (nivel 2)	< 54 mg/dl	Se considera un valor suficientemente bajo para indicar que existe una hipoglucemia clínicamente importante o relevante
Hipoglucemia grave (nivel 3)	No precisa valor de corte	El paciente presenta afectación neurológica que requiere el apoyo de terceras personas para poder resolverla

Tabla 8. Clasificación de la hipoglucemia (ADA, 2019)

## A. Mecanismo fisiológico

Existen dos mecanismos fisiológicos defensivos ante la hipoglucemia: la **disminución de la liberación de insulina** (a partir de 80-85 mg/dl) y el aumento de las **hormonas contrarreguladoras**, fundamentalmente el glucagón (a partir de 65-70 mg/dl), que estimula la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas. Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) actúan como apoyo del glucagón, provocando efectos similares y con umbral de glucemia similar. Cortisol y GH no actúan de forma aguda, sino que intervienen en casos de hipoglucemia prolongada. En el paciente con diabetes en tratamiento con insulina o fármacos secretagogos de insulina, los niveles de insulina plasmática no pueden disminuir una vez administrado el fármaco y a medida que la diabetes avanza, se va alterando la respuesta contrarreguladora del glucagón y de las catecolaminas. Como los síntomas adrenérgicos iniciales de la hipoglucemia dependen de la liberación de catecolaminas, pueden producirse hipoglucemias inadvertidas, al fracasar dicha respuesta especialmente en pacientes con hipoglucemias previas o disfunción autonómica.

## B. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia se dividen en dos grupos:

- **Síntomas neurogénicos o autonómicos** (glucemia < 60-55 mg/dl): adrenérgicos (palpitaciones, palidez, temblor o ansiedad); colinérgicos (sudoración, sensación de hambre, parestesias).
- **Síntomas neuroglucopénicos** (glucemia < 50 mg/dl): cefalea, disminución de la capacidad de concentración, trastornos de la conducta y el lenguaje, visión borrosa, confusión, pérdida de conocimiento, convulsiones e incluso focalidad neurológica. Si la hipoglucemia ocurre durante la noche, puede manifestarse como sudoración, pesadillas y cefalea matutina, o bien ser asintomática.

Los pacientes con una diabetes mal controlada pueden presentar síntomas de hipoglucemia en presencia de cifras de glucemia más altas que los individuos sanos o los diabéticos bien controlados, puesto que se produce una elevación del umbral de contrarregulación de la glucosa.

## C. Tratamiento

Si el paciente está consciente, el tratamiento de elección es la **glucosa (15 g)**, aunque se puede utilizar otro hidrato de carbono que contenga glucosa (sacarosa o azúcar común). El **control de glucemia capilar debería repetirse en 15 minutos y si la hipoglucemia no se hubiera resuelto, debería repetirse el tratamiento (regla del 15)**. En los pacientes en tratamiento con inhibidores de las disacaridasas se precisa la administración de glucosa pura en lugar de sacarosa. Si el paciente está inconsciente o con bajo nivel de conciencia que dificulte o compleja la ingesta oral, otra persona debe administrarle glucagón por vía subcutánea o intramuscular y acudir a un centro hospitalario para la administración intravenosa de suero glucosado. Hay que tener en cuenta que la hipoglucemia producida por sulfonilureas puede ser muy prolongada. En esta situación es necesaria la administración de glucosa intravenosa y observación hospitalaria hasta que se hayan cumplido al menos dos vidas medias del fármaco causante de la hipoglucemia (en el caso de las sulfonilureas, generalmente, 48 horas) para evitar la recidiva de la hipoglucemia.

## 5.7. Complicaciones crónicas

La patogenia de las complicaciones crónicas de la diabetes no es bien conocida y probablemente sea multifactorial. Las complicaciones crónicas de la diabetes se dividen en:

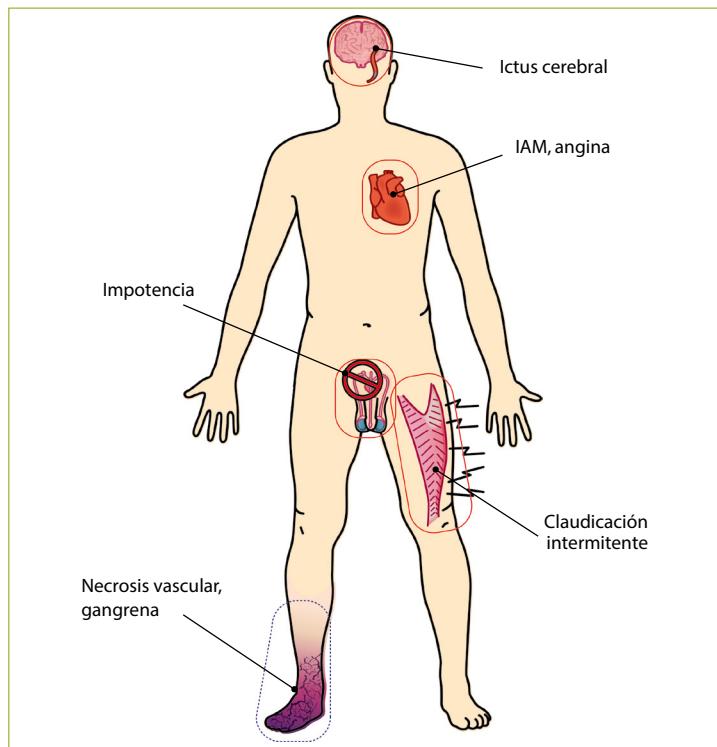
- **Complicaciones vasculares.** En este grupo se encuentran las complicaciones **microangiopáticas** (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética) y las complicaciones **macroangiopáticas** (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica).
- **Complicaciones no vasculares.** Entre ellas se encuentran la **gastroenteropatía diabética** y las **afecciones de la piel**.

Por término medio, las complicaciones se desarrollan entre 15-20 años después del inicio de la diabetes, aunque hay pacientes que tienen complicaciones en el momento del diagnóstico y otros que nunca las desarrollan, en probable relación con la presencia de una predisposición genética para el desarrollo de las mismas.

### Macroangiopatía

La **arteriosclerosis** se produce en los diabéticos de manera más extensa y precoz que en la población general; además, la frecuencia de aparición en varones y mujeres se iguala. En el paciente diabético, la sinergia entre la hiperglucemia y otros factores de riesgo cardiovasculares como HTA, dislipidemia, obesidad, sedentarismo y tabaquismo favorecen la aparición de arteriosclerosis acelerada, y las complicaciones asociadas a ésta son la principal causa de mortalidad, morbilidad y costes directos e indirectos asociados a la DM.

La arteriosclerosis produce síntomas variados, según la localización, como angina o infarto agudo de miocardio, si existe arteriopatía coronaria; claudicación intermitente e incluso gangrena, si existe isquemia en miembros inferiores; accidentes cerebrovasculares, si existe ateromatosis carotídea; impotencia de origen vascular en el varón, entre otros (**Figura 3**). Hay que recordar que se debe sospechar un infarto agudo de miocardio siempre que aparezcan síntomas repentinos de insuficiencia ventricular izquierda, aun en ausencia de dolor torácico, pues los diabéticos pueden desarrollar infarto agudo de miocardio silente.



**Figura 3.** Complicaciones macroangiopáticas en la DM

Los **factores de riesgo cardiovascular** (dislipidemia, HTA, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz y albuminuria) deben evaluarse de forma sistemática, al menos, una vez al año en todos los pacientes con diabetes.

Los factores de riesgo cardiovascular alterados se deben tratar como se describe a continuación, ya que existe una clara evidencia a favor de su control y se ha demostrado un gran beneficio cuando se abordan de manera simultánea múltiples factores de riesgo (**estudio STENO-2: Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes**). Los bypass y las técnicas de revascularización son mucho menos eficaces en los diabéticos que en la población no diabética por la existencia de malos lechos distales y la alta incidencia de reestenosis.

La arteriopatía periférica es frecuente y causa de importante morbilidad en los pacientes diabéticos. Se debe realizar una historia clínica exhaustiva tanto en el momento del diagnóstico como periódicamente con el objeto de detectar síntomas de claudicación y examinar los pulsos periféricos. La enfermedad arterial periférica asintomática se puede detectar mediante la determinación del índice tobillo-brazo.

## Recuerda

No se recomienda el cribado de enfermedad coronaria mediante exploraciones complementarias en el paciente diabético asintomático con ECG normal en reposo.

## Retinopatía diabética y otras alteraciones oculares

Véase **Figura 4** y, para mayor información, consúltese la sección de *Oftalmología* del Manual.

Para reducir el riesgo o retrasar la progresión de la retinopatía diabética se debe optimizar el control de la glucemia y de la presión arterial. Se recomienda la revisión oftalmológica en los adultos con diabetes tipo 1 dentro de los 5 años del comienzo de la enfermedad y en el momento del diagnóstico en los pacientes con diabetes tipo 2. La valoración debería repetirse, al menos, cada 2 años en ausencia de lesiones.

## Nefropatía diabética

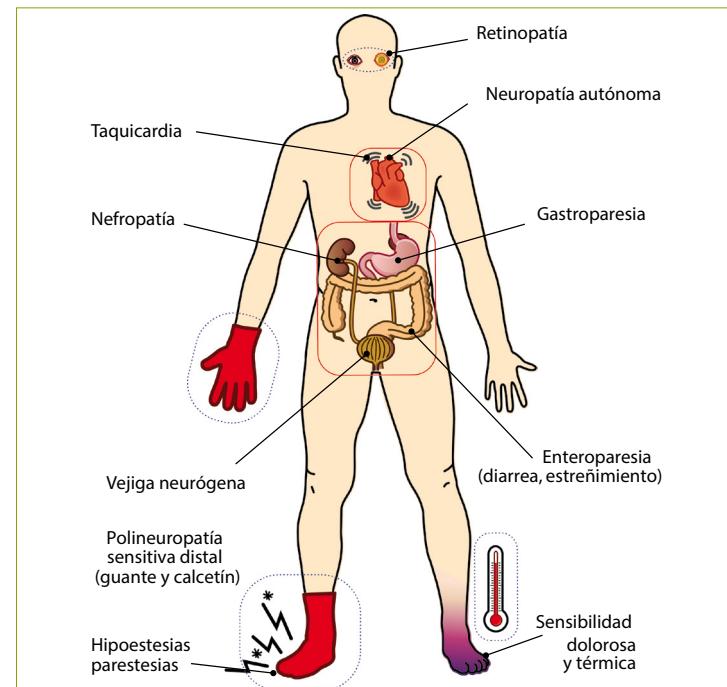
Véase **Figura 4** y, para mayor información, consúltese la sección de *Nefrología* del Manual.

Para reducir el riesgo o retrasar la progresión de la nefropatía diabética se debe optimizar el control de la glucemia y de la presión arterial. Se recomienda evaluar la excreción urinaria de albúmina (albuminuria) y el volumen de filtrado glomerular estimado (VFGe), al menos, una vez al año en pacientes con diabetes tipo 1 y duración de la diabetes ≥ 5 años y en todos los pacientes con diabetes tipo 2.

## Neuropatía diabética

Véase **Figura 4** y, para mayor información, consúltese la sección de *Neurología y neurocirugía* del Manual.

Se debe evaluar a todos los pacientes para detectar neuropatía periférica en el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2 y 5 años después del diagnóstico de diabetes tipo 1. La evaluación debe incluir una anamnesis minuciosa y una prueba con monofilamento de 10 g, y al menos uno de los siguientes estudios: sensación de pinchazo, temperatura o vibración.



**Figura 4.** Complicaciones microangiopáticas y no vasculares en la DM

## Otras alteraciones asociadas

### A. Pie diabético

La aparición de **úlceras** en los pies es uno de los principales problemas que se les plantea a los pacientes diabéticos (**Figura 5**). La neuropatía diabética

conduce a la disminución de la sensibilidad de las extremidades y a la distribución anómala de la carga. La afectación macrovascular favorece, a su vez, la disminución de la perfusión tisular. Es frecuente que se produzcan pequeñas heridas por cuerpos extraños, sin que el paciente lo perciba. Por ello, es fundamental la educación del paciente acerca del cuidado y la observación diaria de los pies. Asimismo, se debe realizar una exploración completa de los pies en el momento del diagnóstico y posteriormente anualmente, con valoración vascular y neurológica.



Cuando aparecen úlceras, hay que iniciar un tratamiento precoz para evitar la amputación de la extremidad. El tratamiento se basa en reposo, elementos ortésicos de descarga, desbridamiento quirúrgico, curas locales y tratamiento antibiótico de amplio espectro, teniendo en cuenta que las bacterias más frecuentemente implicadas son *S. aureus*, enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores, hecho a tener en cuenta en caso de antibioterapia empírica, aunque es fundamental iniciar el tratamiento antimicrobiano dirigido tan pronto como sea posible. Debe realizarse siempre el *probe to bone test* (valorar si se toca hueso a través de la herida) y radiografía bilateral de los pies para descartar la existencia de osteomielitis. La gammagrafía ósea y los estudios con leucocitos marcados pueden ser útiles, sin embargo, la técnica de imagen con la mejor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de osteomielitis es la RM (Figura 6).



Figura 6. RM de osteomielitis en paciente con DM tipo1: destrucción del escafoides, así como de todas las cuñas y huesos del tarso con extensión a la base de metatarsianos, acompañada de un importante aumento de partes blandas. Intensa captación tras la administración de gadolinio a excepción de colección de bordes mal definido sin captación de contraste que puede corresponder a destrucción necrótica y/o absceso de partes blandas en el seno de osteomielitis. Las partes blandas abomban el tejido celular subcutáneo en su cara anterior y en la planta del pie

## Recuerda

La técnica de imagen más sensible y específica para el diagnóstico de osteomielitis es la resonancia magnética.

### B. Infecciones

No son más frecuentes en los diabéticos, pero sí que pueden ser más graves por su afectación del sistema inmunitario. Hay cuatro procesos que tienden a relacionarse específicamente con la diabetes:

- Otitis externa maligna por *Pseudomonas aeruginosa*.
- Mucormicosis rinocerebral.
- Colecistitis enfisematosas.
- Pielonefritis enfisematosas.

La **bacteriuria asintomática** es frecuente en las mujeres con DM y, en la actualidad, no se recomienda su tratamiento ni cribado sistemático.

### C. Hipertrigliceridemia

Es frecuente en los pacientes diabéticos. Es secundaria al aumento de la producción hepática de VLDL y la disminución de su utilización periférica. Estos efectos están causados por el déficit de insulina y de la lipoproteína lipasa dependiente de la misma. La hipertrigliceridemia grave ( $> 1.000 \text{ mg/dl}$ ) requiere tratamiento dietético y farmacológico inmediato con fibratos con el objeto de disminuir el riesgo de pancreatitis aguda. En pacientes sin hipertrigliceridemia grave el tratamiento farmacológico para el descenso de triglicéridos o el aumento de HDL presenta una evidencia científica limitada en términos de reducción de eventos cardiovasculares.

### D. Alteraciones dermatológicas

Véanse Tabla 9 y Figura 7 y, para mayor información, consúltese la Sección de Dermatología del Manual.

DM: alteraciones cutáneas
• <b>Necrobiosis lipóidea.</b> Placa con centro amarillento y borde oscuro
• <b>Dermopatía diabética o shin spots.</b> Placas de bordes elevados y ulceración central que curan dejando una lesión deprimida de color marrón
• <b>Bullosis diabética.</b> Más rara de aparición
• <b>Infecciones por <i>Candida</i>,</b> sobre todo candidiasis vaginal, en la mujer diabética
• <b>Escleredema.</b> Es una lesión benigna, frecuente en la diabetes, caracterizada por un engrosamiento de la piel de los hombros y de la parte superior de la espalda
• <b>Contractura de Dupuytren.</b> Se asocia con la DM tipo 1, así como la piel cérea y tensa del dorso de las manos

Tabla 9. Alteraciones cutáneas en la diabetes mellitus



Figura 7. Necrobiosis lipóidea

## E. Trastorno de la conducta alimentaria

Existe una prevalencia muy alta de anorexia y bulimia nerviosa entre las mujeres jóvenes con DM tipo 1, siendo un frecuente factor precipitante de descompensaciones cetoacidóticas. La *diabulimia* consiste en la reducción u omisión de la dosis de insulina correspondiente para un adecuado control glucémico con el objetivo de perder peso.

## F. Otras alteraciones

Hiperviscosidad, alteraciones de la agregación plaquetaria, alteración de la cicatrización de las heridas.

## Prevención de las complicaciones diabéticas

Un estricto control metabólico puede reducir el riesgo o retrasar la progresión de las complicaciones microvasculares crónicas de la diabetes tal como han demostrado los estudios *DCCT* (realizado en pacientes con diabetes tipo 1) y *UKPDS* (realizado en pacientes con diabetes tipo 2) (**Tabla 10**).

El estudio *DCCT* (*The Diabetes Control and Complications Trial*) incluyó a más de 1.400 diabéticos tipo 1 con una mediana de seguimiento de 6,5 años. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: uno al que se asignó un tratamiento intensivo, con 3 o más inyecciones de insulina al día o con bomba de infusión continua subcutánea de insulina; y otro, al que se asignó un tratamiento insulínico, denominado convencional en ese momento, con 1-2 inyecciones diarias de insulina de acción intermedia (NPH). El estudio demostró que el grupo en tratamiento intensivo presentaba una reducción del 76% en el riesgo de presentar retinopatía diabética, del 39% en el riesgo de desarrollar albuminuria y del 60% en el riesgo de desarrollar neuropatía clínica. Esta protección se debió a un mejor control glucémico, pese a no conseguir normalizar la glucemia hasta los niveles de los individuos no diabéticos. El principal efecto adverso del tratamiento intensivo fue un aumento del número de hipoglucemias (tres veces más episodios de hipoglucemia grave en el grupo intensivo).

El estudio *UKPDS* (*UK Prospective Diabetes Study*) incluyó a más de 4.200 diabéticos tipo 2 recién diagnosticados, a quienes se siguió durante un

periodo superior a 10 años. El estudio demostró una correlación entre la HbA1c y el riesgo de complicaciones microangiopáticas. Aunque no pudo demostrar la correlación entre el control glucémico y las complicaciones crónicas macrovasculares durante el periodo de estudio, el seguimiento observacional a largo plazo de las cohortes sí pudo demostrar la reducción a largo plazo de enfermedad macrovascular. Otra conclusión del estudio *UKPDS* fue la importancia del control de los factores de riesgo cardiovascular asociados, como obesidad, HTA y dislipidemia contribuyen al desarrollo de complicaciones crónicas.

### Tratamiento antiagregante en DM (indicaciones ADA, 2019)

- En **prevención primaria**: cualquier paciente con **riesgo** de padecer un evento **cardiovascular a 10 años mayor del 10%**. Esto incluye a la mayoría de **hombres y mujeres ≥ 50 años** con algún otro factor de **riesgo cardiovascular mayor** (historia familiar de ECV, HTA, dislipidemia, tabaquismo o albuminuria)
- En **prevención secundaria** en pacientes **con ECV manifiesta, siempre** debe realizarse salvo contraindicación del AAS
- Se recomienda el **tratamiento combinado con AAS + clopidogrel** durante el primer año tras **síndrome coronario agudo**
- En **pacientes con alergia a AAS, administrar clopidogrel**

**Tabla 11.** Indicaciones de tratamiento antiagregante en la diabetes mellitus (ADA, 2019)

Durante 2008 y 2009 se presentaron los resultados de los estudios *ACCORD*, *ADVANCE* y *VADT* diseñados con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento intensivo sobre el control glucémico en el riesgo de eventos microvasculares y macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. Aunque se confirmaron los resultados en la reducción de las complicaciones microvasculares, ninguno de ellos pudo demostrar el beneficio sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular. Tras estas publicaciones se confirmó la necesidad de individualizar los objetivos de control glucémico. No existe ninguna duda en el beneficio del control glucémico intensivo sobre las complicaciones microvasculares, sin embargo, a nivel de complicaciones macrovasculares, la reducción con el tratamiento intensivo se pudo apreciar en la fase observacional del estudio *UKPDS* (pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticados, con una edad media de 53 años y una HbA1c inicial de 7,1%) pero no pudo apreciarse en otros estudios como el *ACCORD* (pacientes con diabetes tipo 2 con 10 años de evolución de la enfermedad, con una edad media de 62 años y una HbA1c inicial de 8,3%)

	Prevención (fases precoces)	Tratamiento sintomático (fases avanzadas)
<b>Retinopatía diabética</b>	Control estricto de la glucemia y la presión arterial	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fotoocoagulación con láser</li> <li>Inyecciones intravítreas de antifactor de crecimiento vascular endotelial</li> </ul>
<b>Nefropatía diabética</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control estricto de la glucemia y la presión arterial</li> <li>Bloqueo del SRAA (IECA o ARA-II) si albuminuria</li> <li>IECA, ARA-II, tiazida o bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos si HTA sin albuminuria</li> <li>Ingesta de proteínas de 0,8 g/kg de peso corporal y día en nefropatía diabética sin diálisis. En pacientes con diálisis aportes más altos de proteínas</li> </ul>	Diálisis o trasplante
<b>Neuropatía y pie diabético</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control estricto de la glucemia y cuidado de pies</li> <li>Suspensión de hábito tabáquico</li> </ul>	<p><b>Neuropatía:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor: pregabalina, duloxetina y gabapentina (<b>MIR 15-16, 82</b>)</li> <li>Hipotensión ortostática: medidas posturales, fludrocortisona</li> <li>Diarrea: loperamida</li> <li>Gastroparesia: procinéticos, eritromicina</li> </ul> <p><b>Úlceras:</b> desbridamiento, reposo, antibioterapia y revascularización</p>
<b>Macroangiopatía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control estricto de la presión arterial</li> <li>Suspensión de hábito tabáquico</li> <li>Terapia hipolipemiante</li> <li>Terapia antiagregante (<b>Tabla 11</b>)</li> </ul>	Técnicas de revascularización arterial

**Tabla 10.** Prevención y tratamiento de las complicaciones crónicas de la DM

que se bajó en la rama intensiva hasta 6,4%). Por tanto, para reducir los eventos cardiovasculares se confirma la importancia de mantener objetivos de control glucémico estricto en las fases iniciales de la enfermedad (UKPDS) y de realizar un abordaje simultáneo de múltiples factores de riesgo (STENO-2).

## 5.8. Tratamiento

Los pilares del tratamiento del diabético son la dieta, el ejercicio, los fármacos, tanto hipoglucemiantes orales/inyectables como insulina, y el autocontrol glucémico, así como el control del resto de factores de riesgo cardiovascular, tal y como se ha comentado anteriormente.

### Dieta

La dieta constituye un pilar fundamental del tratamiento.

- El aporte calórico no tiene por qué diferir del de la población general, siempre que tienda a llevar al paciente a su peso ideal. Se recomienda disminuir la ingesta calórica en pacientes con sobrepeso u obesidad.
- La distribución de macronutrientes debería estar basada en la forma de comer del paciente, sus preferencias y objetivos metabólicos, siempre que se respeten las recomendaciones de dieta sana.
- Controlar la cantidad de hidratos de carbono de la ingesta mediante recuento, unidades de intercambio o estimación basada en experiencia es clave para conseguir el control glucémico.
- Se recomienda una dieta que incluya hidratos de carbono derivados de la fruta, vegetales, cereales integrales, legumbres y productos lácteos, y no de otras fuentes de hidratos de carbono que suelen acompañarse de grasas, azúcares o sodio.
- La sustitución de alimentos que contienen sacarosa (azúcar común) por cantidades isocalóricas de otros hidratos de carbono no afecta al control glucémico, pero la reducción de su consumo tiene sentido para asegurar la ingesta de otros alimentos más nutritivos (verduras, cereales).
- Debe limitarse la ingesta de bebidas azucaradas para reducir el riesgo de ganancia de peso y el empeoramiento de los factores de riesgo cardiovascular.
- No hay evidencias sobre cuál es la cantidad ideal de grasa en la dieta de las personas con diabetes, pero sí se sabe que la calidad de las grasas es un factor muy importante.
- La dieta mediterránea, en la que predominan las grasas monoinsaturadas (aceite de oliva y frutos secos), puede beneficiar el control de la glucemia y de los factores de riesgo cardiovascular y, por tanto, puede recomendarse como alternativa a una dieta baja en grasa. También debe asegurarse una ingesta adecuada de pescado por el aporte de ácidos grasos ω-3.
- El consumo de alcohol debe limitarse a una bebida al día o menos en mujeres adultas y dos bebidas o menos al día en varones adultos.
- Al igual que en la población general, la ingesta de sodio debe ser menor de 2.300 mg/día (5 g de sal).
- Se recomienda el consumo de fibra dietética (14 g/1.000 kcal). Es útil aumentar el consumo diario de fibra soluble, ya que al ralentizar la absorción de los carbohidratos, se reduce el pico de glucemia posprandial.
- La distribución de las calorías a lo largo del día es importante en los diabéticos tratados con insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. En algunos pacientes se recomendará la ingesta de suplementos/colaciones a media mañana, en la merienda y antes de acostarse.

### Ejercicio

Se recomienda la realización de 150 minutos de ejercicio aeróbico moderado (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima calculada) a la semana y, en ausencia de contraindicación, la realización de actividad física de resistencia anaeróbica 3 veces a la semana. Contraindicaciones relativas para la realización de ejercicio físico vigoroso o anaeróbico serían retinopatía diabética no proliferativa grave o retinopatía diabética proliferativa, y neuropatía periférica grave.

### Insulina

#### A. Tipos de insulina

En la actualidad se utilizan insulinas obtenidas por ingeniería genética (son fármacos biológicos), cuya secuencia de aminoácidos es idéntica a la de la **insulina humana**, y **análogos de insulina** en los que se han realizado modificaciones con el objeto de cambiar su farmacocinética/farmacodinamia para permitir imitar mejor la secreción basal y prandial de la insulina endógena (**Tabla 12**).

Los análogos de insulina de acción ultrarrápida, como la **insulina lispro**, la **insulina aspártica** y la **insulina glulisina**, tienen un comienzo de acción más rápido y una menor duración que la **insulina regular**. De este modo, el paciente las puede administrar inmediatamente antes de la ingesta y no necesita esperar 20-30 minutos como ocurre con la insulina regular. Recientemente se ha comercializado la insulina **Faster Aspart**, en la que la adición de unos excipientes consigue un inicio de acción algo más rápido.

La **insulina glargina** y la **insulina detemir** son análogos de acción prolongada que se administran 1-2 veces al día, de acuerdo con las necesidades del paciente. Presentan una liberación retardada y mantienen concentraciones de insulina estables.

La ausencia/reducción de pico en su acción, cuando se compara con **insulina NPH/NPL**, hace que pueda conseguirse una menor incidencia de hipoglucemias a igualdad de control glucémico. De todos modos, hay que tener en cuenta que el pico de acción y la duración de cada tipo de insulina se modifican en cada individuo, según la dosis administrada, el sitio de inyección y el filtrado glomerular (**MIR 12-13, 58**).

La **insulina glargina U-300** es una nueva formulación de insulina glargina, más estable y con mayor duración de acción (36 horas) que se inyecta una vez al día. La **insulina degludec** es un nuevo análogo de acción prolongada que ha demostrado en los ensayos clínicos aleatorizados frente a glargina una reducción significativa en las hipoglucemias nocturnas a igualdad de control glucémico.

En las descompensaciones hiperglucémicas agudas y durante las intervenciones quirúrgicas, se usa insulina de acción rápida por vía intravenosa.

La **insulina** se considera actualmente el **tratamiento de elección en el paciente diabético hospitalizado**. Como norma general, en estos pacientes se deben cubrir tres aspectos con la insulinoterapia:

- Secreción basal de insulina (necesaria independientemente de los aportes de hidratos de carbono).
- Secreción prandial (para cubrir los aportes de hidratos de carbono de la ingesta, de los sueros o de la nutrición enteral o parenteral).
- Establecer una pauta de corrección para manejar hiperglucemias inesperadas.

Tipo	Inicio	Pico	Duración
Insulinas de acción intermedia o prolongada (controlan glucemia en ayunas y preprandial)			
Acción intermedia			
NPH o NPL	2 horas	4-6 horas	12 horas
Análogos de acción prolongada			
Glargina	2 horas	No presenta	20-24 horas
Glargina U300	2 horas	No presenta	24-36 horas
Detemir	2 horas	No presenta	12-24 horas
Degludec	2 horas	No presenta	Hasta 42 horas
Insulinas de acción rápida (controlan la glucemia posprandial aunque la insulina regular o cristalina puede controlar la glucemia preprandial de la comida siguiente)			
Insulina recombinante humana (rápida, regular o cristalina)	30 minutos	2-3 horas	6-8 horas
Análogos de acción ultrarrápida			
Aspártica, lispro y glulisina	10 minutos	30-40 minutos	2-3 horas
Faster Aspart	2 minutos	20-30 minutos	2-3 horas

**Tabla 12.** Tipos de insulina

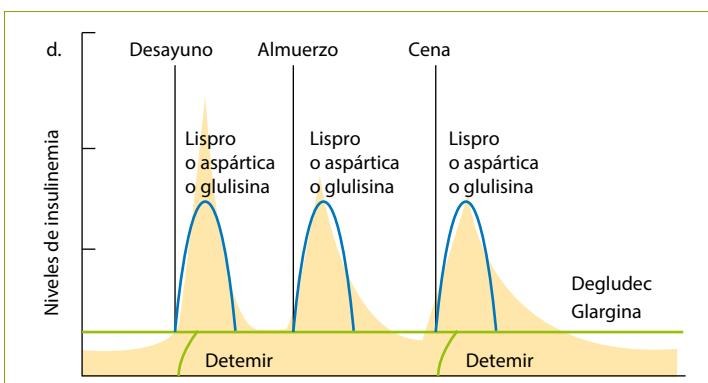
Las pautas correctoras exclusivas con insulina rápida o ultrarrápida (no cubren las necesidades basales de insulina) en función de los controles de glucemia capilar (*sliding scales*), aunque de uso muy extendido en el medio hospitalario, son poco efectivas en la mayoría de los pacientes y peligrosas en pacientes con insulinopenia (MIR 09-10, 4).

## Recuerda

Los análogos de insulina son insulinas con modificaciones en su estructura que cambian su farmacocinética/farmacodinamia y que han demostrado disminuir la incidencia de hipoglucemias a igualdad de HbA1c.

## B. Pautas de insulinoterapia en el paciente con diabetes tipo 1

- Tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI).** Modalidad de tratamiento intensivo consistente en la administración de **insulina de acción rápida** (regular, lispro, aspártica o glulisina) **antes de cada comida** para controlar el pico de glucemia posprandial, junto con **insulina de efecto prolongado** o insulina de acción intermedia (NPH, NPL glargin, detemir o degludec) **en 1 o varias dosis al día**, para mantener la insulinenia basal (Figura 8).
- Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI).** Modalidad de tratamiento intensivo consistente en la **administración de insulina de acción rápida** (regular, lispro, aspártica o glulisina) **mediante una pequeña bomba** conectada a un catéter que se sitúa **en el tejido subcutáneo**. La bomba libera insulina con un **ritmo basal continuo a lo largo del día**, que se puede programar **hora a hora** en función **de las necesidades de insulina**. Junto con esta infusión basal programada, el paciente debe administrar, utilizando la infusora, bolos de insulina inmediatamente antes de cada comida o para corregir hiperglucemias inesperadas. Actualmente se encuentran comercializados sistemas integrados de ISCI y monitorización continua de glucosa que permiten la suspensión de la infusión basal programada en respuesta a una hipoglucemia o en predicción de hipoglucemia. Sistemas más novedosos son capaces, mediante algoritmos matemáticos, de ajustar de manera continua la infusión basal de insulina en respuesta a los niveles de glucosa; son los llamados sistemas de asa cerrada híbridos ya que sigue siendo necesario que el paciente calcule la ingesta de hidratos de carbono y el bolo de insulina apropiado.

**Figura 8.** Pautas de tratamiento con insulina

Estas dos últimas pautas se incluyen en lo que se denomina tratamiento intensivo (rama de tratamiento intensivo del estudio DCCT), cuya finalidad es intentar conseguir glucemias preprandiales y posprandiales dentro de los objetivos de control glucémico definidos. Salvo contraindicación serán las pautas de elección en los pacientes con diabetes tipo 1 (Tabla 13).

### Evitar hipoglucemias antes que control de HbA1c

- Niños menores de 8 años**, por el efecto deletéreo que la hipoglucemia puede tener sobre el **desarrollo cognitivo**
- Diabéticos con neuropatía autonómica grave**, por el riesgo de sufrir hipoglucemias inadvertidas
- Pacientes con trastornos mentales graves**, que no pueden responsabilizarse de un tratamiento intensivo
- Ancianos**
- Cardiópatas** o pacientes con **antecedentes de accidentes cerebrovasculares**, en los que la hipoglucemias puede tener consecuencias graves

**Tabla 13.** Situaciones en las que evitar la hipoglucemias es más importante que el control de la HbA1c

## C. Insulinoterapia en la diabetes mellitus tipo 2

Se debe considerar la insulina **como tratamiento inicial** en la DM tipo 2: **cuando el paciente presenta síntomas marcados** (pérdida de peso, poliuria, polidipsia) que queda **justificada** por niveles muy elevados de glucemia (glucemia  $\geq 300$  mg/dl y/o HbA1c  $\geq 10\%$ ); **en personas con contraindicación a otros antidiabéticos diferentes de la insulina** y **en las personas hospitalizadas por enfermedad aguda** (MIR 18-19, 88).

La insulinoterapia termina siendo necesaria en un porcentaje sustancial de pacientes con diabetes de tipo 2, por la naturaleza progresiva del trastorno y el déficit relativo de insulina que se desarrolla con el tiempo (MIR 13-14, 102). Se recomienda comenzar con 10 unidades o 0,1-0,2 unidades/kg de peso/día de una insulina basal.

Actualmente se encuentra aprobada pero pendiente de comercialización una combinación fija de **insulina degludec con liraglutida** y pendiente de aprobación la combinación fija de **insulina glargina con lixisenatida**. Estas combinaciones han demostrado mejores resultados que la alternativa individual (degludec o liraglutida; glargina o lixisenatida) al ser añadidos a pacientes con diabetes tipo 2. En estas mezclas fijas, la titulación de dosis de insulina asociará un aumento progresivo de la dosis de agonista de GLP-1 hasta llegar a la dosis máxima autorizada para este último fármaco.

## D. Efectos secundarios de la insulina

Hay que destacar los siguientes:

- **Hipoglucemia.** Se debe a un exceso de dosificación de insulina respecto a la ingesta de carbohidratos o al ejercicio realizado.
- **Alergia a la insulina.** Poco frecuente desde que se usan insulinas humanas. Se produce por anticuerpos IgE. Las manifestaciones clínicas pueden oscilar desde reacciones de hipersensibilidad inmediata localizadas en el sitio de inyección, con picores y pinchazos, hasta urticaria generalizada y reacciones anafilácticas graves.
- **Lipodistrofia.** Alteración del tejido graso subcutáneo que se produce en las zonas de inyección de la insulina. Para evitarlas, es necesario un sistema de rotación de la zona de inyección.
- **Resistencia a la insulina.** Debida a la creación de anticuerpos frente a la insulina, que ocurre hasta en un 60% a los 6 meses de tratamiento. Sin embargo, su relevancia clínica es escasa (<0,1% de insulinoresistencia) con las insulinas actuales.
- **Edema insulínico.** En los pacientes diabéticos con mal control crónico, especialmente tras una descompensación hiperglucémica importante, el tratamiento insulínico puede producir, en las primeras 24-48 horas, edemas en extremidades inferiores, región sacra y párpados, que se resuelve espontáneamente.
- **Presbicia insulínica.** Como consecuencia de variaciones importantes en la glucemia, se producen cambios osmóticos en el cristalino, por lo que se altera la capacidad de acomodación visual. El trastorno de la acomodación desaparece de forma espontánea en 2-4 semanas, por lo que no precisa corrección óptica; incluso debe recomendarse al paciente que no se realice nueva graduación de lentes correctoras hasta pasado ese tiempo.
- **Fenómeno Somogyi.** Elevación de la glucemia en ayunas por un aumento de las hormonas contrarreguladoras en respuesta a una hipoglucemia nocturna. Si se confirma un fenómeno de Somogyi, se debe reducir la dosis de insulina para evitar la hipoglucemia nocturna.
- **Fenómeno del alba.** Elevación de la glucosa plasmática en las primeras horas de la mañana, posiblemente en relación con la secreción nocturna de GH o el ritmo circadiano del cortisol. Es un fenómeno independiente de la elevación de la glucemia en respuesta a hipoglucemia (fenómeno Somogyi). La distinción entre ambos se realiza determinando la glucemia a las 03:00 am; la glucosa estará baja si es un fenómeno Somogyi, y normal si es un fenómeno del alba. Ante la evidencia de un fenómeno del alba, debe aumentarse la insulina para mantener la normoglucemia.

## Antidiabéticos orales y terapia farmacológica no insulínica

### A. Sulfonilureas

Están indicadas en pacientes con reserva pancreática (DM tipo 2). Se pueden usar en monoterapia o asociadas a otros antidiabéticos orales o insulina.

- **Mecanismo de acción.** Estimulan la liberación de insulina por las células β pancreáticas, al actuar a través de la interacción con un canal de K sensible a ATP de su superficie celular.
- **Efectos secundarios.** Los principales son las hipoglucemias (MIR 15-16, 83) y el aumento de peso. Las hipoglucemias por sulfonilureas son menos frecuentes que las debidas a insulina, aunque pueden ser más graves y duraderas, y habitualmente ocurren en pacientes ancianos, sobre todo si existe cierto grado de deterioro de la función renal. Es importante tener en cuenta que el riesgo de hipoglucemia no es equivalente para todas las sulfonilureas (mayor con glibenclamida).
- **Contraindicaciones.** La utilización de sulfonilureas está contraindicada en DM tipo 1, pues no existe reserva pancreática de insulina. También lo está en el embarazo. No deben utilizarse en pacientes con alergia a las sulfamidas. Tampoco deben administrarse a diabéticos con hepatopatía avanzada o insuficiencia renal, pues se aumenta el riesgo de hipoglucemias. En situaciones de estrés, como cirugía o infecciones, suele precisarse insulina.

### B. Metiglinidas

Repaglinida y nateglinida pertenecen a otro grupo de fármacos secretagogos que actúan también sobre el canal de K sensible a ATP de la célula β, pero en diferente sitio de unión al de las sulfonilureas. Sus indicaciones son las mismas que las de las sulfonilureas. Su absorción por vía oral es rápida y su vida media plasmática es de aproximadamente 1 hora. Dada su corta acción, deben tomarse antes de cada comida y están especialmente indicadas en aquellos pacientes con predominio de hiperglucemia posprandial. La incidencia de hipoglucemias con estos fármacos es menor que con glibenclamida, pero sigue siendo una reacción adversa frecuente. Ambos fármacos están contraindicados en el embarazo y en pacientes con hepatopatía grave, y pueden utilizarse en caso de insuficiencia renal, fundamentalmente la repaglinida (no necesita ajuste de dosis), puesto que no presenta derivados activos tras su metabolismo hepático, algo que sí ocurre con nateglinida, necesitando esta última ajuste de dosis en insuficiencia renal.

### C. Biguanidas: metformina

- **Mecanismo de acción.** Actúa disminuyendo la resistencia a la insulina a nivel hepático y, de este modo, la gluconeogénesis hepática, potenciando la acción periférica de insulina y reduciendo la absorción intestinal de glucosa. Presenta un efecto neutro sobre el peso. Cuando se utiliza en monoterapia no produce hipoglucemia, pues no aumenta la liberación de insulina por la célula β.
- **Efectos adversos.** El más grave, aunque poco frecuente, es la aparición de acidosis láctica, aunque sólo aparece cuando se utiliza el fármaco fuera de las indicaciones de uso (insuficiencia renal importante, situaciones de estrés agudo...). El efecto secundario más frecuente es gastrointestinal (náuseas y diarrea) y puede minimizarse si se comienza con dosis bajas del fármaco y asociado a alimentos.
- **Indicaciones.** La metformina es el fármaco de elección como primera línea de tratamiento en la diabetes tipo 2. Está aceptado su uso desde

el diagnóstico junto con las modificaciones en los estilos de vida (**MIR 09-10, 75**). Se puede administrar sola o en combinación con otros antidiabéticos orales/inyectables o insulina (**MIR 14-15, 88**).

- **Contraindicaciones.** La administración de metformina está contraindicada en aquellas situaciones que puedan favorecer el desarrollo de acidosis láctica o deterioro de la función renal, tales como alcoholismo, insuficiencia cardíaca y respiratoria descompensada, hepatopatía o nefropatía, entre otras. Debe suspenderse su administración durante enfermedades intercurrentes o cirugía mayor, y también siempre que vayan a utilizarse contrastes yodados por la posibilidad de deterioro de la función renal. No se recomienda su uso durante el embarazo.

## Recuerda

La metformina es el tratamiento farmacológico inicial de elección en la diabetes mellitus tipo 2 y puede administrarse desde el diagnóstico junto con las medidas higienicodietéticas.

## D. Tiazolidinedionas: pioglitazona

- **Mecanismo de acción.** Es un fármaco que reduce la glucemia mediante la disminución de la resistencia insulínica a nivel muscular y del tejido graso. Parece ejercer sus principales efectos a través de la activación de unos receptores nucleares denominados PPAR y (receptor activado por la proliferación de peroxisomas tipo γ). No aumenta el riesgo de hipoglucemia, y su efecto puede ser más duradero que el de las sulfonilureas y la metformina. No necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal (no hay datos en pacientes dializados).
- **Efectos secundarios.** La hepatotoxicidad grave es un posible efecto adverso de este fármaco. Otro efecto secundario es el aumento de peso por retención hídrica, estando contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca (grados I-IV de la NYHA). La administración de pioglitazona se asocia a disminución de densidad ósea y aumento del número de fracturas. Tampoco se debe utilizar durante el embarazo. En un amplio ensayo realizado en pacientes con enfermedad macrovascular manifiesta, la pioglitazona mostró ciertos efectos preventivos cardiovasculares. En la actualidad, está permitido el uso de pioglitazona en combinación con insulina, pero con especial precaución en pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca, puesto que aumenta la incidencia de la misma. Aunque dudoso, pioglitazona se relacionó con la posibilidad de aumento de cáncer de vejiga, por lo que está contraindicada si existe hematuria macroscópica no filiada o antecedentes de cáncer de vejiga o cáncer de vejiga activo.

## E. Inhibidores de las α-glucosidasas: acarbosa y miglitol

- **Mecanismo de acción.** Es un inhibidor competitivo de las glucosidasas situadas en el borde en cepillo del enterocito del intestino delgado. Su acción impide la fragmentación de los disacáridos (sacarosa, lactosa y maltosa) a monosacáridos (glucosa, fructosa y galactosa), con lo que retrasa la absorción de los hidratos de carbono, disminuyendo así el pico glucémico posprandial.
- **Efectos adversos.** Los principales son molestias gastrointestinales y flatulencia.
- **Indicaciones.** Puede usarse asociado a otros antidiabéticos orales o insulina para mejorar el control glucémico. Prácticamente en desuso actualmente.

- **Contraindicaciones.** En monoterapia no produce hipoglucemia, pero si se utiliza junto con insulina o sulfonilureas y se produce hipoglucemia secundaria a éstas, no debe administrarse sacarosa (azúcar común) sino glucosa pura para corregirla, ya que la sacarosa necesita ser degradada por las disacáridas. No está indicado el uso en menores de 18 años ni embarazadas, y tampoco se debe utilizar en pacientes con ciertas patologías intestinales crónicas en los que el meteorismo pueda ser perjudicial.

## F. Inhibidores de dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV): sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina

- **Mecanismo de acción.** Inhibidores de la DPP-IV, enzima encargada de metabolizar el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). La inhibición de esta enzima se acompaña de un incremento de la vida media de GLP-1 aumentando el estímulo sobre la secreción de insulina y la inhibición de la secreción de glucagón en respuesta a comida. No producen hipoglucemias cuando no se administran junto con insulina o secretagogos y presentan un efecto neutro sobre el peso. Se acompañan de descenso de HbA1c entre 0,5-1%.
- **Efectos adversos.** Se ha descrito un aumento de episodios de cefalea, infecciones del tracto respiratorio y urinario de escasa significación clínica. Asimismo, elevación de enzimas hepáticas tras administración de vildagliptina y saxagliptina, por lo que se recomienda la monitorización de transaminasas.
- **Indicaciones.** Está aprobado su uso junto a insulina y otros fármacos antidiabéticos.
- **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al fármaco. Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y alogliptina pueden usarse en insuficiencia renal con ajuste de dosis. Linagliptina puede usarse en cualquier estadio de insuficiencia renal sin necesidad de ajuste de dosis. Contraindicado su empleo en el embarazo y en población infantil-adolescente. El estudio de seguridad cardiovascular de saxagliptina puso de manifiesto un incremento en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y debe evitarse en pacientes con riesgo o antecedentes de insuficiencia cardíaca (**Tabla 14**).

## G. Agonistas del receptor de GLP-1: exenatida, liraglutida, exenatida LAR, lixisenatida, dulaglutida y albiglutida (no comercializado) y semaglutida

- **Mecanismo de acción.** Son fármacos agonistas del receptor de GLP-1, resistentes a la degradación por la enzima DPP-IV. La unión al receptor estimula la liberación de insulina de un modo glucosa-dependiente. Además, inhiben la secreción de glucagón, enlentecen el vaciamiento gástrico, aumentan la saciedad y disminuyen el apetito, favoreciendo la pérdida de peso. Se asocian a mejorías de HbA1c en torno a 1%. No producen hipoglucemia si no se asocian con secretagogos o insulina.
- **Efectos adversos.** Su principal efecto adverso son las molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), que suelen mejorar con el aumento progresivo y paulatino de dosis, y el mantenimiento del tratamiento, aunque provocan la suspensión del mismo en un 10-15% de los casos. Se han comunicado casos aislados de pancreatitis aguda, por lo que se deben evitar en caso de sospecha clínica, confirmación o antecedentes de pancreatitis aguda.
- **Indicaciones.** Actualmente tienen aprobado su uso junto a insulina y otros antidiabéticos orales (excepto inhibidores del enzima DPP-IV).
- **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al fármaco. Insuficiencia renal grave. No recomendados en niños-adolescentes. Contraindicados en el embarazo. Los estudios de seguridad cardiovascular de liraglutida,

albiglutida y semaglutida han puesto de manifiesto un posible beneficio cardiovascular cuando se utilizan en pacientes con alto riesgo cardiovascular (**Tabla 14**).

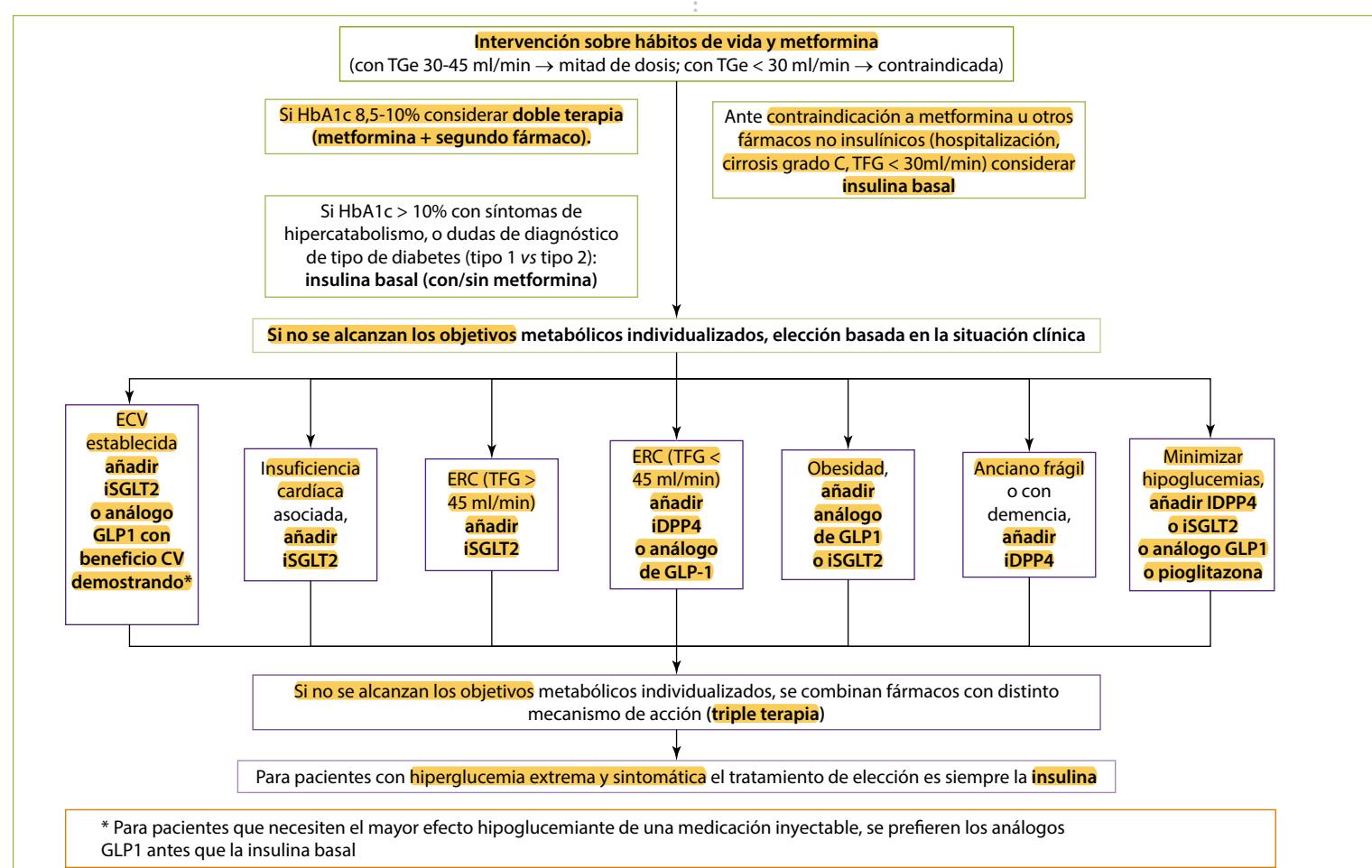
## H. Inhibidores de SGLT-2: dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y ertuglifozina (pendiente de comercialización)

- Mecanismo de acción.** Inhiben selectivamente el transportador SGLT-2 (cotransportador activo sodio-glucosa tipo 2) en el túbulo proximal, bloqueando así la reabsorción de la glucosa e incrementando la glucosuria. Produce mejoría en la HbA1c, pérdida de peso y ligeros descensos de la presión arterial. Debido a que su mecanismo de acción es independiente de la liberación de insulina, el riesgo de hipoglucemias, si no está asociada a insulina o sulfonilureas, es muy bajo.
- Efectos adversos.** El principal es la infección de tracto urinario y genital. También se ha asociado a un mayor riesgo de hipotensión, fracturas y cetoacidosis (**MIR 17-18, 89**).
- Indicaciones.** Actualmente está aprobado en uso conjunto con otros antidiabéticos orales e insulina. El estudio de seguridad cardiovascular de empagliflozina puso de manifiesto un posible beneficio cuando es utilizado en pacientes con alto riesgo cardiovascular (**Tabla 14**).
- Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al fármaco. No está indicado su uso en caso de insuficiencia renal por disminución de la eficacia. Tampoco debe utilizarse en pacientes con riesgo de hipovolemia (por riesgo de deplección de volumen efectivo).

En la **Tabla 15** se resumen los fármacos utilizados en la DM tipo 2. En la **Figura 9** se presentan las recomendaciones actuales de tratamiento.

Estudios de seguridad cardiovascular de los nuevos tratamientos antidiabéticos		
Fármaco	Resultado del objetivo primario Hazard ratio (95%CI)	Hospitalización por ICC Hazard ratio (95%CI)
Saxagliptina	Neutro: 1,00 (0,89-1,12)	Negativo: 1,27 (1,07-1,51)
Alogliptina	Neutro: 0,96 ( $\leq$ 1,16)	Neutro: 1,19 (0,89-1,59)
Sitagliptina	Neutro: 0,99 (0,89-1,11)	Neutro: 1,00 (0,83-1,20)
Linagliptina	Neutro: 1,02 (0,89-1,17)	Neutro: 0,90 (0,74-1,08)
Vildagliptina	No realizado	No realizado
Lixisenatida	Neutro: 1,02 (0,89-1,17)	Neutro: 0,96 (0,75-1,23)
Liraglutida	Positivo: 0,87 (0,78-0,97)	Neutro: 0,87 (0,73-1,05)
Semaglutida	Positivo: 0,74 (0,58-0,95)	Neutro: 1,11 (0,77-1,61)
Exenatida	Neutro: 0,91 (0,83-1,03)	Neutro: 0,94 (0,78-1,13)
Dulaglutida	Pendiente de resultados	Pendiente de resultados
Albiglutida	Positivo: 0,78 (0,68-0,90)	Neutro
Empagliflozina	Positivo: 0,86 (0,74-0,99)*	Positivo: 0,65 (0,50-0,85)
Dapagliflozina	Neutro: 0,93 (0,84-1,17)	Positivo: 0,73 (0,61-0,88)
Canagliflozina	Neutro: 0,86 (0,75-0,97)	Positivo: 0,67 (0,52-0,87)

**Tabla 14.** Estudios de seguridad cardiovascular de los nuevos tratamientos antidiabéticos (el objetivo primario del estudio es demostrar la seguridad CV del fármaco para un resultado conjunto de mortalidad CV + infarto no mortal + ictus no mortal; en todos ellos se analizó también la hospitalización por ICC)



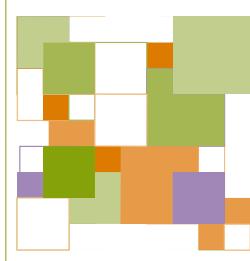
**Figura 9.** Recomendaciones actuales del tratamiento DM



	Sulfonilureas	Metiglinidas	Biguanidas	Inhibidores de glucosidasas	Tiazolidinedionas	Inhibidores de DPP-IV	Agonistas del receptor de GLP-1	Inhibidores de SGLT-2
Principio activo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glibenclamida</li> <li>Glipizida</li> <li>Gliclazida</li> <li>Glimepirida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Repaglinida</li> <li>Nateglinida</li> </ul>	Metformina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acarbosa</li> <li>Miglitol</li> </ul>	Pioglitazona	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sitagliptina</li> <li>Vildagliptina</li> <li>Saxagliptina</li> <li>Linagliptina</li> <li>Alogliptina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exenatida*</li> <li>Liraglutida</li> <li>Lixisenatida*</li> <li>Exenatida LAR</li> <li>Dulaglutida</li> <li>Albiglutida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dapagliflozina</li> <li>Canagliflozina</li> <li>Empagliflozina</li> </ul>
Mecanismo de acción	Estimulan la secreción de insulina de manera mantenida mediante su unión a un receptor de la célula $\beta$	Estimulan la secreción de insulina de manera aguda mediante su unión a un receptor de la célula $\beta$	Disminuye la resistencia hepática a la insulina	Inhibición transitoria de $\alpha$ -glucosidasas intestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminuyen la resistencia periférica (músculo y tejido adiposo) a la insulina mediante su unión al receptor nuclear PPAR y</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumentan la vida media del GLP-1 endógeno mediante inhibición de la enzima responsable de su degradación (DPP-IV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Actúan sobre los receptores de GLP-1 endógeno.</li> <li>*Agonistas de GLP-1 de corta acción.</li> <li>Tienen más efecto sobre el vaciado gástrico y la glucemia postprandial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibición del cotransportador sodio-glucosa SGLT-2 de los segmentos S1 y S2 del túbulos proximal renal.</li> <li>Aumenta la excreción renal de glucosa</li> </ul>
Efectos adversos	Hipoglucemias grave y mantenida (riesgo mayor para glibenclamida)	Hipoglucemias (menor que glibenclamida)	Molestias digestivas (frecuentes). Acidosis láctica (grave, pero rara)	Molestias digestivas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatotoxicidad.</li> <li>Retención hídrica e insuficiencia cardíaca.</li> <li>Osteoporosis y riesgo de fracturas.</li> <li>Dudoso riesgo de cáncer de vejiga</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevación de transaminasas con vildagliptina y saxagliptina.</li> <li>Discreto aumento de infecciones respiratorias y urinarias con poca relevancia clínica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Molestias digestivas (náuseas, vómitos).</li> <li>Vigilar riesgo de pancreatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infecciones del tracto urinario y genital</li> <li>Cetoacidosis en pacientes con poca reserva de insulina</li> </ul>
Contraindicaciones	Hepatopatía. Insuficiencia renal (aumenta riesgo de hipoglucemias)	Hepatopatía.	Situaciones que predisponen a acidosis láctica (insuficiencia renal, respiratoria)	Patologías intestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatopatía.</li> <li>Insuficiencia cardíaca.</li> <li>Hematuria no filiada, cáncer de vejiga activo o antecedentes del mismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vildagliptina y saxagliptina en hepatopatía moderada-grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia renal.</li> <li>Pancreatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia renal.</li> <li>No usar con riesgo de hipovolemia</li> </ul>
Uso	Opción con mucha experiencia y poco coste directo	Control de glucemia posprandial. Repaglinida no precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal	Tratamiento farmacológico de primera elección en DM tipo 2	Eficacia modesta. Control de glucemia posprandial	No precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal (no hay estudios en dializados)	Añadido a metformina no aumenta el riesgo de hipoglucemias y tiene efecto neutro en el peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Añadido a metformina no aumenta el riesgo de hipoglucemias y asocia pérdida de peso. Posible beneficio cardiovascular (liraglutida, semaglutida y albiglutida)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Añadido a metformina no aumenta el riesgo de hipoglucemias y asocia pérdida de peso.</li> <li>Possible beneficio cardiovascular (empagliflozina y canagliflozina)</li> </ul>

Tabla 15. Características de los antidiabéticos orales y terapias no insulínicas en la diabetes mellitus tipo 2

## Autocontrol y objetivos



Interpretación de los datos de glucemia capilar en pacientes con diabetes

**Apuntes del profesor**

El autocontrol domiciliario del paciente se basa en el análisis de la glucemia capilar con reflectómetro o de la glucemia en líquido intersticial con dispositivos de monitorización continua (inserción en tejido subcutáneo). La realización seriada de glucemias capilares/intersticiales en diferentes horas del día es la mejor arma para la modificación de la pauta de tratamiento con insulina. Se recomienda la determinación de autocontroles de glucemia en pacientes con diabetes tipo 1, al menos 4-6 veces al día (antes de las principales comidas y picoteos y, puntualmente, tras las comidas; al acostarse; antes de hacer ejercicio; si sospechan una hipoglucemia y tras el tratamiento de ésta y antes de actividades de riesgo como conducir). Los beneficios del autocontrol de glucemia capilar en la DM tipo 2 no son tan claros. Como norma general, los autocontroles de glucemia capilar no estarán indicados en pacientes con DM tipo 2 en tratamiento dietético o con antidiabéticos orales que no produzcan hipoglucemia, y estarán indicados en pacientes en tratamiento con insulina o antidiabéticos orales que pueden producir hipoglucemia.

La determinación de cetonas en orina o  $\beta$ -hidroxibutirato en sangre capilar es útil como parámetro de control en la DM tipo 1 en períodos de hiperglucemia y enfermedad intercurrente (especialmente en pacientes en tratamiento con ISCI). También puede resultar útil en la diabetes gestacional, en la que la tendencia a la cetosis está aumentada. La medición de glucosuria no tiene valor como marcador del control glucémico, pues el dintel renal de glucosa es alto y muy variable (180-200 mg/dl) y puede modificarse en la nefropatía diabética.

### Recuerda

En pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada que presentan muchos síntomas (pérdida de peso, poliuria, polidipsia) y glucemias y/o HbA1c muy elevadas, se debe iniciar tratamiento con insulina desde el inicio, con o sin otros fármacos (MIR 14-15, 87).

### A. Objetivos de control metabólico

El mejor parámetro para la evaluación del control glucémico a largo plazo es la hemoglobina A1c o hemoglobina glicada:

- **HbA1c.** Estima la glucemia media de los 2-3 meses anteriores (aproximadamente, los 120 días de la vida media de los hematíes). Las personas no diabéticas tienen valores de HbA1c inferiores al 5%.
- **Fructosamina.** Otro parámetro de control glucémico, aunque con un valor más limitado, que estima el control glucémico en las 2-3 semanas anteriores, y que puede ser útil en el seguimiento de la diabetes en el embarazo.

- **Objetivos de otros factores de riesgo (Tabla 16).** Debe intentarse, a su vez, mantener la presión arterial por debajo de 140/90 mmHg (objetivos más estrictos, como PAS < 130 mmHg o PAD < 80 mmHg, pueden plantearse en determinados pacientes, especialmente los más jóvenes, siempre que se consigan sin excesiva carga de tratamiento), un adecuado control lipídico y el abandono del hábito tabáquico. Respecto a los objetivos de control lipídico, las últimas guías clínicas de la ADA no establecen unos objetivos numéricos de las cifras de colesterol sino que indican cuándo iniciar tratamiento hipolipemiante y la intensidad del mismo. La Guía Europea de Prevención Cardiovascular actualizada en 2016 (véase el Capítulo 07) establece un objetivo de LDL-c < 100 mg/dl para todos los pacientes con diabetes (excepto pacientes con diabetes tipo 1 jóvenes y sin FRCV ni lesión de órgano diana asociada) y un objetivo de LDL-c < 70 mg/dl para cualquier paciente con diabetes que presenta cualquier otro FRCV asociado o lesión de órgano diana (como albuminuria).

Parámetro	Objetivo
<b>HbA1c</b>	< 7%*
<b>Glucemia preprandial</b>	80-130 mg/dl*
<b>Glucemia posprandial</b>	< 180 mg/dl*
<b>Presión arterial</b>	< 140/90 mmHg (individualizar)
<b>Suspensión del hábito tabáquico</b>	Se debe aconsejar a todos los pacientes que no fumen cigarrillos ni utilicen otros productos con tabaco o cigarrillos electrónicos
<b>Paciente hospitalizado</b>	
<b>Paciente crítico</b>	< 180 mg/dl (rango 140-180 mg/dl)
<b>Paciente no crítico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preprandial &lt; 140 mg/dl</li> <li>• Glucemia en cualquier momento &lt; 180 mg/dl</li> <li>• Sin una clara evidencia científica para la recomendación</li> </ul>

Tabla 16. Objetivos de control metabólico (ADA, 2019) (MIR 15-16, 84)

### Aspectos relacionados con diabetes mellitus y embarazo

#### A. Definición de diabetes en el embarazo

Se puede clasificar la diabetes en relación con la gestación de varias formas:

- **Diabetes mellitus pregestacional.** Es toda diabetes diagnosticada antes del inicio del embarazo. Incluye la diabetes tipo 1, 2 y otros tipos de diabetes (defectos genéticos de la función de la célula beta, defectos genéticos de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, fármacos u otras sustancias químicas, infecciones, etc.).
- **Diabetes mellitus gestacional (DG).** Se define como tal a toda diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo, independientemente de la necesidad de tratamiento insulínico, del grado de trastorno metabólico o de su persistencia una vez finalizada la gestación. A efectos prácticos, se puede considerar como la **diabetes diagnosticada a partir del segundo o tercer trimestre de gestación, que no es ni diabetes mellitus tipo 1 ni tipo 2**.

- **Diabetes franca o diabetes manifiesta durante la gestación.** Debido a la epidemia de obesidad y diabetes, cada vez se diagnostica más diabetes tipo 2 en mujeres en edad fértil. Se diagnosticará diabetes franca o diabetes manifiesta durante la gestación a aquellas mujeres con **hiperglucemia marcada en la primera visita prenatal** definida como: glucemia venosa basal  $\geq 126 \text{ mg/dl}$ , HbA1c (estandarizada para NGSP/DCCT en %)  $\geq 6,5\%$  o glucemia plasmática al azar  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  **tras confirmación con una segunda determinación** de glucemia venosa basal o HbA1c, **en ausencia de síntomas**.

## B. Cribado de diabetes gestacional

Se realiza mediante la prueba de **O'Sullivan** (que consiste en una **sobrecarga oral con 50 g de glucosa y determinación** de glucemia venosa basal y **a la hora** de la misma, siendo **positivo** (patológico) un resultado a la hora mayor o igual a  $140 \text{ mg/dl}$ ):

- En el **primer trimestre en gestantes de alto riesgo**:
  - Edad  $> 35$  años.
  - Obesidad (IMC  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ).
  - Antecedentes personales de DG u otras alteraciones del metabolismo de la glucosa.
  - Resultados obstétricos previos que hagan sospechar una DG no diagnosticada (p. ej., macrosomía).
  - Historia de diabetes mellitus en familiares de primer grado.
  - Grupos étnicos de riesgo (afroamericanas, asiáticoamericanas, hispanas, indioamericanas).
- En el **segundo trimestre** (24-28 semanas de gestación): en **todas** las gestantes no diagnosticadas previamente.

Cuando la prueba de **O'Sullivan** resulte **positiva** en los casos anteriores, se procederá a la **confirmación** diagnóstica mediante la práctica de **SOG 100 g**.

En el **tercer trimestre**, en **gestantes** que **no** han sido **estudiadas** con el test de O'Sullivan previamente **y** en aquéllas en las que, aunque el estudio resultara previamente **negativo**, **posteriormente** desarrollan complicaciones que característicamente se asocian a la DG (macrosomía fetal o polihidramnios)

no se realizará (o repetirá) el test de O'Sullivan y se acudirá directamente a la realización de una sobrecarga oral de glucosa de 100 g (SOG).

## C. Diagnóstico de diabetes gestacional (Figura 10)

Se realiza mediante una sobrecarga oral de glucosa con 100 g y la determinación de glucemia venosa en los tiempos **0-60-120-180 minutos (SOG 100 g, SOG)**. Se considera patológica cuando se presentan **al menos dos valores mayores o iguales a** los siguientes **105-190-165-145 mg/dl** (criterios diagnósticos del *National Diabetes Data Group (NDDG) y del 3rd Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus*). En caso de un solo valor alterado, se recomienda repetir la SOG en 3-4 semanas.

El tratamiento inicial de la DG se basa en el ajuste calórico en función del IMC previo al embarazo y del peso en el momento de la evaluación, y actividad física moderada en función del periodo de gestación. Los **objetivos** de control **glucémico** de la mujer con DG son glucemias capilares **preprandiales**  $< 95 \text{ mg/dl}$ ,  $< 140 \text{ mg/dl}$  1 hora posprandialmente y/o  $< 120 \text{ mg/dl}$ , **2 horas posprandialmente**. Al inicio de instaurar el tratamiento dietético, se recomienda la determinación de cuerpos cetónicos en ayunas con el objetivo de ajustar la cantidad de hidratos de carbono a ingerir en la cena y el suplemento antes de dormir. En el momento actual, el único **tratamiento** farmacológico aprobado en aquellas pacientes que no cumplen criterios de control metabólico es la **insulina**. **Criterios de insulinización** son:

- Presencia de **dos o más valores superiores a los objetivos de control en un periodo de 15 días**.
- **Presencia de hidramnios o macrosomia fetal** en valoración ecográfica.

Tradicionalmente, en el embarazo se han utilizado **insulinas humanas (NPH e insulina regular o cristalina)**. Aunque los análogos de insulina de acción prolongada (glarginina, detemir) no han demostrado teratogenicidad, no existen ensayos clínicos que puedan excluir el riesgo, por lo que se recomienda precaución en su empleo en la mujer embarazada, aunque no están contraindicados. Los análogos de insulina de acción rápida (aspártica y lispro) pueden usarse con seguridad en el embarazo. El empleo de glulisina y de glarginina U300, aunque no contraindicado, no dispone de datos suficientes en el embarazo.

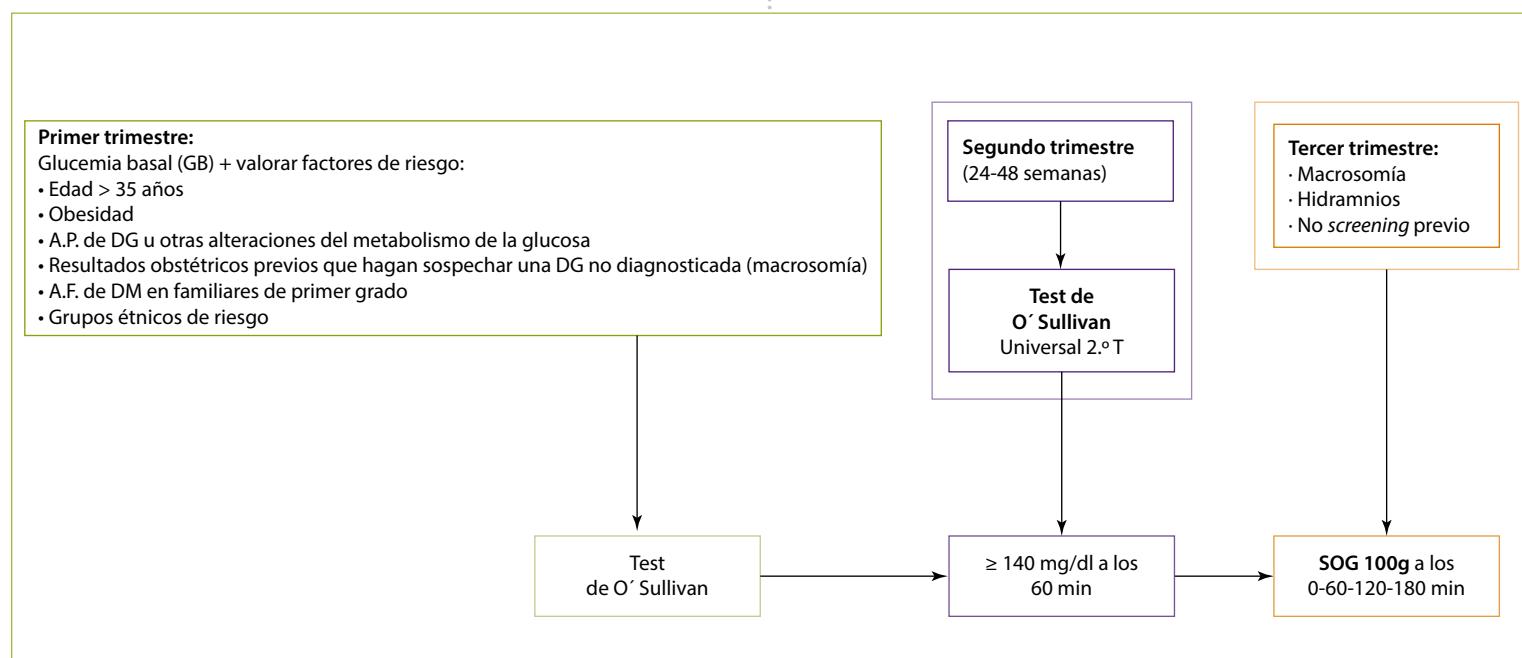


Figura 10. Algoritmo diagnóstico en diabetes gestacional

## Aspectos relacionados con la medicina preventiva en la DM

Sujetos apropiados para la realización de medidas preventivas en relación con el desarrollo de DM tipo 2 son aquéllos con obesidad, glucemia basal alterada, intolerancia a los hidratos de carbono, grupos étnicos de riesgo o con historia familiar cercana de DM tipo 2. El mayor beneficio de las estrategias preventivas se alcanza con las modificaciones del estilo de vida (dieta y ejercicio con el objetivo de pérdida de peso en aquellos sujetos con sobrepeso u obesidad). Fármacos que también han demostrado disminuir la incidencia de nueva DM tipo 2 en sujetos de alto riesgo son metformina, tiazolidinedionas, inhibidores de las glucosidasas intestinales y orlistat (inhibidor de la lipasa pancreática; véase el Capítulo 07).

Las recomendaciones actuales en términos de prevención de DM en sujetos de alto riesgo son:

- Reducción de peso (5-10%).
- Actividad física moderada (150 minutos/semana).
- Abandono del hábito tabáquico.
- Puede considerarse de utilidad (aunque no está incluida la indicación en su ficha técnica) el tratamiento con metformina para prevenir la

DM tipo 2 en pacientes con intolerancia a hidratos de carbono, glucemia basal alterada o HbA1c de 5,7-6,4%, especialmente en aquéllos con IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, menores de 60 años, y mujeres con antecedentes de diabetes gestacional.

En la actualidad no existe ninguna terapia validada que haya demostrado disminuir la incidencia de DM tipo 1 en sujetos de alto riesgo (con autoinmunidad positiva) o retrasar la progresión de la misma en pacientes de reciente diagnóstico.

### Preguntas

**MIR**

- MIR 18-19, 88**  
**MIR 17-18, 89**  
**MIR 16-17, 87, 88**  
**MIR 15-16, 82, 83, 84, 152**  
**MIR 14-15, 87, 88, 173**  
**MIR 13-14, 102**  
**MIR 12-13, 58, 59**  
**MIR 11-12, 86, 87, 88**  
**MIR 10-11, 72, 79**  
**MIR 09-10, 4, 74, 75**

### Ideas

## Clave

- ✓ La dieta del paciente diabético debe ajustarse a las recomendaciones de dieta sana aconsejadas a toda la población, y su aporte calórico debe reducirse en pacientes con diabetes que presentan también obesidad o sobrepeso. La distribución de los hidratos de carbono a lo largo del día es importante, y a veces son necesarios suplementos/colaciones para evitar hipoglucemias.
- ✓ Existen dos grupos principales de insulina según su farmacocinética: de acción rápida, regular o cristalina, aspártica, lispro y glulisina; de acción prolongada, NPH, NPL, glargin, detemir y degludec. El ajuste del tratamiento se basa en modificar la dosis de insulina de acción rápida para modificar la glucemia posprandial y modificar la dosis de insulina de acción prolongada para modificar la glucemia prepandial.
- ✓ El autocontrol glucémico domiciliario es imprescindible para el manejo terapéutico de los pacientes con DM tipo 1 y de los DM tipo 2 en tratamiento con insulina o antidiabéticos orales que puedan producir hipoglucemias.
- ✓ La hiperglucemias antes del desayuno clásicamente se ha dividido en dos grupos: aquéllas secundarias a una hipoglucemias previa nocturna (fenómeno Somogy), y en las que, por tanto, habría que disminuir la dosis de insulina nocturna y fenómeno del alba, en el que la hiperglucemias se debe al aumento que ocurre en las últimas horas de la noche del cortisol y de la GH (hormonas contrainsulares) y en las que, por tanto, habría que aumentar la dosis de insulina de la cena o el ritmo de infusión de insulina en las horas previas si el paciente se encuentra en tratamiento con ISCI.
- ✓ Se debe considerar la insulina como tratamiento inicial de la diabetes tipo 2 en pacientes que presentan clínica llamativa (pérdida de peso, poliuria, polidipsia) asociada a niveles muy elevados de glucemia o HbA1c. También cuando exista contraindicación para utilizar antidiabéticos diferentes de la insulina y en las personas hospitalizadas por enfermedad aguda.
- ✓ La cetoacidosis diabética (CAD) se define por una glucemia > 250 mg/dl, cuerpos cetónicos positivos en orina o suero, acidosis metabólica (pH ≤ 7,30) con anión gap elevado (≥ 10) y disminución del bicarbonato plasmático (≤ 18 mEq/l).
- ✓ El pilar básico del tratamiento de la CAD es la insulina, que debe mantenerse i.v. hasta corregir la acidosis metabólica, y hasta aproximadamente 2 horas después de iniciar el tratamiento con insulina subcutánea (asegura así que la insulina subcutánea ya está en plasma). No debe iniciarse la administración de insulina si existe hipopotasemia (potasio < 3,3 mEq/l) hasta su corrección.
- ✓ En el tratamiento de la CAD se administran también sueros (initialmente suero salino fisiológico y posteriormente suero glucosado), potasio (excepto si está elevado, > 5,3 mEq/l) y bicarbonato (si pH < 6,9, hipopotasemia grave con riesgo vital o pH < 7 con disminución de la contractilidad cardíaca). La mayoría de los autores están de acuerdo en NO utilizar bicarbonato si el pH es ≥ 7 dado que el tratamiento con insulina puede corregir la acidosis.

- ✓ La descompensación hiperglucémica hiperosmolar se caracteriza por hiperglucemia importante ( $> 600 \text{ mg/dl}$ ) y osmolaridad plasmática elevada. Puede existir acidosis metabólica de origen láctico y los cuerpos cetónicos son negativos o levemente positivos (en la CAD son francamente positivos). Su tratamiento se basa en la rehidratación (su principal problema) y también se utilizan insulina, potasio (excepto si está elevado) y bicarbonato (en caso de que exista acidosis láctica,  $\text{pH} < 7,20$ ).
- ✓ La sobrecarga oral de glucosa tiene indicado su uso en caso de dudas diagnósticas (paciente con glucemia entre 100-125 mg/dl en repetidas ocasiones).
- ✓ La DM tipo 1 constituye el 5-10% del total y se debe a un déficit (habitualmente absoluto) de la secreción de insulina como consecuencia de la destrucción de las células  $\beta$  del páncreas, que se puede demostrar al objetivar niveles muy bajos de péptido C. Precisan la administración de insulina para vivir.
- ✓ La DM tipo 2 constituye el 90-95% del total de pacientes con diabetes y aparece en sujetos que presentan resistencia a la acción de la insulina y un déficit relativo (más que absoluto) de insulina. No precisan la administración de insulina para prevenir la cetoacidosis, si bien pueden llegar a necesitarla para mantener un buen control glucémico.

## Casos Clínicos

Varón de 53 años con antecedentes personales de hipertensión arterial esencial en tratamiento con tiazidas (TA en consulta: 155/87 mmHg), cardiopatía isquémica con IAM inferoseptal a los 50 años tratado con bypass coronario con un grado funcional II de la NYHA, antiagregado con AAS, exfumador y con obesidad grado 1 (IMC: 32 kg/m<sup>2</sup>). Evaluación ambulante preoperatorio para cirugía programada de hernia de disco cervical se objetivaron en la analítica preoperatoria los siguientes hallazgos: glucemia venosa basal: 145 mg/dl; creatinina plasmática: 1,2 mg/dl; colesterol total: 243 mg/dl; LDL-c: 145 mg/dl; HDL-c: 38 mg/dl; TG: 198 mg/dl; perfil hepático con todos los parámetros dentro de la normalidad y hemograma normal. Respecto al diagnóstico de la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono de este paciente, ¿cuál es la respuesta correcta?

- 1) El paciente tiene una glucemia basal alterada.
- 2) El paciente presenta criterios diagnósticos de diabetes mellitus.
- 3) El paciente no presenta ninguna alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.
- 4) El paciente presenta una glucemia venosa  $\geq 126 \text{ mg/dl}$ , que si se confirma en una segunda determinación realizada otro día, sería diagnóstica de diabetes mellitus.

### RC: 4

Se repite la glucemia venosa en ayunas otro día obteniéndose un valor de 156 mg/dl y una HbA1c de 7,3%. Respecto al tratamiento durante el ingreso para cirugía programada de este paciente, ¿cuál sería la respuesta correcta?

- 1) Se debe iniciar tratamiento con metformina al ingreso que se mantendrá hasta el momento de la cirugía y se reintroducirá en cuanto comience tolerancia oral.
- 2) El tratamiento indicado durante el ingreso será la administración de insulina a demanda o con una pauta de administración programada más correcciones en función del control glucémico durante el ingreso.

- 3) Se iniciará tratamiento al ingreso con inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV dado el bajo riesgo de hipoglucemias asociado al uso de estos fármacos.
- 4) Se iniciará tratamiento con un análogo de GLP-1 inyectado puesto que se desconoce cuándo comenzará la ingesta oral tras la cirugía, y estos fármacos presentan bajo riesgo de hipoglucemias.

### RC: 2

Respecto al resto del tratamiento del paciente, ¿cuál de las siguientes respuestas sería incorrecta?

- 1) Se debería iniciar la administración de una estatina con un objetivo de LDL-c  $< 70 \text{ mg/dl}$ .
- 2) Al alta debe iniciarse tratamiento con metformina y establecer recomendaciones dietéticas y sobre actividad física con el objetivo de la pérdida de peso.
- 3) Se debe suspender la antiagregación puesto que el paciente es menor de 55 años.
- 4) Se debe intensificar el tratamiento antihipertensivo con un IECA.

### RC: 3

Mujer de 40 años con DM tipo 1 de 23 años de evolución con irregular control metabólico. Tras traumatismo mínimo accidental en pie derecho refiere clínica de edema, dolor y calor a nivel de tobillo derecho, acudiendo al servicio de Urgencias donde es diagnosticada de celulitis en pie derecho pautándose tratamiento antimicrobiano empírico oral con cotrimoxazol más ciprofloxacino y reposo durante 14 días. A las 4 semanas del episodio inicial acude de nuevo al servicio de Urgencias con persistencia de sintomatología previa, sin cuadro distérmico ni fiebre termometrada asociada, y con herida plantar en el mismo pie de 48 horas de evolución (Imagen 1 y 2). Se le realiza una radiografía del pie (Imagen 3) en la que se objetiva un desplazamiento lateral de las bases de los metatarsianos con respecto a los huesos del tarso, así

como una disminución-desaparición de la interlínea articular tarsometatarsiana, acompañada de un aumento de partes blandas y de zonas de esclerosis, fragmentación ósea en la base de los metatarsianos, y analítica sanguínea en la que destacan una glucemia venosa de 287 mg/dl, Cr 1,3 mg/dl, ionograma normal, VSG 90 mm/hora y leucocitos 19.820 /mm<sup>3</sup> con desviación izquierda (N: 96%). Ante este cuadro clínico, ¿cuál es la complicación crónica neuropática-articular de base que presenta la paciente?

- 1) Condrocalcinosis.
- 2) Condromalacia.
- 3) Amiotrofia diabética.
- 4) Artropatía de Charcot.

#### RC: 4



Ante la evolución y falta de respuesta a tratamiento empírico, ¿cuál es la complicación aguda sobreañadida más probable en el momento actual?

- 1) Celulitis aislada.
- 2) Onicomicosis.
- 3) Osteomielitis.
- 4) Oclusión arterial aguda.

#### RC: 3

¿Cuál sería la prueba de imagen con mayor sensibilidad y especificidad para descartar osteomielitis en esta paciente?

- 1) Gammagrafía ósea.
- 2) Gammagrafía con leucocitos marcados.
- 3) Resonancia magnética.
- 4) Tomografía axial computarizada.

#### RC: 3

¿Cuál sería el procedimiento diagnóstico terapéutico más indicado en esta paciente?

- 1) Tratamiento ambulatorio con amoxicilina-ácido clavulánico vía oral y curas locales.
- 2) Obtención de cultivo por biopsia percutánea a través de tejido sano, ortesis transitoria de descarga, curas locales con povidona yodada y administración de antibioterapia empírica de amplio espectro por vía intravenosa durante 2 semanas en espera de antibiograma, continuando por vía oral otras 4 semanas según evolución.
- 3) Cultivo de lesión plantar, ortesis de descarga transitoria, curas locales con povidona yodada y administración de antibioterapia oral en su domicilio durante 2 semanas en espera de resultado de cultivo.
- 4) Curas locales y descarga de la articulación exclusivamente, puesto que ya ha recibido tratamiento de amplio espectro durante 2 semanas.

#### RC: 2