

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA**

**AUSENCIA DE PATRÓN DIPPER EN PACIENTES DIABÉTICOS
COMPARADOS CON PACIENTES NO DIABÉTICOS SOMETIDOS
A MONITOREO AMBULATORIO DE PRESIÓN ARTERIAL
(MAPA) EN LA CONSULTA EXTERNA DE LOS SERVICIOS DE
MEDICINA INTERNA Y CARDIOLOGÍA EN EL PERIODO
COMPRENDIDO ENTRE NOVIEMBRE DE 2014 A NOVIEMBRE
DE 2016 EN EL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICA CIRUJANA**

AUTORES:

Katherine Lissette Jaramillo Gracia

Claudia Valeria Yerovi Villacrés

DIRECTOR:

Dr. Jaime Paúl Herrera González

Quito, 2017

DEDICATORIA

A Dios quien supo guiarme por el buen camino y darme las fuerzas para seguir adelante.

A mis padres y a mis hermanos, por su amor y apoyo incondicional. Sin ellos no sería nada.

A mi Pollito que aunque esperaba con ansias este momento, se que desde el cielo se siente orgulloso de mi.

Clau

DEDICATORIA

A Dios, mi padre celestial, Quien a lo largo de toda mi vida me ha permitido caminar de su mano, cuidando de mí en cada paso dado. Por su propósito en mi vida y por permitirme llegar hasta aquí el día de hoy.

A mi Padre, por ser un hombre ejemplar, por transmitirme su sabiduría y por inculcarme valores.

A mi Madre, por educarme con ternura y amor, por su constante apoyo incondicional.

A mis hermanos Julio, Melanie y Andrea, que depositaron su confianza en mí.

A mi Tía Narcisa, mi segunda madre quien siempre me guió con cariño.

Liss

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Paul Herrera nuestro director de tesis quien nos guió durante la realización de este trabajo y sobre todo por su amistad incondicional y el tiempo entregado para concluir con éxito nuestra carrera. A la Dra. Sol Calero quien nos abrió las puertas del servicio de cardiología contribuyendo con sus conocimientos. al Dr. Gonzalo Montero quien nos ayudo con la mejor predisposición y de manera desinteresada para concluir nuestra investigación, al Dr. Kevin Arroyo y al Dr. Marcelo Fierro quienes dedicaron su tiempo y fueron de gran aporte tanto emocional, como de conocimiento, investigación y ayuda en general para potenciar esta investigación . Y por último a nuestros amigos, por haber hecho que el arduo camino que hemos atravesado durante estos años fuera mas llevadero.

Índice

Introducción	18
Diabetes mellitus	22
Definición	22
Epidemiología.....	22
Factores de riesgo	24
Etiología.....	26
Clasificación	27
Fisiopatología.....	30
Diagnóstico	36
Tratamiento.....	39
Complicaciones.....	51
Prevención	110
Hipertensión arterial y diabetes.....	113
Definición	113
Epidemiología.....	113
MAPA.....	115
Tratamiento.....	124
Justificación.....	127
Problemas de investigación.....	128
Objetivos de investigación	128
Objetivos generales.....	128

Objetivos específicos	129
Hipótesis.....	129
Metodología	130
Operacionalización de variables	130
Criterios de inclusión y exclusión.....	134
Muestra	135
Tipo de estudio.....	136
Procedimiento de recolección de información.....	136
Plan de análisis de datos	136
Análisis univariial	138
Sexo	138
Edad	139
Diagnóstico de diabetes	139
Diagnóstico de hipertensión arterial	140
Pacientes diabéticos con diagnóstico concomitante de hipertensión.....	141
Estado de diabetes mellitus.....	142
Tratamiento farmacologico de diabetes	142
Complicaciones diabéticas.....	143
Analisis bivariial	144
Relación entre diabetes y patrón dipper.....	144
Relación entre sexo y diagnóstico de diabetes asociado a patrón Dipper	145
Relación entre edad y diagnóstico de diabetes asociado a patrón dipper	146

Relación entre el estado de la diabetes y patron dipper	146
Relación entre el tratamiento farmacológico de diabetes y patron dipper	147
Relación entre complicaciones diabéticas y patron dipper	148
Discusión	150
Conclusiones	153
Recomendaciones	154

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus	29
Cuadro 2. Criterios diagnósticos para diabetes ADA 2016.....	37
Cuadro 3. Equivalencias aproximadas entre la A1C y el promedio de glucemias medidas durante 24 horas	38
Cuadro 4. Recomendaciones al realizar ejercicio físico en pacientes para evitar aparición de hipoglucemias	40
Cuadro 5. Características de los antidiabéticos orales disponibles en latinoamérica	46
Cuadro 6. Posología de los antidiabéticos orales disponibles en latinoamérica.....	49
Cuadro 7. Características de los diferentes tipos de insulina aplicada por vía subcutánea	50
Cuadro 8. Resumen del tratamiento de la cetoacidosis diabética.....	57
Cuadro 9. Principales características de la cetoacidosis diabética y el estado hiperglucémico hiperosmolar	61
Cuadro 10. Escala Internacional de gravedad de la retinopatía diabética	66
Cuadro 11. Clasificación de las formas clínicas más comunes de la neuropatía diabética	69
Cuadro 12. Principales formas clínicas de la neuropatía autonómica	71
Cuadro 13. Procedimientos más utilizados en el examen médico para evaluar neuropatía periférica	73
Cuadro 14. Historia natural de la nefropatía diabética	79

Cuadro 15. Rango de la microalbuminuria que permiten identificar las diferentes etapas de la nefropatía diabética.....	81
Cuadro 16. Recomendaciones para el tratamiento de nefropatía diabética por etapas.....	83
Cuadro 17. Autocuidado del paciente con pie diabético	99
Cuadro 18. Principales signos y síntomas de los componentes que conducen al pie diabético	100
Cuadro 19. Clasificación de los grados de severidad del pie diabético de acuerdo con la escala de wagner	103
Cuadro 20. Recomendaciones para el tratamiento del pie diabético de acuerdo con la escala de wagner.....	104
Cuadro 21. Porcentaje de descenso nocturno con respecto a la media del periodo de actividad de la presión arterial.....	119
Cuadro 22. Características generales de los fármacos antihipertensivos recomendados en personas con DM	125
Cuadro 23. Operacionalización de variables	130
Cuadro 24. Criterios de inclusión	134
Cuadro 25. Criterios de exclusión	135

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de pacientes según sexo	138
Tabla 2. Distribución de pacientes según grupos etarios	139
Tabla 3. Distribución de pacientes según diagnóstico de diabetes	140
Tabla 4. Distribución de pacientes no diabéticos según diagnóstico de hipertensión.....	140
Tabla 5. Distribución de pacientes diabéticos con diagnóstico concomitante de hipertensión	141
Tabla 6. Distribución de pacientes diabéticos según el estado de su enfermedad	142
Tabla 7. Distribución de pacientes diabéticos según el tipo de tratamiento farmacológico recibido	142
Tabla 8. Distribución de pacientes diabéticos según la presencia y tipo de complicaciones.	143
Tabla 9. Relación entre Diabetes y Patrón Dipper	144
Tabla 10. Relación entre sexo y diagnóstico de diabetes asociado a patrón Dipper	145
Tabla 11. Relación entre grupos etarios y diagnóstico de diabetes asociado a patrón Dipper	146
Tabla 12. Comparación entre el estado de la diabetes y patrón Dipper	147
Tabla 13. Relación entre el tratamiento farmacológico de diabetes y patrón Dipper	147
Tabla 14. Relación entre complicaciones diabéticas y patrón Dipper	148
Tabla 15. Relación entre patrón Dipper y diagnóstico de diabetes concomitante con hipertensión arterial.	149

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1	41
Pilares para el tratamiento integral de diabetes mellitus tipo II.	41

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACE: Enzima convertidora de angiotensina

Akt: Proteína Cinasa B

ARA II: Antagonistas para el receptor de la angiotensina II

ARB: Bloqueadores del receptor de angiotensina

β OHB: 3 β - hidroxibutirato

CAD: Cetoacidosis Diabética

CTGF: Factor de crecimiento del tejido conectivo

DAG: Diacilglicerol

DM: Diabetes Mellitus

DOD: Daño de Órgano Diana

EC: Enfermedad coronaria

ECV: Evento cerebro vascular

ECG: Electrocardiograma

EVNI: Estudio arterial no invasivo

FR: Factor de riesgo

FRCV: Factores de riesgo cardiovasculares

HbA1C: Hemoglobina Glicosilada

HBB: Hipertensión de Bata Blanca

HNF: Factor de transcripción nuclear del hepatocito

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Insuficiencia Cardíaca

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IKK β : Inhibidor de Cinasa

IL-6: Interleucina 6

IPF: Factor promotor de insulina

IRS 1: Sustrato del Receptor de Insulina

IM: Intramuscular

IMC: Índice de masa corporal

IV: Intravenoso

JNK: Cinasa Terminal Jun-N

KG: Kilogramos

MAPA: Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial

MBP: Mean Blood Pressure. media de presión arterial

MCD: Miocardiopatía diabética

MEQ: Miliequivalentes

MODY: Diabetes de tipo adulto de comienzo en la juventud

NFk β : Factor Nuclear kappa Beta

NO: Óxido nítrico

NOS: Óxido nítrico sintetasa

PA: Presión arterial

PCR: Proteína C reactiva

PI3K: Fosfatidilinositol 3 Cinasa

PKC: Proteincinasa C

RCV: Riesgo cardiovascular

RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa

RDP: Retinopatía diabética proliferativa

RI: Resistencia a la insulina

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SC: Subcutáneo

SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico

TAC: Tomografía axial computada

TGF- β : Factor transformador del crecimiento beta

TNF α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa

TTOG: Test de Tolerancia Oral a la Glucosa

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

Resumen

Antecedentes. La diabetes representa un problema de salud tanto a nivel nacional como a nivel mundial, es una enfermedad crónica no transmisible que va en aumento. Esta enfermedad es multifactorial, se encuentra estrechamente asociada con el excesivo peso corporal e inactividad física, otros factores de riesgo asociados son alimentación no saludable, consumo de cigarrillo y abuso de sustancias alcohólicas. Además, la diabetes junto a la hipertensión arterial constituyen las principales causas de muerte en nuestro país.

El Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial (MAPA) es un método no invasivo que nos permite conocer los valores de presión arterial durante 24 horas. Se ha vuelto cada vez más útil ya que nos da un pronóstico más preciso de las posibles complicaciones y de la morbimortalidad como consecuencia de la enfermedad de base que posee el paciente. El MAPA valora varios parámetros, entre ellos los siguientes: Patrón Dipper, Dipper extremo, no Dipper y Dipper Reverso o Riser. Se ha visto que en los pacientes diabéticos existe una mayor prevalencia de ausencia de patrón dipper, por lo que se podría decir que la diabetes contribuye para que el paciente presente ausencia de dicho patrón.

El presente estudio tiene como objetivo establecer la relación que tiene el Patrón Dipper en los pacientes diabéticos tomando los datos de pacientes que se han realizado MAPA en el servicio de Medicina Interna y Cardiología en HSFQ durante el período comprendido entre Noviembre 2014 a Noviembre 2016 para posteriormente confirmar o descartar la hipótesis que sugiere que los pacientes diabéticos presentan con mayor frecuencia ausencia de Patrón Dipper en comparación con los pacientes no diabéticos.

Metodología. Se trata de un estudio comparativo, transversal, observacional, analítico. Se dividió al universo en paciente diabéticos y pacientes no diabéticos. Posteriormente se realizó cruce de variables con chi cuadrado para determinar la relación que existía entre el patrón Dipper y cada una de las variables.

Resultados. Se ha encontrado que la relación entre diabetes y ausencia de patrón DIPPEN es estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.001$, IC: 0.151-0.427, $\chi^2: 27,71$ y un OR: 0.25 encontrándose que los pacientes diabéticos tienen tendencia a la ausencia de patrón dipper.

Sin embargo con respecto al resto de variables no se encontró una relación estadísticamente significativa.

Conclusiones. El comportamiento del patrón Dipper fue diferente entre pacientes diabéticos y no diabéticos, siendo más frecuente la ausencia del patrón en los pacientes diabéticos. Por otro lado dentro del grupo de los pacientes diabéticos no se encontró una diferencia estadísticamente significativa de dicho patrón con relación al resto de variables.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2, Monitoreo ambulatorio de presión arterial, Patrón Dipper.

Abstract

Background. The diabetes represents a major local and worldwide health problem; it is a chronic non-transferable disease that is increasing. This disease is multifactorial, it is closely associated with overweight and physical inactivity, and other risk factors such as unhealthy food, smoking and alcohol abuse. Moreover, the diabetes and hypertension are main death reasons in our country.

Ambulatory blood pressure (ABP) is a non-invasive method that allows us to know the values of arterial pressure during 24 hours. This method has become every time more useful, since it gives more accurate prognosis about possible complications and morbidity and mortality as consequence of the main disease of the patient. The ABP values several parameters such as: dipper pattern, reverse dipper, non-dipper and extreme dipper or riser. It has been seen that in patients with diabetes there is a major prevalence of lack of dipper pattern, which can be said that diabetes contributes for the patient to present lack of that pattern.

This study have the objective of establish the relationship between dipper pattern in diabetics patients analyzing the data obtained of patients that have been realized ABP in the service of Internal Medicine and Cardiology of HSFQ, in the period between November 2014 to November 2016 to confirm later or discard the hypothesis which suggests that diabetic patients are more likely to have no dipper pattern compared to non-diabetic patients.

Methodology. This is a comparative, transversal, observational and analytical study. The universe was divided in diabetic and no diabetic patients. Posteriorly we performed the crossing of variables with chi square in order to establish the existing relation among the dipper pattern and each variable.

Results. It has been found that the relation between diabetes and the lack of dipper pattern is statistically significant with a value of $p < 0.001$, IC: 0.151-0.427, $\chi^2: 27,71$ and a OR: 0.25, finding that diabetic patients have a tendency of lack of dipper pattern. However, in the rest of variables there wasn't found a statistically significant relation.

Conclusions. The behavior of the dipper pattern was different in diabetic and no diabetic patients, being more frequent the lack of the pattern in diabetic patients. On the other hand,

inside the group of the diabetic patients there wasn't found a difference statistically significant in such pattern with relation to the rest of variables.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, Ambulatory blood pressure, dipper pattern.

Capítulo 1

Introducción

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica no transmisible que si bien tiene una predisposición genética, también tiene una gran influencia de factores ambientales, dentro de los cuales encontramos la obesidad, provocada por una dieta inapropiada y falta de actividad física, la cual figura como una de las principales causas de esta enfermedad. (Ramírez, 2009), (OMS, 2016)

Es una de las patologías que más problemas causa en el ámbito de la salud, tanto a nivel de Latinoamérica como a nivel mundial, siendo considerada como una de las patologías que más morbilidad y mortalidad provocan al tener una prevalencia mundial de 8.5%. (Núñez, 2013) (OMS O. , 2014)

La situación es alarmante, debido al difícil control de esta afección, tanto así que se estima que para el año 2030 no solo se verá un aumento en el número de casos sino que se triplicarán causando un mayor número de muertes e incapacidades debido a la enfermedad. (Núñez, 2013) (OMS O. , 2014)

En nuestro país se considera como una de las principales causas de muerte prematura y discapacidad y todo esto se debe a cuatro factores de riesgo principales, los mismos que son totalmente modificables: dieta, falta de actividad física, tabaco y alcohol, esto ha hecho que ahora la DM no sea solamente una enfermedad de personas mayores sino una enfermedad de cualquier grupo etario llegando a considerarse como una epidemia. (Acosta, 2011)

Cada día la diabetes está afectando a nuestra población con tasas que incrementan a pasos agigantados. La prevalencia de Diabetes en la población que comprende las edades de 10 a 59

años de edad es de 1.7% según la encuesta ENSANUT, la misma que incrementa a partir de los 30 años. (OPS/ ENSANUT).

En 2011 murieron 4.456 personas a causa de diabetes mellitus, según el INEC, la tasa de mortalidad se incrementó en 9 puntos en el periodo de cinco años, y debido a enfermedades hipertensivas hubo 4.381 muertes en el mismo año. (INEC 2011).

Debido a que estamos hablando de un problema de salud que es completamente prevenible, tanto con la promoción como prevención de salud, actualmente existen programas específicos para el control de aquellas enfermedades crónicas no transmisibles, los cuales se basan en un diagnóstico oportuno, para que de esta manera los pacientes puedan acceder a un tratamiento adecuado mediante el uso de normas y protocolos. (Núñez, 2013)

El Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial (MAPA) es un método no invasivo, automatizado que nos ayuda a conocer los valores de la Presión Arterial (PA) en un período de 24 horas, es decir nos permite conocer las variaciones circadianas de la PA. (Hermida, 2015) (Tiago G. Teixeiraa, 2013) (Angeli, 2014)

Normalmente la PA aumenta mientras las personas se encuentran despiertas realizando algún tipo de actividad ya sea física o mental y, por el contrario, disminuye cuando se encuentra en reposo o durante el sueño. La función del MAPA es medir la PA aproximadamente cada 15 a 30 minutos, tanto en el día como en la noche, para de esta manera obtener un conocimiento de cómo varía la PA durante las actividades que se realizan todo el día y toda la noche. (Angeli, 2014)

El valor de la PA medido durante el MAPA se ha convertido en el mejor predictor de enfermedad cardiovascular y daño de órgano diana. Se ha vuelto cada vez más útil ya que nos da un pronóstico más preciso de las posibles complicaciones y de la morbilidad y mortalidad como

consecuencia de la enfermedad de base que posee el paciente. (Kazuo Eguchi, 2014) (GROSSMAN, 2013) (Hermida, 2015). (Meritxell Ibernou, 2011) (Lu Sun, 2016).

Sin embargo, debido a la diferencia de costos, la medición clínica es la que más se usa actualmente. La medición clínica de la presión arterial tomada como medida aislada es una variable la cual no siempre representa un valor real de presión arterial, es por ello que el MAPA es una herramienta que nos brinda una amplia reproducibilidad, ofrece información para la evaluación diurna, nocturna, patrón diurno-nocturno, variabilidad de presión arterial en diversas situaciones, así como hipertensión de bata blanca e hipertensión enmascarada. (Hermida, 2015). (GROSSMAN, 2013) (Sante D. Pierdomenico, 2010)

El MAPA valora varios parámetros, entre ellos los siguientes: Patrón Dipper, Dipper extremo, no Dipper y Dipper Reverso o Risser. Normalmente la presión arterial durante la noche debe disminuir de 10 a 20 %, esta disminución se conoce como Patrón Dipper. Si la PA disminuye menos del 10% se conoce como Patrón no Dipper. Por el contrario, si la PA desciende más del 20% se conoce como Patrón Dipper Extremo. Y por último si la PA se eleva en vez de disminuir se conoce como Patrón Dipper Reverso o Risser (M. Doménech Feria-Carota, 2011).

El patrón que se ha relacionado con una mayor mortalidad es el dipper reverso, por ser el que más riesgo de presentar un evento cardiovascular posee. Así como el patrón dipper reverso es el que tiene mayor riesgo cardiovascular, el patrón dipper es el que menos riesgo de mortalidad cardiovascular representa. (Bae Keun Kim, 2013) (Saturnino Suárez Ortega, 2016).

Se ha visto que en los pacientes diabéticos existe una mayor prevalencia de ausencia de patrón dipper y dipper reverso, en sí se podría decir que la enfermedad contribuye para que el paciente adquiera dichos patrones. La diabetes mellitus tipo 2 está frecuentemente asociada con hipertensión (40 – 60 %), la cual incrementa el riesgo cardiovascular, en varios estudios se ha

enfaticado la necesidad de un control estricto de presión arterial con el fin de mejorar los resultados cardiovasculares. (Lu Sun, 2016) (Hermidaa, 2015) (Tiago G. Teixeiraa, 2013) (GROSSMAN, 2013) (Hiroko Mori, 2016).

Es por eso que se cree necesaria la realización del MAPA en estos pacientes. Sin embargo, se ha comprobado que el descenso o el aumento de la presión arterial es mucho más específico que la presencia del patrón dipper o no dipper para predecir el posible riesgo cardiovascular. (Sante D. Pierdomenico, 2010) (Tiago G. Teixeiraa, 2013). (M. Doménech Feria-Carota, 2011)

La medida de presión arterial nocturna en condiciones de descanso representa el valor mínimo que el paciente necesita para una adecuada perfusión de sus órganos. El mantener presiones arteriales nocturnas elevadas tiene un impacto negativo sobre el sistema vascular y el corazón, causando sobrecarga a nivel del sistema cardiovascular. (Rendon, 2008).

Es importante tener en cuenta que cuando hablamos de medición de la PA durante la noche nos referimos al registro de 12 de la noche a 6 de la mañana, esto es debido a que cada persona tiene sus hábitos y es por eso que se ha tomado el mismo tiempo de referencia para todos los pacientes. (A.M. Birkenhäger, 2007).

Por todo lo anterior mencionado y ya que la mejor estrategia para disminuir el progreso y complicaciones de la enfermedad es mantener una adecuada alimentación basada en una buena cantidad y calidad y el ejercicio para así poder disminuir de peso, medidas que son muy factibles de poner en práctica se ha decidido realizar este tema para nuestro trabajo de titulación con el objetivo de ayudar a nuestros pacientes a tener un mejor pronóstico y una mejor calidad de vida. (Tiago G. Teixeiraa, 2013) (A. J. Green, 2007).

CAPÍTULO 2: REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

Diabetes mellitus

Definición

Se define como una de las patologías de múltiples etiologías, de tipo endócrino que se encuentra englobada en los trastornos causados por la presencia de hiperglucemia crónica. Causada tanto por factores hereditarios no modificables como por factores ambientales modificables. (Longo et al., 2012) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010).

Epidemiología

La DM se ha convertido en un grave problema de salud tanto a nivel mundial como a nivel nacional ya que se encuentra dentro de las principales enfermedades no transmisibles que más afectan en la actualidad junto con las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y enfermedades respiratorias crónicas. (International Diabetes Federation, 2011)

En el año 2015 a nivel mundial se registraron 415 millones de personas con edades comprendidas entre 20 y 79 años con diagnóstico de DM, sin tomar en cuenta el gran número de personas que hasta hoy en día no han sido diagnosticados y aproximadamente 318 millones de personas que presentaron algún tipo de intolerancia a la glucosa los cuales tienen un mayor

riesgo de presentar DM en un futuro. (Zavala U. & Florenzano U., 2015) (Ministerio de Salud Pública, 2017).

Aproximadamente el 80% de los pacientes con diabetes se encuentran en países que poseen ingresos bajos o medios (OMS, 2016). En el año 2040 se pronostica que alrededor de 642 millones de personas ya contarán con el diagnóstico de DM.(Ministerio de Salud Pública, 2017).

Es un gran problema económico debido a todo el dinero que se utiliza para tratar la enfermedad y sus complicaciones, además es una patología que produce una elevada morbilidad incapacitando a las personas y por lo tanto disminuyendo la producción de trabajo por parte de los mismos. En el año 2011 se utilizó un 11% del gasto total de salud equivalente a 465 billones de dólares y se estima que para el 2030 serán 595 billones. (International Diabetes Federation, 2011)

Por otro lado la prevalencia de esta enfermedad en nuestro país es del 8,5% en pacientes de 20 a 79 años. En el año 2013 fue la segunda causa de muerte en nuestro país con una tasa de 28,3 por cada 100.000 habitantes. (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2012) (Organización Panamericana de la Salud, 2012) Se calcula que nuestro país gastó en salud aproximadamente 476 dólares por cada persona diagnosticada de diabetes en el año 2013. (International Diabetes Federation, 2011)

Se sabe que la DM aparece por lo general en personas mayores debido a una sumatoria entre los factores de riesgo modificables y los no modificables. Sin embargo, en la actualidad esta enfermedad está apareciendo cada vez más en personas jóvenes debido a la mala alimentación, la cultura, el estrés, entre otros. (Ministerio de Salud Pública, 2017)

Factores de riesgo

Factores de riesgo modificables

El principal factor de riesgo es la obesidad con su indicador el IMC. Se ha visto que tanto en hombres como en mujeres que poseen DM también poseen un IMC elevado. Sobretodo se ha visto un relación con la obesidad central que se puede medir mediante el índice cintura- cadera. (Vasco, 2008)(AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010)

Asociada a la obesidad se encuentra la falta de actividad física que por ende se relaciona con una mayor prevalencia de DM, teniendo una relación inversamente proporcional con el número de horas de ejercicios, es decir, mientras más horas de ejercicio menor prevalencia de DM. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010)

En cuanto a la dieta, la cual también es un factor de riesgo importante, se ha encontrado una fuerte asociación con DM en las personas que consumen los siguientes alimentos: ácidos grasos trans, azúcares, carne roja, carne procesada, productos lácteos grasos. Por el contrario, la prevalencia de DM fue menor en aquellas personas que por lo general consumen: frutas, verduras, productos lácteos bajos en grasa, frutos secos, café, té verde, alcohol (en moderada cantidad), pescado y aves. (Vasco, 2008) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010) (Kastorini CM, 2009).

El tabaco es un fuerte factor de riesgo; se ha vinculado que mientras mayor sea el número de tabacos al día, mayor es el riesgo de DM. (Vasco, 2008). Hablando de fármacos hay varios de ellos que aumentan el riesgo de DM: antipsicóticos típicos, la combinación de diuréticos tiazídicos y betabloqueantes, anticonceptivos orales, glucocorticoides, ciclosporina, ácido

nicotínico, antirretrovirales, inhibidores de la proteasa, hormonas agonistas de las gonadotropinas, clonidina y pentamidina. (Vasco, 2008)

Factores de riesgo no modificables

La edad se relaciona directamente con la prevalencia de esta enfermedad, es decir, mientras mayor sea una persona mayor es el riesgo de presentar esta patología. Se puede encontrar la mayor prevalencia en varones entre 30 a 69 años y en mujeres mayores a 70 años esto es debido a la acción de los estrógenos en las mujeres ya que actúan como un factor protector. (Vasco, 2008)

En lo que se refiere a la etnia no se cuenta con mucha información, solo se sabe que la población caucásica tiene mucho menos riesgo que las demás. (Vasco, 2008)

El mayor factor de riesgo modificable es la genética ya que se ha visto que hijos de padres o madres diabéticas tienen un mayor riesgo y si ambos padres son diabéticos dicho riesgo aumenta considerablemente. El gen que se ha vinculado con esta patología es una variante del gen 2 TCF7L2. (Vasco, 2008) (Kastorini CM, 2009).

Otro factor de riesgo es la diabetes gestacional, presentando un mayor riesgo en los 5 primeros años después del nacimiento del niño y disminuyendo a partir de los 10 años. (Vasco, 2008)

El peso al nacimiento también es un factor que influye en la aparición de DM en la vida adulta, debido a la falta de estudios no se conoce la relación que tiene el bajo peso al nacimiento con la DM, por el contrario lo que sí está claro es que existe una gran relación con el alto peso al

nacimiento y dicha enfermedad. Hablamos de alto peso de aquellos bebés quienes hayan pesado más de 4 kg en su nacimiento. (Vasco, 2008)

No se sabe si es que podría existir algún tipo de vínculo de la DM con la lactancia. Sin embargo, algunos estudios refieren que existe una ligera relación a partir de los 11 meses de lactancia mostrando así un resultado beneficioso. (Vasco, 2008)

Las mujeres que presentan Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) tienen mayor riesgo que las mujeres que no lo presentan, independientemente de la edad. (Vasco, 2008)

En la insuficiencia cardíaca se ha visto que las personas que poseen una IC en estadios avanzados si presentan un mayor riesgo para DM. Por el contrario, no se ha encontrado ninguna relación con la IC en estadios no avanzados. Se entiende por estadios avanzados aquellas IC a partir de la clasificación NYHA III. (Vasco, 2008)

Etiología

Puede ser provocado por tres alteraciones principales: un aumento en la producción de glucosa, un déficit en el consumo de la misma y una baja producción de insulina. Como consecuencia provoca alteraciones en varios órganos del cuerpo humano causando complicaciones agudas y crónicas de distinto tipo de gravedad. Es por eso que esta enfermedad es considerada una de las principales cuando hablamos de morbilidad y mortalidad causando un gran número de muertes prematuras y discapacidad. (Longo et al., 2012) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010).

Clasificación

De acuerdo al proceso de base que es la hiperglucemia existen tres tipos principales de diabetes:

Diabetes tipo 1 más conocida como diabetes insulino dependiente, esta se manifiesta cuando el hígado no produce insulina o si la produce es de una forma no eficiente, esta se caracteriza por presentarse en personas jóvenes siendo más propensos a la cetosis y es necesaria la administración diaria de insulina. Dentro de esta existen dos subtipos: la DM tipo 1A ocurre cuando existe una destrucción autoinmunitaria de las células Beta del páncreas, como consecuencia existe una deficiencia de insulina. La DM tipo 1B sucede cuando cuando hay una falta de inmunomarcadores por consiguiente ocurre un proceso autoinmunitario destructivo de las células Beta. Sin embargo, el mecanismo específico no está totalmente claro. (OMS, 2016) (Longo et al., 2012) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010)

Diabetes tipo 2 o no insulino dependiente se manifiesta cuando el páncreas si produce la insulina pero no es utilizada adecuadamente ya sea por alguna alteración en la secreción de la misma, resistencia a la insulina o aumento en la producción de glucosa, esto puede ser debido a mecanismos genéticos o metabólicos relacionados con la secreción o acción de la insulina. Esta se caracteriza por la aparición en la vida adulta y se produce principalmente por factores de riesgo modificables (obesidad, falta de actividad física, etc). En sí las dos presentan la misma sintomatología pero en la diabetes tipo 1 dicha sintomatología es mucho más intensa que en la diabetes tipo 2, por el contrario en la tipo 2 se diagnostica más tardíamente debido a la menor intensidad de la sintomatología y la presencia tardía de complicaciones. (OMS, 2016) (Longo et al., 2012) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010)

Diabetes gestacional o gravídica aparece cuando durante el embarazo la glucosa excede los valores normales pero sin embargo estos niveles no son lo suficientemente altos para diagnosticar de una diabetes. De manera que existen ciertas alteraciones metabólicas que conllevan a una resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa. Esto ocurre en alrededor del 4% de embarazos y, por lo general, la mayoría se recupera después del parto a pesar de que tendrán un mayor riesgo de presentar DM en etapas posteriores de la vida, sobretodo a los cinco años después del parto y disminuyendo pasado los diez años. (OMS, 2016) (Longo et al., 2012) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010)

Otros tipos de DM son aquellos causados por algún defecto específico ya sea alguna alteración genética o metabólica en la acción o secreción de insulina. También existen muchas otras condiciones que causan alguna alteración en la tolerancia de la glucosa como una destrucción de los islotes del páncreas (> 80 %), hormonas antagonistas de la insulina, endocrinopatías, entre otros. La diabetes de tipo adulto de comienzo en la juventud (MODY) se refiere a un subtipo de diabetes en el que la hiperglucemia empieza de manera temprana acompañada de alteraciones en la secreción de insulina. Es de tipo autosómico dominante con una mutación en los receptores de insulina que altera así la vía normal de señalización y, como consecuencia, produce una resistencia grave a la insulina. (Longo et al., 2012) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010)

Cuadro 1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

Clasificación Etiológica de la Diabetes Mellitus	
I.	Diabetes de tipo 1 (destrucción de las células beta, que habitualmente provoca déficit absoluto de insulina)
A.	Inmunitaria
B.	Idiopática
I.	Diabetes de tipo 2 (varía entre resistencia a la insulina predominante con déficit relativo de insulina y defecto secretor de insulina predominante con resistencia a la insulina)
II.	Diabetes gestacional o gravídica
III.	Otros tipos específicos de diabetes
A.	Defectos genéticos de la función de las células beta caracterizados por mutaciones en:
1.	Factor de transcripción nuclear del hepatocito (HNF) 4 α (MODY 1)
2.	Glucocinasa (MODY 2)
3.	HNF- 1 α (MODY 3)
4.	Factor promotor de insulina (IPF) 1 (MODY 4)
5.	HNF- 1 β (MODY 5)
6.	Neuro D1 (MODY 6)
7.	DNA mitocondrial
8.	Conversión de proinsulina o insulina
A.	Defectos genéticos en la acción de la insulina
1.	Resistencia a la insulina de tipo A
2.	Leprecaunismo
3.	Síndrome de Rabson- Mendenhall
4.	Síndromes de lipodistrofia
A.	Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa
B.	Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma
C.	Inducida por fármacos o agentes químicos: Vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazóxido, agonistas adrenérgicos beta, tiazidas, fenitoína, interferón alfa, inhibidores de proteasa, clozapina, antiadrenérgicos beta
D.	Infecciones: rubéola congénita, citomegalovirus, virus coxsackie
E.	Formas infrecuentes de diabetes inmunitaria: síndrome del “hombre rígido”, anticuerpos contra el receptor de insulina
F.	Otros síndromes genéticos que ha veces se asocia a diabetes:
	Síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner,
	síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome

de Laurence- Moon-Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-

Willi

Fuente: (Longo et al., 2012) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010)

Fisiopatología

Para hablar de la fisiopatología de la DM es necesario dividirla en tres partes: resistencia periférica a la insulina, secreción insuficiente de insulina y una producción de glucosa excesiva, (Longo et al., 2012)

Resistencia a insulina: este suceso resulta de la falta de eficacia de la insulina para actuar en los tejidos periféricos, principalmente en hígado y músculo, es decir, que la insulina no tiene ninguna alteración en su secreción sino en su acción. (Longo et al., 2012)

Para poder entender este suceso es necesario conocer lo que ocurre normalmente con la insulina cuando no hay ninguna patología. Durante el periodo postprandial la glucosa aumenta y se promueve la secreción de insulina por parte de las células Beta, la insulina lo que hace es

aumentar el transporte de glucosa y permite la entrada de glucosa y por ende la síntesis de glucógeno, en el hígado promueve la síntesis de glucógeno, reduce la gluconeogénesis y aumenta la lipogénesis y en el tejido adiposo suprime la lipólisis y promueve la lipogénesis esto es después de una comida. Durante el ayuno hay una disminución de la secreción de insulina, hay un incremento de gluconeogénesis hepática y glucogenólisis y hay una producción hepática de lípidos, como consecuencia la lipólisis en el tejido adiposo aumenta. (Chen, Chen, Wang, & Liang, 2015)

Cuando tenemos un aumento de insulina ocurre la vía de señalización normal, la unión de la insulina con su receptor desencadena la autofosforilación en particular la fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRS1). Cuando este sustrato se fosforila este se une a la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K) activandola y así se cataliza la formación de un mensajero secundario que se llama PIP3 activando la proteína cinasa dependiente de PIP₃(PDK) y este, a su vez, activa a la proteína cinasa B (Akt) la cual inactiva el AS160. La finalidad de todas estas vías de señalización es conseguir una reorganización del citoesqueleto permitiendo la translocación de GLUT 4 a la membrana celular facilitando así la entrada de glucosa al interior de la célula, en otras palabras, permite el transporte de glucosa. (Chen et al., 2015) (Ocampo, 2014)

La resistencia a la insulina se define como una respuesta inadecuada por tejidos que son sensibles a la insulina cuando son expuestos a la misma. En el músculo esquelético, cuando hay una resistencia a la insulina, disminuye la síntesis y transporte de glucógeno muscular. En el hígado ya no existe la supresión de glucosa -que era mediada por la insulina- lo cual permite más gluconeogénesis y más síntesis de ácidos grasos. En el tejido adiposo hay una disminución en el

transporte de glucosa e inhibición alterada de lipólisis. Finalmente, todo ello provoca hiperglucemia relativa y elevación de ácidos grasos. (Chen et al., 2015)

Los mecanismos involucrados en la resistencia a la insulina se producen a tres niveles:

- Pre-receptor: disminución del acceso de la insulina al músculo secundario a un exceso de los ácidos grasos libres
- Receptor: hay una regulación de la baja de receptor de insulina secundario al estado de hiperinsulinemia
- Post- receptor: inhibición de vías intracelulares.

En la obesidad hay elevación de ácidos grasos pero no solo en el ayuno sino también en el estado postprandial, es decir durante todo el tiempo. La contribución de las diferentes regiones del cuerpo a la elevación de ácidos grasos es diferente. Experimentos muestran que el tejido adiposo visceral es la principal fuente de estos ácidos grasos (20 a 50%) y sabemos también que el tejido adiposo de la parte interior del cuerpo solo contribuye una pequeña cantidad a estos ácidos grasos; pero además en el tejido adiposo hay síntesis de adipocinas y entre ellos: TNF α , IL-6, leptina, adiponectina entre otros. Las adipocinas provocan un estado proinflamatorio que encontramos en la obesidad, como se encuentran aumentadas van a estimular la síntesis de glucógeno y va a influenciar en el uptake de la glucosa. (Chen et al., 2015)

Como conclusión tenemos que los mecanismos que se encuentran involucrados en la resistencia a la insulina son los siguientes:

- Inflamación metabólica y lipotoxicidad
- Disfunción mitocondrial
- Estrés reticuloendotelial
- Estrés oxidativo (ROS)

- Hiperinsulinemia
- Envejecimiento
- Genética

El principal mecanismo que está involucrado en la resistencia a la insulina es la inflamación metabólica y lipotoxicidad ya que en la obesidad la señalización de insulina está alterada a nivel de IRS 1, provocando que la señalización no se vaya por la vía normal, lo que ocurre es que hay una activación de la sintasa óxido nítrico y de la disfunción endotelial quienes envían la señalización por la vía de MAP cinasa y esta vía permanece sensible a la insulina mientras la vía normal no y por eso toda la señalización va más por ese lado estimulando inflamación y aterosclerosis. Si hay este defecto ya no hay translocación de GLUT 4 a la membrana entonces no hay entrada de glucosa a la célula (Chen et al., 2015)

Hablando de inflamación metabólica cuando se exponen los adipocitos al FNT α se altera la señalización de la insulina produciendo resistencia a la misma. La presencia de obesidad puede activar varias vías de inflamación y uno de las más importantes involucra al inhibidor de cinasa (IKK β) unido con un factor nuclear kappa Beta (NFk β). (Chen et al., 2015)

El NFk β tiene un papel muy importante en la regulación de la inflamación, durante su inactividad el NFk β se encuentra en el citoplasma de la célula y está unido al IKK β . Esta unión IKK β /NFk β enmascara su secuencia de localización nuclear y por eso permanece en el citoplasma. Sin embargo, cuando las células son estimuladas por citocinas u otro estímulos, el complejo enzimático se activa y el IKK β se fosforila al IKB α y esta fosforilación induce la degradación de esta molécula y permite que el NFk β ya puede traslocar al interior del núcleo

donde inicia la expresión de genes que provocan la producción de citocinas inflamatorias. Esta es una de las vías de inflamación más importantes, estimulada directamente por citocinas.

Esta vía no solo se activa por inflamación sino por otros factores como hipoxia, estrés del retículo endotelial, diacilglicerol (DAG) y ceramida. (Chen et al., 2015)

La otra vía de señalización importante involucra la cinasa terminal Jun -N (JNK). Esta cinasa está involucrada en vías de estrés; cuando esta cinasa está activada se fosforila el IRS1 inhibiendo así esta molécula, con lo cual otra vez la vía de señalización de insulina está siendo interferida. Su activación permite también la respuesta de proteínas desacopladoras causando también resistencia a la insulina. Cuando tenemos una delección de JNK, tanto en el músculo como en el tejido adiposo, hay una mejoría en la resistencia a la insulina causada por obesidad. Si causamos una delección de JNK en el tejido adiposo hay una disminución de expresión de IL-6. En el músculo si hacemos dicha delección hay un aumento en la captación de glucosa y señalización de insulina. (Chen et al., 2015)

Sin embargo, en el único lugar que es diferente es en el hígado ya que si hacemos la delección aumentamos la esteatosis hepática. En conclusión, cuando no tenemos la JNK elevada hay una mejoría global de la resistencia a la insulina en todo el cuerpo. (Chen et al., 2015)

Secreción inadecuada de insulina: para poder entender esta alteración en la secreción de insulina es importante conocer cómo es su síntesis y su secreción. La insulina es producida por las células beta de los islotes del páncreas, primero se secreta la preproinsulina que cuenta con 86 aminoácidos, tras la eliminación del péptido amino terminal formándose la proinsulina que tiene la capacidad de unirse al receptor de insulina, posteriormente la proinsulina sufre una división formándose el péptido C con 31 aminoácidos, una cadena A con 21 aminoácidos una cadena B con 30 aminoácidos todos ellos unidos mediante puentes disulfuro. (Longo et al., 2012)

La insulina madura y el péptido C se almacenan y se segregan juntos desde los gránulos secretores ubicados en las células beta. El péptido C al ser menos sensible que la insulina a la degradación hepática es un mejor marcador tanto para la medición de la secreción de la insulina como para diferenciar si la insulina es de tipo endógeno o exógeno. (Longo et al., 2012)

La secreción de insulina es controlada por un regulador principal que es la glucosa y otros secundarios como aminoácidos, cetonas, péptidos gastrointestinales, neurotransmisores entre otros. Con niveles de glucosa a partir de 70 mg/dl ya existe una estimulación, la glucosa es transportada mediante un transportador específico de glucosa GLUT 2 hacia el interior de la célula beta donde sufre una fosforilación por la glucocinasa y mediante el proceso de glucólisis se forma la glucosa 6 fosfato posteriormente trifosfato de adenosina el cual inhibe la actividad de canales dependientes de potasio sensibles al ATP que tiene dos componentes: receptor de hipoglicemiantes orales y proteínas propias del canal, al inhibirse la actividad de estos canales se produce una despolarización de la membrana de células beta abriendo los canales de calcio dependientes de voltaje con la consiguiente entrada de calcio a la célula estimulando la secreción de insulina. (Longo et al., 2012)

Esta secreción de insulina se produce mediante descargas de forma pulsátil en poca cantidad cada 10 minutos y moderada cantidad cada 80 a 150 minutos. La comida y otros estímulos provocan una descarga más grande aproximadamente 5 veces más de lo normal con 2 a 3 horas de duración antes de que regrese a los valores normales. (Longo et al., 2012)

Se ha comprobado que existe una gran relación entre la secreción inadecuada y la resistencia a la insulina, aunque no está tan claro el mecanismo específico por el cual ocurre esta alteración en la secreción pero se cree que al igual que la resistencia a la insulina tiene un cierto componente genético que hace que ocurra un fracaso en las células beta. (Longo et al., 2012)

Para mantener la tolerancia normal a la glucosa aumenta la secreción de insulina siendo una alteración leve ya que el único regulador que está involucrado es la glucosa, posteriormente esta alteración avanza y se convierte en una alteración grave en la cual ya están involucrados los demás reguladores y ya es una alteración que se nota. Debido a la presencia de altos niveles de glucosa se produce una tirotoxicosis que sumado a la lipotoxicosis provocada por el aumento de ácidos grasos libres causan un gran daño en las células beta. (Longo et al., 2012)

Aumento de la producción de glucosa por parte del Hígado: esto ocurre cuando el hígado presenta una resistencia a la insulina provocando así hiperinsulinemia y como consecuencia no se puede detener la gluconeogénesis. Se produce una hiperglucemia durante el ayuno y en el periodo postprandial disminuye el almacenamiento de glucosa en el hígado. Este proceso ocurre en una fase temprana sin embargo esto se produce después de la secreción insuficiente de insulina y la resistencia a la misma. (Longo et al., 2012)

Diagnóstico

Previo a la definición de criterios es importante tomar en cuenta los aspectos técnicos, los mismos que nos ayudarán a tener una mejor comprensión, la glucemia basal se define como los niveles de glucosa en sangre, la misma que para una valoración adecuada requiere un ayuno de 8-12 horas, es decir el ayuno nocturno. Es importante el conocimiento de los procedimientos realizados, el lugar de procedencia de la toma de la muestra y los rangos de cada método empleado. Es importante tomar en cuenta que el diagnóstico en muchas ocasiones será basado solamente en la analítica, por tanto, que no deben ser omitidos ninguno de los datos antes mencionados. (ROZMAN, 2012)

La determinación de glucosa mediante sangre capilar se puede medir de manera aproximada mediante la utilización de tiras reactivas. Funcionan por impregnación de glucosa-oxidasa y posterior lectura mediante reflectómetros o equipos de química seca.

La prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO) se realiza mediante administración de carga oral de glucosa y, posteriormente, se realizan extracciones sanguíneas secuenciales para determinar los valores de glucosa en las mismas. Esta es una prueba utilizada solamente para diagnóstico. (ROZMAN, 2012)

Para el diagnóstico de diabetes mellitus nos hemos enfocado en los criterios ADA 2016. El diagnóstico de diabetes se establece en base a los niveles de glucosa plasmática o una prueba de glucosa en plasma 2 horas posteriores a la toma de 75 gramos de glucosa por vía oral, o mediante prueba de hemoglobina glicosilada. Los criterios para diagnóstico de la misma están detallados en la tabla mostrada a continuación:

Cuadro 2. Criterios diagnósticos para diabetes ADA 2016

Criterios diagnósticos para diabetes ADA 2016

Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas).

ó

Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba debe ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa anhidra

disuelta en agua.

ó

Hemoglobina glicosilada (A1C) \geq 6.5%. Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares A1C del DCCT.

ó

Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar \geq 200 mg/dL.

Fuente: (Cefalu, 2016)

Definimos como síntomas clásicos de hiperglucemia a poliuria, polidipsia y pérdida de peso sin motivo aparente.

Cuadro 3. Equivalencias aproximadas entre la A1C y el promedio de glucemias medidas durante 24 horas

Promedio glucemias (mg/dl)	A1c (%)
345	12

310	11
275	10
240	9
205	8
170	7
135	6

Fuente: (Pan American Health Organization, 2010)

Tratamiento

La importancia del tratamiento radica en la corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, llevar a valores normales la glucemia, restaurar el equilibrio ácido base, tratar la causa y prevenir recidivas mediante estrategias eficaces y educativas. (ROZMAN, 2012) El pilar del mismo se basa en modificar estilos de vida tales como dieta y ejercicio, además de uso de insulina y otras terapias no insulínicas. (Ortega, Murillo, & Rodríguez, 2017)

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico de la DM consiste en modificaciones del estilo de vida, principalmente realización de ejercicio físico y cambios en la dieta, la misma que actualmente no es diferente a la dieta recomendada para la población general, sin embargo, la única diferencia de la misma radica en la limitación de ingesta de azúcares refinados, ya que tienen una absorción

rápida, además al padecer obesidad concomitantemente es importante la administración de una dieta hipocalórica (1500 kcal/día). Dependiendo de las características individuales, el aporte calórico debe ser personalizado. (Ortega, Murillo, & Rodríguez, 2017)

La recomendación de realización de ejercicio físico está dada ya que esporádicamente puede favorecer un adecuado control de glucemia, hay ciertas recomendaciones a tomar en cuenta las cuales mencionaremos en la tabla a continuación:

Cuadro 4. Recomendaciones al realizar ejercicio físico en pacientes para evitar aparición de hipoglucemias

Recomendaciones al realizar ejercicio físico en pacientes para evitar aparición de hipoglucemias

El momento idóneo para realizar ejercicio es en el período postprandial tardío, el cual no debe coincidir con el pico de acción máxima del hipoglucemiante.

Al realizar ejercicio prolongado o intenso durante su práctica deben consumirse hidratos de carbono

Es importante tomar en cuenta que las dosis tanto de insulina como de Antidiabéticos Orales no deben disminuirse previa ni posteriormente a la realización de ejercicio

Es probable presentar hipoglicemias en un periodo comprendido entre las 8-10 horas posteriores a la realización de ejercicio físico, por ende es importante la suplementación dietética.

Fuente: (Ortega, Murillo, & Rodríguez, 2017)

Tratamiento farmacológico

En la diabetes tipo II es importante, a más del control glucémico, la pronta detección de complicaciones, así como el tratamiento a cada una de ellas, a más de esto se debe tener un

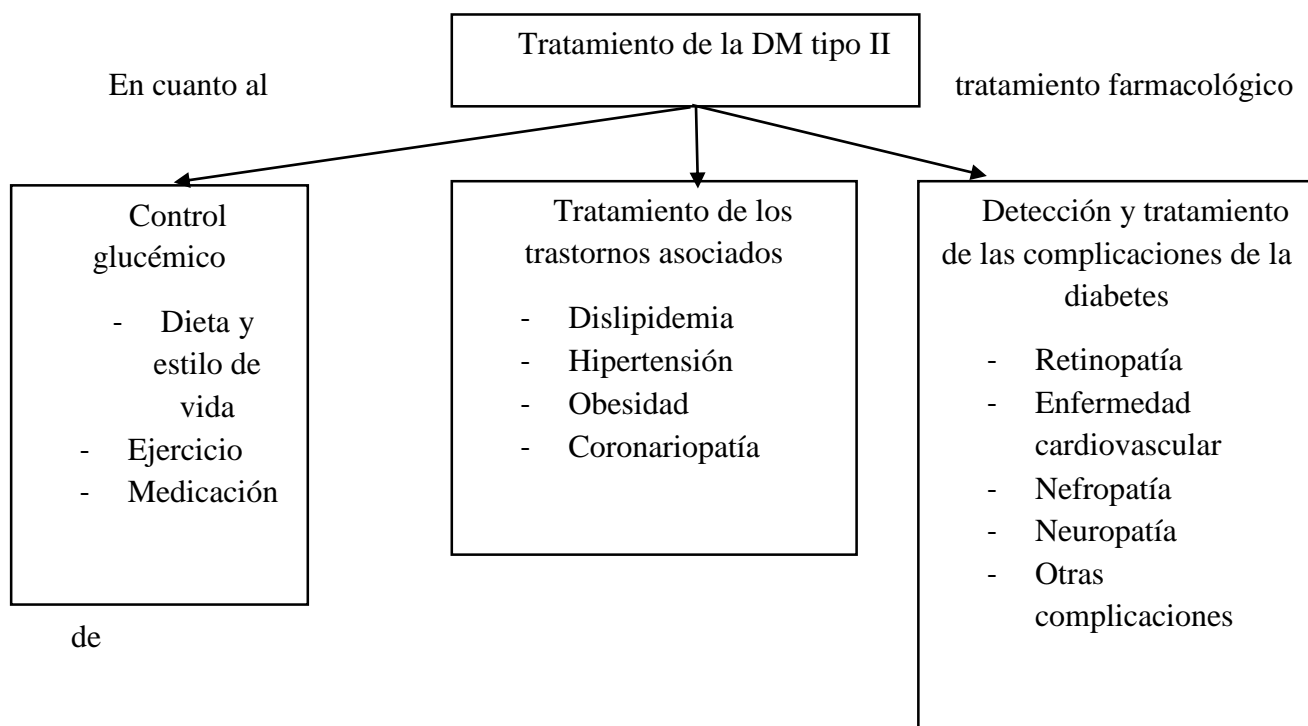
manejo multidisciplinario de los trastornos asociados tales como obesidad, dislipidemia, patologías cardiovasculares e hipertensión. Es importante tomar en cuenta que la primera causa de muerte en pacientes con DM II es el riesgo cardiovascular, es por ello que debemos prestar vital importancia en la reducción del mismo, a través del estrecho control y tratamiento. (Longo et al., 2012)

A continuación presentamos una figura que ilustra los pilares para el tratamiento integral de diabetes mellitus tipo II.

Ilustración 1

Pilares para el tratamiento integral de diabetes mellitus tipo II.

Fuente: (Longo et al., 2012)



DM tipo II existen estrategias como los medicamentos hipoglucemiantes orales, insulina y medicamentos afines; sin embargo, los fármacos de primera línea de elección para muchos médicos y pacientes son los hipoglucemiantes orales. La importancia de este tratamiento radica en disminuir la toxicidad por glucosa para las células de los islotes pancreáticos y, a su vez, mejorar el control por medio de secreción de insulina endógena. Hay que tomar en cuenta también que al ser la DM tipo II una enfermedad crónica y progresiva obliga finalmente a la utilización de múltiples fármacos incluida en muchas de las ocasiones el uso de insulina. (Longo et al., 2012)

A continuación mencionaremos los tipos de fármacos que se utilizan en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II de acuerdo a su clasificación:

Fármacos Hipoglucemiantes: es importante mencionar que este tipo de fármacos, se ha dividido en diversas familias; han generado altas expectativas ya que al actuar en diversos procesos fisiopatológicos generan resultados favorables para el tratamiento de esta patología. Actúan incrementando la secreción de insulina, mejorando la sensibilidad de la misma, disminuyendo la producción endógena de glucosa e intensificando la acción de GLP-1. (Longo et al., 2012)

Biguanidas:

Los mecanismos de acción de este tipo de fármacos para causar normoglucemia (no producen hipoglicemia) como es la metformina, son disminuir la producción de glucosa a nivel hepático, y disminuye la utilización periférica de la misma, también, aunque en menor medida actúa disminuyendo la absorción intestinal de glucosa. Actúa activando la cinasa de proteínas, la cual es dependiente de AMP, posteriormente ingresa a la célula por medio de transportadores de

caciones orgánicos. Además, mejora el perfil lipídico y origina una leve disminución de peso corporal. Inicialmente la dosis debe ser de 500 mg cada día o cada 12 horas, posteriormente puede ser incrementada a 1000 mg diarios o cada 12 horas. El incremento de dosis debe ser de forma gradual cada 3 semanas en base a los valores de la automedida de glucosa en sangre. El inicio de acción. (Longo et al., 2012)

Los efectos adversos gastrointestinales descritos son: sabor metálico, diarrea, anorexia, náusea, los cuales pueden ser disminuidos mediante la utilización del medicamento de liberación extendida. La vida media de la metformina es de 8-12 horas y su efecto tiene una duración de 12-24 horas. Es el Fármaco de primera línea, y puede ser utilizado como monoterapia, o en combinación con insulina u otros fármacos orales. La acidosis metabólica es el efecto tóxico principal, sin embargo, es poco común. En cuanto a las interacciones, la concentración de vitamina B12 se ve afectada al disminuir en casi un 30% durante el tratamiento con metformina, además este tratamiento no debe ser empleado en pacientes con insuficiencia renal, acidosis, ICC, hepatopatía ni en pacientes con hipoxia grave. Al suspender este tratamiento se debe administrar insulina hasta poder reiniciar la medicación. (Longo et al., 2012) (Ortega et al., 2017)

Secretagogos de insulina, fármacos que afectan al conducto de K⁺ sensible a ATP

Estos fármacos se encargan de estimular la secreción de insulina mediante la interacción del conducto de K⁺ el mismo que es sensible a ATP de la célula beta. De igual manera hipersensibiliza a los receptores de la insulina. Son medicamentos eficaces sobre todo en pacientes con DM tipo II de inicio reciente, es decir menor a 5 años, con síntesis de insulina endógena residual. En cuanto a la primera generación de las sulfonilureas, se ha evidenciado una

semivida más larga, interacciones con otros fármacos frecuentes y mayor incidencia de hipoglicemias, por lo cual son poco utilizadas actualmente. (Longo et al., 2012)

En cuanto a las de segunda generación, el inicio de acción es más rápido y ventajosamente posee una mayor cobertura del aumento posprandial de glucosa; se requieren dosis de más de una vez al día al poseer semivida más corta, reducen los niveles de glucosa tanto postprandial y en ayunas y su administración debe ser inicialmente en dosis bajas para su posterior incremento semanal o cada dos semanas basado en auto vigilancia, debe tomarse antes de la ingesta ya que incrementa la insulina de manera casi inmediata, para de esta manera reducir las oscilaciones de glucosa, las mismas que están relacionadas con la ingesta. Con el tratamiento crónico se ha evidenciado que la liberación de insulina se prolonga. (Longo et al., 2012)

Los de acción prolongada pueden provocar una caída profunda y sostenida en los niveles de glucosa, sobre todo en pacientes ancianos. Su metabolismo se realiza en el hígado y posteriormente se eliminan por vía renal; además uno de los efectos secundarios de su uso es el aumento de peso, como resultado de un mejor control glicémico y aumento en niveles de insulina. Hay que tener en cuenta que algunos fármacos pertenecientes a este grupo presentan interacciones con alcohol, ácido acetil salicílico, warfarina, fluconazol, cetoconazol, entre otros. (Longo et al., 2012)

Secretagogos de insulina: fármacos que intensifican las señales del receptor GLP-1

El mecanismo de acción de estos fármacos está mediado por un estímulo que es la llegada de alimentos al intestino para la secreción y síntesis de insulina. Producen también disminución de secreción de glucagón, regulan la replicación e inhiben la apoptosis de las células β del páncreas; se produce también retraso del vaciado gástrico, sensación de saciedad, y hay mayor captación de la glucosa de tejidos periféricos. Entre ellas las más relevantes son GLP-1 (Glucagón Like

Peptide 1) y GIP (Gastric Inhibitory Peptide), sin embargo, una vez que estas hormonas son liberadas son inactivadas rápidamente por la DPP-4 una enzima, es por eso que los inhibidores de la DPP-4 son utilizados evitando de esta manera la degradación de GLP-1. La indicación de estos fármacos está dada cuando no se logra un control glicémico adecuado asociado a otros grupos farmacológicos. (Longo et al., 2012)

Poseen escasas contraindicaciones y deben iniciarse a bajas dosis para evitar así efectos adversos, dentro de los cuales los principales descritos son náusea, vómito y diarrea.

(ROZMAN, 2012)

Inhibidores de la glucosidasa α

Existen enzimas intestinales, las α - glucosidasas, las cuales se encargan de la digestión de disacáridos y carbohidratos complejos para transformarlos en monosacáridos absorbibles. La acarbosa, es un seudotetrasacárido, medicamento de origen microbiano encargado de inhibir reversible y competitivamente la actividad de las enzimas antes mencionadas. Está indicado principalmente en pacientes con diabetes mellitus tipo II e hiperglicemias postprandiales. También actúan retardando la absorción de glucosa al consumirlos antes de cada comida y de esta manera reducen la hiperglicemia posprandial, se inicia a bajas dosis y se aumenta progresivamente hasta alcanzar un máximo de 300mg/día. (Longo et al., 2012).

Los efectos adversos de este tipo de medicamentos están asociados al aumento de oligosacáridos en el colon, los principales descritos son diarrea, meteorismo, flatulencia, dolor y distensión abdominal, deben ser evitados al existir concomitantemente patología intestinal.

(Longo et al., 2012) (ROZMAN, 2012)

Tiazolidindionas

Estos medicamentos reciben como nombre alternativo Glitazonas, agonistas PPAR- γ , los cuales requieren la presencia de Insulina, ya que son fármacos que mejoran el control glicémico gracias a la sensibilización de esta hormona, en tejidos muscular, hepático y adiposo, sobre todo en este último, ya que el receptor PPAR- γ se encuentra en altas concentraciones en este tipo de tejido. Actúa regulando diversos genes, intervienen en la diferenciación de adipocitos, disminuye la acumulación de grasa hepática y mejora el almacenamiento de ácidos grasos, se produce redistribución central a periférica de la grasa, disminuyendo así el tejido adiposo perivisceral abdominal. Actualmente la Pioglitazona es el fármaco disponible perteneciente a esta categoría, la misma que cuenta con un intervalo terapéutico de 15-45 mg/día en monodosis, el uso de este medicamento se ha visto relacionado con incremento de peso como efecto secundario frecuente, pudiendo ser de 0.5 -1 kg/mes, especialmente durante su uso inicial. (Longo et al., 2012).

Como otros efectos adversos también han sido descritos edema periférico, anemia normocítica, aumento en el riesgo de padecer cáncer de vejiga y disminución de la masa ósea. (Longo et al., 2012) (ROZMAN, 2012)

Cuadro 5. Características de los antidiabéticos orales disponibles en latinoamérica

Clase	Mecanismo acción/efectividad	Efectos secundarios	Contraindicaciones
Metformina (biguanidas)	Tiene su mayor efecto a nivel hepático donde inhibe la gluconeogénesis y por lo	Con frecuencia produce intolerancia gastrointestinal,	Está contraindicada en presencia de insuficiencia renal o hepática y en

tanto la producción hepática de glucosa durante el ayuno, aunque también tiene un importante efecto sensibilizador de la insulina a nivel periférico y las personas que la toman ganan menos peso que con otros ADOs. especialmente si no se tiene cuidado en dosificarla gradualmente. Sin embargo, la intolerancia puede presentarse meses o años después. alcoholismo, porque se puede producir acidosis láctica.

Sulfonilureas	Tienen su principal efecto como secretagogos de insulina, aunque algunas de última generación como la glimepirida y la gliclazida tienen efectos adicionales favorables sobre el sistema cardiovascular, la función endotelial y la célula beta.	Su principal efecto secundario es la hipoglucemia que es menos frecuente con las de última generación y en particular con las de acción prolongada que se administran una vez al día. Muy rara vez se pueden presentar reacciones cutáneas, hematológicas o hepáticas.	Algunas, como la glibenclamida, están contraindicadas en falla renal porque sus metabolitos hepáticos conservan acción hipoglucemiante.
---------------	--	--	---

Meglitinidas	Tienen su principal efecto como secretagogos de insulina	Su principal efecto secundario es la hipoglucemia aunque se presenta menos que con las sulfonilureas, por tener	Por su metabolismo hepático, se deben evitar en falla severa de éste órgano. Además, la
--------------	--	---	---

		una acción mas corta. Rara vez se pueden presentar reacciones gastrointestinales	nateglinida se debe evitar en falla renal severa.
Tiazolidinedionas	Tienen su principal efecto como sensibilizadoras de la insulina, aunque cada vez se encuentran mas efectos antiinflamatorios/ antiaterogénicos derivados de su acción sobre las citoquinas producidas por el tejido adiposo. El efecto sobre los lípidos es variable dependiendo del tipo de glitazona.	Su principal efecto secundario es el edema (especialmente en combinación con insulina) y la ganancia modesta de peso	Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca severa (grados III y IV de la clasificación de NY)
Inhibidores de alfa-glucosidasas	Su principal efecto es la inhibición parcial de la absorción de disacáridos, por lo cual retardan la absorción post-prandial de carbohidratos	Su principal efecto secundario es la flatulencia, especialmente si no se tiene cuidado en dosificarla gradualmente.	Bloquea la absorción de disacáridos como el azúcar, por lo cual en el caso de hipoglucemia se debe ingerir solo glucosa

Fuente: (Pan American Health Organization, 2010)

Cuadro 6. Posología de los antidiabéticos orales disponibles en latinoamérica

Clase	ADO	Dosis media diaria	Dosis máxima diaria
Metformina (biguanidas)	Metformina	850 mg bid	2.550mg
	Clorpropamina	250 mg qd	500 mg
Sulfonilureas	Glibenclamida	5 mg bid	20 mg
	Glipizida	5 mg bid	20 mg
	Glimepirida	4 mg qd	8 mg
	Gliclazida	80 mg bid	320 mg
	Gliclazida MR	60 mg qd	90 mg
Meglitinidas	Nateglinida	60 mg qd	360 mg
	Repaglinida	2 mg tid	12 mg
Tiazolidinedionas	Rosiglitazona	2 mg bid	8 mg
	Pioglitazona	30 mg qd	45 mg
Inhib. de alfa- glucosidasas	Acarbosa	50 mg tid	300 mg
	Sitagliptina	100 mg qd	100 mg
Gliptina			

Fuente: (Pan American Health Organization, 2010)

Insulinoterapia en DM tipo II

La insulina debe ser considerada como tratamiento inicial, sobre todo tomando en cuenta varios factores tales como pacientes hospitalizados, con enfermedad aguda o que han sufrido una marcada pérdida de peso, con nefropatía o hepatopatía, impidiendo así el uso de otro tipo de fármacos como es el caso de los antidiabéticos orales. Sin embargo, el uso de insulina en este tipo de pacientes es controvertido, y suele ser necesaria en pacientes los cuales a lo largo de la evolución de su enfermedad desarrollan un déficit relativo de insulina, por lo general en patología de larga data, sin embargo el uso de insulina mejora notablemente el control glicémico además del bienestar sobre todo en pacientes en los cuales no ha sido posible alcanzar los objetivos glucémicos. (Longo et al., 2012) (ROZMAN, 2012).

La secreción de insulina de manera endógena puede abarcar de cierta manera el consumo calórico de las comidas ingeridas, para la administración de esta hormona de manera exógena se debe iniciar con monodosis de acción prolongada de insulina la cual puede ser administrada antes del desayuno de 0.3-0.4 U/kg/día de insulina NPH, y en la cena NPH o Glargina. Inicialmente los médicos de pacientes con diabetes mellitus tipo II prefieren iniciar con dosis bajas de insulina de larga acción para de esta manera evitar el riesgo de producir hipoglucemias, para su posterior ajuste e incremento de la dosis de 10% conforme el paciente se realice y lleve un control de las automedidas glucémicas. (Longo et al., 2012)

Cuadro 7. Características de los diferentes tipos de insulina aplicada por vía subcutánea

Tipo de insulina	Inicia efecto	Pico	Duración efecto
Cristalina o regular	0.25-1 h	1.5-5 h	5-8 h (s/dosis)
Análogos acción rápida Lis-pro, Aspart, Glucicina	10 min	1 h	2-4 h
NPH	0.5-2 h	4-12 h	8-24 h (s/dosis)
Análogo de insulina Detemir	1-2 h	No tiene	10-18 h (s/dosis)
Análogo de insulina Glargina	0.5-2 h	No tiene	24 h
Insulina Inhalada	32 min	1.5-5 hs	5-8 hs

Fuente: (Pan American Health Organization, 2010)

Complicaciones

Complicaciones agudas

Cualquier paciente diabético puede presentar desequilibrios metabólicos que en varias ocasiones pueden presentarse con manifestaciones clínicas severas requiriendo tratamiento inmediato porque en algunos casos pueden llegar a ser mortales.

Acidosis láctica

La acidosis láctica se caracteriza por una elevada concentración de ácido láctico en el plasma lo cual ocurre principalmente por una falta de aporte de oxígeno a los tejidos del cuerpo como consecuencia de varias patologías tales como anemia severa, insuficiencia cardíaca, shock, insuficiencia respiratoria entre otras, pero en el caso de pacientes diabéticos la causa más frecuente es la utilización de hipoglucemiantes orales principalmente por el uso de biguanidas en específico de fenformina razón por la cual fue retirada del mercado, por el contrario con la metformina no sucede esta complicación sino en de forma rara y como consecuencia de un error en la dosificación. (ROZMAN, 2012)

Tiene una elevada mortalidad de aproximadamente el 25% la misma que tiene una relación directa con la concentración plasmática de ácido láctico, mientras mayor sea este, mayor será la mortalidad. (ROZMAN, 2012)

Existen dos tipos de acidosis láctica, la tipo A o acidosis anaerobia, es el tipo más frecuente y que ocurre por la presencia de hipoxia y por una excesiva formación de ácido láctico. La hipoxia puede ser por disminución en el aporte de oxígeno, disminución en el aporte o aumento de la demanda. Esta acidosis es peligrosa debido a la gran velocidad con que los ácidos aumentan, el tratamiento óptimo es el aporte de oxígeno. La acidosis de tipo B o aerobia ocurre cuando existe hipoxia acompañada de una disminución en el metabolismo del ácido láctico ya sea por una insuficiencia hepática o alguna alteración en el metabolismo. (Arroyo, Ramón, Sequera, Del, & Clasificación, 2016)

Las principales manifestaciones clínicas que se presenta en esta complicación son las siguientes: dolor abdominal, deshidratación, taquipnea y en los casos más graves puede llegar hasta el coma. (ROZMAN, 2012)

En cuanto a los parámetros de laboratorio el ácido láctico se encontrará $>$ a 5 mmol/L teniendo en cuenta que su valor normal es $<$ 2,2 mmol/L, el cociente ácido láctico/ ácido pirúvico también se encontrará aumentado con un valor $>$ a 20, otro dato importante y que nos ayuda a diferenciar de la cetoacidosis diabética es la cetonuria que en este caso será débil o negativa.(ROZMAN, 2012)

Es de vital importancia conocer la etiología de la acidosis láctica para así poder tratarla, se comenzará con la valoración de los parámetros de vital importancia que nos podrían indicar que la persona está en riesgo de perder la vida para así poder estabilizar y posterior a esto comenzar con la sustitución de agua y electrolitos seguido de la aplicación de bicarbonato. (ROZMAN, 2012)

Cetoacidosis

La cetoacidosis diabética es una de las complicaciones más graves de la DM que todavía conserva una gran mortalidad si no se aplica un tratamiento eficaz y adecuado. Esta se produce como resultado de un déficit total o parcial de insulina y un exceso de hormonas antagonistas de la insulina principalmente de glucagón causando así un estado de hiperglicemia acompañado de una acidosis como consecuencia del aumento de la oxidación de ácidos grasos convirtiéndolos en cuerpos cetónicos. En ocasiones puede ser la primera sintomatología que el paciente presenta como inicio de la enfermedad. (Longo et al., 2012) (Ramos Marini, 2011)

Se presentan de 4 a 8 casos por cada 1000 diabéticos al año y aproximadamente del 20 al 30% de cosas de trata de un debut de la enfermedad. No existe distinción de sexo pero si se presenta con más frecuencia en pacientes con Diabetes de tipo 1 y personas adultas. (Longo et al., 2012) (Ramos Marini, 2011)

Se ha considerado a esta complicación como el trastorno endocrino-metabólico responsable de un gran número de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). (Longo et al., 2012) (Ramos Marini, 2011)

En cuando a la fisiopatología se sabe que esto ocurre por una anomalía de múltiples causas en el metabolismo, más específicamente por una elevación del catabolismo en algunos órganos pero especialmente en el hígado en donde va a disminuir las reservas de glucagón, se van a movilizar los aminoácidos que provienen del músculo y se va a producir una hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo. Toda la energía que produce estos tres procesos la aprovecha el hígado para la gluconeogénesis y la elaboración de cuerpos cetónicos. (Longo et al., 2012) (Ramos Marini, 2011)

Para que todo esto ocurra se necesitan dos estímulos que puede ser un déficit total de insulina o un déficit relativo acompañado de una elevación de hormonas antagonistas de la insulina: catecolaminas, cortisol, hormona del crecimiento, hormonas tiroideas pero en particular glucagón, este cociente elevado Glucagón/insulina interviene en el metabolismo de la glucosa haciendo que el hígado produzca una mayor cantidad de modo que se crea un estado de hiperglucemia y una producción elevada de acetoacetato, 3 β - hidroxibutirato (β OHB) y acetona. Dicho de otra manera, la falta de insulina hace que los ácidos grasos del tejido adiposo se liberen y sean oxidados en el hígado hasta formar Acetil CoA hasta que exista una saturación en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y como consecuencia el Acetil CoA produce cuerpos cetónicos. (Villegas Perrasse, s/f)

La sintomatología característica de este cuadro puede aparecer en horas o pocos días. Los síntomas clásicos son: letargia, presencia de una hiperventilación característica o mejor conocida como respiración de Kussmaul que se trata de respiraciones lentas pero profundas con un olor

muy peculiar a frutas, deshidratación, taquicardia, hipotensión, polidipsia, poliuria, anorexia, vómito, dolor abdominal de gran intensidad que podría confundirse con un abdomen agudo y está relacionado directamente con la gravedad del cuadro, distensión abdominal y puede o no acompañarse de hipotermia y edema cerebral. (Longo et al., 2012) (Ramos Marini, 2011)

Con respecto al diagnóstico se lo realiza en base a la sintomatología descrita anteriormente y a los exámenes de laboratorio. Lo primero que vamos a encontrar es una glucosa elevada, el sodio total se va a encontrar disminuido debido a que todo el proceso en sí produce una diuresis osmótica y vómitos lo que conlleva a la pérdida de electrolitos. El potasio total también se encuentra disminuido por las mismas razones no obstante puede encontrarse elevado en la sangre como resultado del paso del potasio hacia el espacio extracelular como consecuencia de la elevada cantidad de hidrogeniones. (Ramos Marini, 2011) (Villegas Perrasse, s/f)

En la gasometría vamos a encontrar una acidosis metabólica con un anión gap elevado. La urea puede o no estar elevada debido al catabolismo de las proteínas y la deshidratación. La creatinina se va a encontrar falsamente elevada por la presencia de acetoacetato. Los triglicéridos y el colesterol se van a encontrar elevados a causa de la lipólisis. En la biometría hemática encontramos un hematocrito elevado debido a la hemoconcentración que existe, también podemos encontrar una elevación de leucocitos como causa de la deshidratación, la presencia de cuerpos cetónicos en la sangre y función adrenocortical. La osmolaridad va a estar elevada. Y en lo referente al examen de orina vamos a encontrar glucosuria y presencia de cuerpos cetónicos. (Ramos Marini, 2011) (Villegas Perrasse, s/f)

Acerca del diagnóstico diferencial es muy importante realizarlo de forma muy cuidadosa ya que no todos los pacientes que tienen una cetoacidosis presentan un CAD. El consumo de bebidas alcohólicas y la privación de alimentos son causas que muy fácilmente se puede

confundir con una CAD sin embargo se las puede diferenciar primero por la historia clínica y segundo porque la glucosa en sangre no se va a encontrar tan elevada, sino sólo ligeramente elevada, por lo general menor de 250 mg/dl, se dice que si se encuentra una glucosa en sangre menor de 200 mg/dl debe considerarse otras causas. Por otra parte en la cetoacidosis alcohólica los cuerpos cetónicos se encuentran mucho más elevados que en la CAD. (Ramos Marini, 2011)

Otros de los diagnósticos diferenciales que se deben tomar en cuenta son los siguientes: abdomen agudo, síndrome de dificultad respiratoria, síndrome encefalítico, intoxicaciones por salicilato, metanol, etilenglicol, paraldehído, acidosis láctica, uremia, insuficiencia renal crónica, entre otras. (Ramos Marini, 2011)

Por lo que se refiere al tratamiento es importante realizarlo de forma sistemática. Después de que se haya realizado una correcta reposición de líquidos intravenosos con un bolo de solución salina normal y la adecuada colocación de insulina, un bolo intravenoso de 0.115 U/kg o intramuscular 0,4 U /kg hay que buscar el agente causal para poder tratarlo. Se colocará una sonda nasogástrica valorando la condición del paciente evitando así la aspiración de contenido gástrico. Es muy importante mantener al paciente monitorizado y en constante revaloración para evitar cualquier tipo de complicación. También se colocará una sonda vesical para poder obtener un balance de las ingestas y excretas del paciente. (Longo et al., 2012)

Cuando el paciente ya se encuentre hemodinámicamente estable y con una diuresis adecuada se corregirá el déficit de sodio y el agua libre de las próximas 24 horas con solución salina al 0.45% a 200 - 300 ml/hora de acuerdo a lo calculado. Se administrará insulina intravenosa de mantenimiento 0.1 U/kg por hora hasta que la acidosis se haya resuelto, una vez que el paciente se encuentre metabólicamente estable se puede disminuir la insulina a 0.5 U/kg por hora. Si el

paciente ya tolera vía oral aparte de la insulina regular se debe adicionar insulina de acción intermedia o prolongada. (Longo et al., 2012)

Si la glucosa en sangre ha alcanzado los 200 mg/ dl es importante añadir glucosa a la hidratación para mantener una glucosa entre 200 a 250 mg/dl. La corrección de potasio se iniciará si, y sólo si, confirmamos que exista una diuresis adecuada y un potasio sérico normal; se colocará de 20 a 40 meq en cada litro de líquido intravenoso, para disminuir la cantidad de cloro se puede usar acetato o fosfato potásico en vez de cloruro potásico. Se debe mantener el potasio mayor a 3.5 meq/. Es importante recordar que no se debe colocar insulina si el potasio es menor de 3.3 meq/L. El bicarbonato será utilizado en caso de acidosis grave 50 meq/L en 200 ml de solución salina al 0.45% durante una hora si el PH es de 6.9 a 7.0 o 100 meq/L en 400 ml de solución salina durante dos horas si el PH es menor de 6.9. (Longo et al., 2012)

Cuadro 8. Resumen del tratamiento de la cetoacidosis diabética

Tratamiento de la cetoacidosis diabética

1. Confirmar el diagnóstico (glucosa plasmática elevada, cetonas séricas positivas, acidosis metabólica)
2. Ingreso en el hospital: puede ser necesario el internamiento en la unidad de cuidados intensivos para la vigilancia frecuente o si el PH es < de 7.00 o el paciente ha perdido el conocimiento.
3. Valorar: electrolitos séricos (K, NA, MG, Cl, bicarbonato, fosfato) estado ácido básico (PH, HCO₃, PCO₂, β-hidroxibutirato), función renal (creatinina, excreción urinaria)
4. Reemplazar líquidos: 2-3 L de solución salina al 0.9% durante las tres primeras horas (5-10 ml/kg/h); de manera subsecuente, solución salina al 0.45% a la dosis de 150 -300 ml/h; cambiará a solución glucosada al 5% con solución salina al 0.45% a la dosis de 100-200 ml/h cuando la glucosa plasmática llegue a 250 mg/ 100 ml (14 mmol/L)
5. Administrar insulina regular: IV directa (0.1U/kg) o IM (0.4U/kg) y acto seguido 0.1 U/kg/h en solución IV continua: aumentar 2 a 10 veces la dosis si no hay reacción en plazo de 2 a 4 horas. Si la concentración sérica inicial de potasio es < 3.3 mmol/L (3.3 meq/L) no administrar insulina sino hasta que la concentración de potasio se haya corregido a > 3.3 mmol/L (3.3 meq/L)

-
6. Valorar al paciente, investigar lo que precipitó la crisis (no obedeció la prescripción, infección, traumatismo, infarto, consumo de cocaína), iniciar la investigación apropiada del suceso precipitante (cultivos, RX de tórax, EKG)
 7. Medir la glucosa capilar cada 1 a 2 horas; medir los electrolitos (en particular K+, Bicarbonato, fosfato) y la brecha aniónica cada 4 horas durante las 24 horas
 8. Vigilar presión arterial, pulso, respiraciones, estado mental e ingreso y excreción de líquidos cada 1 a 4 horas
 9. Reemplazar K+: 10 meq/L por hora cuando el K+ plasmático sea <5.5 meq/L y se normalicen el EKG, la excreción de orina y la creatinina urinaria; administrar 40 a 80 meq/h cuando el k+ plasmático sea <3.5 meq/L o si se administra bicarbonato
 10. Proseguir con las medidas anteriores hasta que el paciente se encuentre estable, se llegue a la glucemia deseada de 50 a 250 mg/dl por 100 ml y se haya resuelto la acidosis. La posología de la insulina puede disminuirse hasta 0.05 a 0.1 U/kg/h
 11. Administrará insulina de acción intermedia o prolongada tan pronto como el paciente vuelva a comer. Permitir la superposición entre la venoclisis e solución de insulina y la inyección subcutánea de esta

Fuente: (Longo et al., 2012)

Hipoglicemia

La hipoglicemia es una disminución por debajo de 70 mg/dl de los niveles de glucosa en la sangre ya sea sintomática o asintomática. Esta complicación se da principalmente por la dificultad en el correcto manejo de la insulina, ya que al tratar de alcanzar niveles normales de glucosa en la sangre es muy probable llegar a la hipoglicemia, la mayoría de pacientes que utilizan insulina han sufrido al menos por una ocasión hipoglicemia secundaria al tratamiento. (ROZMAN, 2012) (Ortega et al., 2017) (de la Cal Ramíre et al., 2016) (Alonso, de Santiago, Moreno, Carramiñana, & López, 2015)

Otras causas de hipoglicemia, aparte de un incorrecto uso de insulina, es la falta de ingesta de carbohidratos; una mala relación entre la cantidad de insulina que el paciente se debe aplicar y la cantidad de carbohidratos que debe ingerir o la realización de cualquier tipo de actividad física

que el paciente no está acostumbrado a realizar, en este caso se puede esperar que la hipoglicemia ocurra en el momento en que se realiza la actividad física o hasta algunas horas después de haberla realizado. (ROZMAN, 2012) (de la Cal Ramíre et al., 2016)) (Alonso et al., 2015)

La sintomatología va a depender de los niveles de glucosa, por lo general se compone de dos fases: la primera que se presenta es la neurogénica que puede o no estar presente y se debe a una descarga de adrenalina y noradrenalina que como resultado dará temblor, palidez, sudoración, palpitaciones, entre otros. La segunda fase es la neuroglucopénica que ocurre por una falta de aporte de glucosa al cerebro produciendo astenia, cefalea, visión borrosa, confusión mental. (ROZMAN, 2012) (de la Cal Ramíre et al., 2016) (Alonso et al., 2015)

Es importante tomar en cuenta que la mejor medida para esta complicación es la prevención, pero si ya se llega a presentar es fundamental una detección precoz para evitar una mayor complicación. Como parte de las medidas de prevención tenemos las siguientes: una adecuada alimentación y sobretodo que esta sea a los horarios correctos, en el caso de la realización de actividad física no usual se deberá realizar modificaciones en la alimentación aumentando la cantidad, el paciente deberá llevar un control frecuente de las mediciones de glucosa en la sangre que se las puede realizar el mismo en su hogar, tener en cuenta que las hipoglicemias nocturnas pueden llegar a ser mortales al igual que los accidentes de tránsito producidos por pacientes diabéticos que al momento de manejar pueden presentar episodios de hipoglicemia. (ROZMAN, 2012) (de la Cal Ramíre et al., 2016)

Capacitar tanto a familiares como a personas que conviven diariamente con los pacientes diabéticos para que sean capaces de reconocer la sintomatología de la hipoglicemia y qué hacer en caso de que se llegara a presentar, haciendo hincapié en la importancia de un tratamiento

rápido, es conveniente explicar que lo idóneo es dar al paciente hipoglicémico cualquier tipo de carbohidrato de rápida absorción como una fruta pero si no se cuenta con esto puede ser cualquier tipo de dulce o refresco azucarado. (ROZMAN, 2012)

Es fundamental aclarar que si el paciente presenta pérdida de la conciencia no son convenientes los carbohidratos por vía oral por el riesgo de aspiración, en estos casos lo más recomendable es la administración de glucosa por vía intravenosa 50 ml de glucosa al 50%. o la administración de glucagón por vía intramuscular o subcutánea a dosis de 1 mg pudiéndose repetir en 15 minutos. (ROZMAN, 2012) (de la Cal Ramíre et al., 2016) (Alonso et al., 2015).

Estado hiperglicémico hiperosmolar

Este estado se caracteriza por la presencia de cetosis que se acompaña de una gran variedad de alteración del estado de conciencia pero sin llegar al coma; 10% de pacientes llegan a presentarlo y, por el contrario, otro 10% no presentará ninguna alteración. (ROZMAN, 2012) (Volfredo, Camacho, López Armando, & Iglesias, 2015)

En cuanto a la fisiopatología, esta complicación se explica -a diferencia de la CAD- por una falta relativa de insulina y un consumo inadecuado de líquidos, como consecuencia el hígado producirá una mayor cantidad de glucosa a expensas del músculo esquelético, disminuye la excreción de glucosa por parte del riñón y debido a la gran cantidad de glucosa existirá una diuresis osmótica provocando así una disminución a nivel del volumen intravascular. Se cree que todo este proceso se encuentra precedido por algún tipo de patología ya sea vascular o infecciosa que son las encargadas de desencadenar esta complicación, entre las más comunes

tenemos: neumonía, sepsis, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular(ACV) entre otras. (Longo et al., 2012) (ROZMAN, 2012) (Volfredo et al., 2015)

La clínica que estos pacientes presentan es larga -de algunas semanas de evolución- que consiste en disminución de peso, falta de apetito poliuria y por último termina con alteración del estado de conciencia. Al exámen físico se encontrarán signos de deshidratación, taquicardia e hipotensión. (Longo et al., 2012) (Volfredo et al., 2015)

Los datos de laboratorio característicos de esta complicación son una hiperosmolaridad elevada en exceso >350 mOsm/l y una hiperglucemia >600 mg/dl, el PH por lo general se encuentra por encima de 7,3 y el bicarbonato no baja de 18 mEq/l, la creatinina se encontrará moderadamente elevada, no se encontrará cetonas plasmáticas ni urinarias.(ROZMAN, 2012) (Longo et al., 2012) (Volfredo et al., 2015)

Con relación al tratamiento, como en otras complicaciones, es primordial encontrar la alteración de base que provocó esta complicación para así poder tratarla. Ya que es un cuadro de larga evolución es muy importante tratar la deshidratación que suele ser intensa, 1 a 3 litros de solución salina al 0.9% en las primeras 2 a 3 horas, no sobrepasando esta velocidad ya que se podría empeorar el estado neurológico. Posteriormente se utilizará líquidos hipotónicos como solución salina al 0.45% y dextrosa al 5%. Con respecto a la insulina se iniciará con un bolo iv de 5 a 10 unidades para luego pasar a una infusión de 3 a 7 unidades por hora hasta que el paciente inicie una dieta oral y se pueda cambiar a insulina subcutánea. (Longo et al., 2012) (Volfredo et al., 2015)

Cuadro 9. Principales características de la cetoacidosis diabética y el estado hiperglucémico hiperosmolar

Característica	Síndrome hiperosmolar hiperglucémico	Cetoacidosis diabética
----------------	--------------------------------------	------------------------

Más frecuente en	DM2	DM1
Problema predominante	Hipovolemia	Acidosis
Glucemia	> 600 mg/dl	> 300 mg/dl
Osmolaridad	>330 mOsm/l	Puede estar alta
Cetonuria	Puede estar presente (+)	+++ (>80 mg/dl)
Cetonemia	Suele estar negativa	> 2 dils (> 50 mg/dl)
Acidosis	Generalmente ausente	Siempre presente (PH < 7.3 y bicarbonato de sodio < 15 mEq/l)
Estado de conciencia	Suele estar alterado	Suele estar normal

Fuente: (Pan American Health Organization, 2010)

Complicaciones crónicas

Estas complicaciones afectan a casi todos los sistemas del cuerpo y es por estas complicaciones que esta patología tiene una elevada morbilidad y mortalidad. Existen tres tipos principales de complicaciones: las microvasculares, las macrovasculares y las no vasculares. La complicaciones crónicas son directamente proporcionales al tiempo de evolución de la enfermedad, aparecen mientras más tiempo la persona haya estado en un periodo de hipoglucemia. Sin embargo, debido a que antes de diagnosticarse de DM los pacientes pueden tener largos periodos de hiperglucemia asintomática es frecuente que las complicaciones parezcan junto con el diagnóstico de la enfermedad. (Longo et al., 2012)

Si bien es cierto que estas complicaciones ocurren por un estado de hiperglucemia mantenido, existen más mecanismos que explican porque afecta a varios órganos y sistemas de los que hablaremos a continuación. (Longo et al., 2012)

Uno de los mecanismos explica que la cantidad elevada de glucosa dentro de la célula va a hacer que exista una elaboración de productos terminales avanzados de la glucosilación por la vía no enzimática, tanto de proteínas extracelulares como intracelulares. Este proceso ocurre como resultado de la unión de los grupos amino de las proteínas con la glucosa. Estos productos terminales avanzados de la glucosilación van a formar enlaces cruzados entre proteínas intensificando la evolución de la aterosclerosis, produciendo daño glomerular, disminuye la producción de óxido nítrico, promueve el daño endotelial y modifica los componentes de la matriz extracelular. (Longo et al., 2012)

Otro de los mecanismos consiste en el aumento del metabolismo de la glucosa mediante la vía del sorbitol. La glucosa que se encuentra dentro de la célula sufre dos procesos: fosforilación y glucólisis, pero cuando existe una cantidad excesiva de glucosa dentro de la sangre ya no puede realizar estos dos procesos por lo que termina convirtiéndose en sorbitol con la ayuda de la reductasa de aldosa. Si es que la concentración de sorbitol aumenta el potencial oxidorreductor va a sufrir una alteración elevando así la osmolalidad de la célula y como consecuencia se producirán disfunciones celulares como la creación de especies reactivas de oxígeno entre otras. (Longo et al., 2012)

Un tercer mecanismo habla de un aumento en la producción de diacilglicerol como consecuencia de la hiperglucemia, por consiguiente se activará la proteincinasa C (PKC) que va a alterar la transcripción de varios genes, entre ellos: colágeno tipo IV, fibronectina, proteínas de la matriz celular y proteínas contráctiles. (Longo et al., 2012)

El último mecanismo trata de el aumento de flujo por la vía de la hexosamina como resultado de la hiperglucemia y, por lo tanto, habrá una producción de glucosa 6 fosfato que servirá como sustrato para la elaboración de proteoglicano por medio del proceso de glucosilación. Este

último mecanismo acompañado de los anteriores alteran la función de ciertos factores de crecimiento al glucosilar las proteínas que los componen y aumentan la producción de los mismos. Por ejemplo el factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF) se encuentra en íntima relación con la retinopatía diabética al encontrarse en elevadas cantidades. El factor transformador del crecimiento beta (TGF- β) es el encargado de inducir la formación de colágeno y fibronectina en la membrana basal de las células mesangiales causando así la nefropatía diabética. (Longo et al., 2012)

Otros factores que se han visto relacionados son los siguientes: factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor I de crecimiento del tipo de la insulina, hormona del crecimiento, factor básico de crecimiento de fibroblastos e incluso la insulina. (Longo et al., 2012)

En conclusión todos los mecanismos anteriormente mencionados tienen algo en común, la hiperglucemia, la misma que actúa como factor precipitante para el inicio de cada una de las complicaciones, provocando la formación de especies reactivas de oxígeno o superóxido en las mitocondrias. Sin embargo lo que no se tiene muy claro hasta el momento es si son necesarios los mismos procesos para cada una de las complicaciones o si difieren dependiendo de qué órgano se encuentra afectado. (Longo et al., 2012)

Complicaciones microvasculares

No se conoce completamente la fisiopatología de estas complicaciones pero se sabe que existen dos explicaciones: la primera es que un exceso crónico de glucosa estimula la producción de sorbitol y productos de la glicosilación y la segunda que existe una alteración en los

mecanismos que regulan la microcirculación provocando un estado de isquemia con una consecuente formación de nuevos vasos sanguíneos sin embargo esta vasculatura recién formada tiene una permeabilidad aumentada que favorece la exudación y a fibrosis de los tejidos con la ayuda de ciertos factores de crecimiento. En estas complicaciones están incluidas las siguientes patologías: retinopatía, neuropatía, nefropatía. (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010)

Complicaciones oftalmológicas

Se sabe que la DM es una de las primeras causas de ceguera en pacientes adultos debido a la gran prevalencia de pacientes con diabetes y, dentro de estos, la alta prevalencia de retinopatía diabética (RD). Una persona que tenga DM tiene aproximadamente 20 veces más riesgo de perder completamente la visión que una persona que no tiene DM. (Longo et al., 2012) (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010)

La RD es la complicación microvascular más frecuente y su manifestación va a depender de ciertos factores como: el control de glucemia, los años de enfermedad, HTA concomitante y en menor medida la vulnerabilidad genética. A la larga la mayoría de pacientes diabéticos van a presentar RD, sobretodo los que tengan 20 años o más de diagnóstico de DM ya que la prevalencia va aumentando con los años obteniendo una prevalencia del 60% a los 20 años de ser diagnosticada la DM. (Longo et al., 2012) (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010)

La retinopatía diabética, según su evolución, se va a dividir en dos procesos: la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y la retinopatía diabética proliferativa (RDP). La RDNP es la primera en aparecer; esta con frecuencia suele iniciar entre los 10 a 20 años después de haberse

diagnosticado la DM y ocurre por un aumento en la permeabilidad vascular retiniana, una privación de pericitos retinianos y una alteración del flujo retiniano, como consecuencia de estos acontecimientos se produce una isquemia retiniana. Por tal motivo se van a presentar: microaneurismas vasculares retinianos, manchas hemorrágicas y exudados algodonosos. La RDNP puede o no avanzar, depende de la gravedad que sea, en los casos más graves avanza en 5 años, cuando avanza puede llegar a presentar modificaciones del calibre de las venas, cambios microvasculares intrarretinianos, microaneurismas, y hemorragias con mayor frecuencia. (Longo et al., 2012) (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010)

Por otro lado, en la RDP -como consecuencia de la hipoxia retiniana- se produce una neovascularización y una proliferación del tejido fibrosos para mantener un soporte adecuado, estos vasos nuevos pueden formarse en múltiples lugares como la mácula, el nervio óptico o en los dos, y la principal característica de estos vasos es que son muy frágiles y muy permeables por lo que se rompen causando una hemorragia vítrea, fibrosis y en etapas finales desprendimiento de retina lo que en sí provoca una disminución de la agudeza visual. (Longo et al., 2012) (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010)

Cuadro 10. Escala Internacional de gravedad de la retinopatía diabética

Grado	Signos
Sin retinopatía	Sin signos
Retinopatía no proliferativa leve	Microaneurismas
Retinopatía no proliferativa moderada	Microaneurismas y otras lesiones sin alcanzar grados más avanzados de gravedad

Retinopatía no proliferativa grave	Más de 20 hemorragias intrarretinianas
	Anomalías microvasculares intrarretinianas
	Arrosamiento de vénulas
Retinopatía proliferativa	Neovascularización
	Hemorragia prerretiniana o vítrea

Fuente: wilkinson CP, et al. (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010)

En cuanto a la prevención lo más importante es mantener un buen control tanto de los valores de glucosa con una HbA1c < de 7% y valores de PA por debajo de 130/80, manteniendo ambos valores constantes sin que existan muchas variaciones para así conseguir disminuir la progresión de la RD. (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010) (Sanzana, 2009)

Hablando de tratamiento este debe ser multidisciplinario. Dentro del tratamiento oftalmológico lo que más se utiliza es la fotocoagulación con láser en el que se procede a quemar las zonas retinianas isquémicas para que disminuya la síntesis de factores de crecimiento y la formación de vasos anómalos, este procedimiento está indicado en la RDP, en la RDNP cuando esta es grave y si existe edema macular. En el caso de que el tratamiento con láser no funcione se puede optar por la aplicación de corticoides intravítreos, sin embargo esta técnica tiene ciertas limitaciones como la frecuencia con la que hay que aplicarse los corticoides con la utilización de agujas, y riesgos de aumentar la presión intraocular, infecciones y cataratas. Es importante explicar a los pacientes que estos tratamientos son para prevenir la progresión de la disminución de la agudeza visual más no para recuperar la visión. (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010) (Sanzana, 2009).

Cuando existen complicaciones de la RDP, como la hemorragia vítrea o el desprendimiento de retina, ya es necesario un manejo un poco más invasivo como la vitrectomía. Otro método es el uso de factores de crecimiento endotelial vascular intravítreos, no obstante todavía se continúa estudiando la seguridad y la eficacia de este procedimiento por lo que todavía no es muy común su aplicación. (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010).

Complicaciones neurológicas

Esta complicación es muy frecuente ya que al menos la mitad de los pacientes diabéticos de larga evolución la van a presentar y consiste en un grupo heterogéneo de alteraciones que van afectar al sistema nervioso periférico. (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010).

Esto sucede debido a la ausencia de las fibras nerviosa de ambos tipos, mielínicas y amielínicas causando así una alteración en su actividad. Para que la neuropatía diabética aparezca es necesario la presencia de dos factores importantes: un mal control de la glucosa y una tiempo amplio de enfermedad. (Longo et al., 2012)

Puede manifestarse en cualquier localización, según la distribución pueden ser como mononeuropatía o polineuropatía focales o monofocales, por el tiempo de evolución agudas o crónicas y según la alteración sensitivas, motoras, autoinmunes o mixtas. (Longo et al., 2012) (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010).

La afectación que con más frecuencia se encuentra en los pacientes diabéticos es la polineuropatía sensitivomotora crónica distal de extremidades inferiores y en ciertos casos la disfunción autonómica que presenta una múltiple sintomatología debido a su gran variabilidad de territorios afectados siendo el gastrointestinal el más frecuente. Las mononeuropatías pueden

afectar a pares craneales siendo el III par el que se afecta con más frecuencia. (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010)

Mononeuropatía

Esta consiste en un mal funcionamiento tanto de los nervios craneales (con mayor frecuencia) como de los nervios periféricos, es la neuropatía menos frecuente de todas y se manifiesta como una debilidad o dolor afectando a la región de un solo nervio, el motor ocular común es usualmente el que más se encuentra afectado con su manifestación clínica característica: la diplopía. La fisiopatología exacta de este suceso se desconoce hasta el momento. (Longo et al., 2012)

Polineuropatía:

Esta es la neuropatía más común debido a la presencia de pérdida de sensibilidad distal lo que conlleva a parestesias, estesias y disestesias manifestándose con una diversa sintomatología como ardor, quemazón, hormigueo, adormecimiento, sensación de pinchazos y dolor neuropático que se siente con mayor intensidad en los momentos de reposos, sobretodo en la noche. Esta complicación puede durar de meses a años, sin embargo acorde va evolucionando el dolor disminuye hasta desaparecer completamente en ciertos casos, por el contrario la pérdida de sensibilidad no se recupera. (Longo et al., 2012)

Cuadro 11. Clasificación de las formas clínicas más comunes de la neuropatía diabética

Clasificación	Manifestaciones clínicas más importantes	Área afectada
----------------------	---	----------------------

Neuropatía periférica (distal y simétrica)	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor, disestesias y parestesias de predominio nocturno - Pérdida de la sensibilidad - Disminución o abolición del reflejo aquiliano - Suele ser progresiva 	<ul style="list-style-type: none"> -Extremidades, de predominio en miembros inferiores
Mononeuropatía de nervio craneano	<ul style="list-style-type: none"> -Dolor agudo localizado de comienzo brusco seguido de parálisis que suele ser reversible 	<ul style="list-style-type: none"> -Pares craneales III, IV o VII
Neuropatía toracoabdominal (truncal, radiculoneuropatía)	<ul style="list-style-type: none"> -Dolor agudo localizado -Pérdida de sensibilidad -Usualmente unilateral -Puede haber pérdida de peso -Suele ser reversible 	<ul style="list-style-type: none"> -Pared torácica baja -Pared abdominal -Difusa en todo el tronco
Mononeuropatías por atrapamiento	<ul style="list-style-type: none"> -Dolor localizado -Compromiso motor (excepto en la meralgia parestésica) 	<ul style="list-style-type: none"> -Túnel del carpo -Cubital en el codo -Radial -Ciática -Peroneal (pie caído) -Femoral lateral cutánea (meralgia parestésica)
Plexopatía (neuropatía proximal, amiotrofia diabética)	<ul style="list-style-type: none"> -Dolor -Debilidad muscular -Hipotrofia muscular usualmente asimétrica -Arreflexia rotuliana usualmente asimétrica -Pérdida de peso 	<ul style="list-style-type: none"> -Cintura pélvica Generalizada (caquexia neuropática)

	-Depresión	
	-Suele ser reversible	
Neuropatía hipoglucémica	-Parestesias seguidas de debilidad y atrofia simétricas	-Principalmente en región tenar, hipotenar y músculos interóseos de manos
		-Pies
Neuropatía autonómica	-Depende del sistema afectado	-Sistemas cardiovascular, digestivo y genitourinario

Fuente: (Pan American Health Organization, 2010)

Neuropatía vegetativa

Esta neuropatía afecta a múltiples aparatos y sistemas debido a un mal funcionamiento del sistema autónomo causando alteraciones en el sistema colinérgico, noradrenérgico entre otros causando diversas manifestaciones clínicas dependiendo del sistema o aparato afectado, entre ellas las siguientes: hipotensión ortostática, taquicardia de reposo, gastroparesia, disminución en el vaciamiento vesical, hiperhidrosis, anhidrosis, provocando varias complicaciones. (Longo et al., 2012)

Cuadro 12. Principales formas clínicas de la neuropatía autonómica

Sistema Afectado	Manifestaciones clínicas
Cardiovascular	-Hipotensión ortostática

	-Taquicardia sinusal de reposo
	-EKG: disminución en la variabilidad del RR y prolongación del QT
	-Infarto del miocardio silente
	-Muerte súbita
Gastrointestinal	-Retardo en la evacuación gástrica (gastroparesia)
	-Diarrea de predominio nocturno
	-Incontinencia esfinteriana
	-Constipación
Genitourinario	-Disfunción sexual
	-Eyaculación retrógrada
	-Vejiga neurogénica con retención urinaria e incontinencia
Alteraciones varias	-Retardo reacción pupilar
	-Anhidrosis
	-Intolerancia al calor
	-Sudoración gustatoria facial

Fuente: (Pan American Health Organization, 2010)

Hablando del diagnóstico es importante saber que no hay como basarse en la sintomatología ya que en muchas ocasiones los pacientes son asintomáticos es por eso que se debe examinar al paciente con frecuencia en busca de: presencia de amiotrofias, debilidad o hiporreflexia, pérdida de la percepción vibratoria o disfunción autonómica. Sin embargo esto no es suficiente ya que

otras patologías como hipotiroidismo, insuficiencia renal, deficiencia de la vitamina B12 y polineuropatía crónica desmielinizante pueden provocar la misma sintomatología en los pacientes con DM, es por eso que la neuropatía diabética es un diagnóstico de descartes habiendo que descartar ciertas patologías para diagnosticarla. (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010)

Cuadro 13. Procedimientos más utilizados en el exámen médico para evaluar neuropatía periférica

Reflejos osteotendinosos	Aquiliano y rotuliano
Sensibilidad vibratoria	Diapasón de 128 HZ colocado en el grueso artejo
Sensibilidad presora	Monofilamento de 10 g aplicado en el dorso del grueso artejo
Sensibilidad dolorosa	Punta de alfiler aplicada en el dorso del grueso artejo

Fuente: (Pan American Health Organization, 2010)

Hablando de tratamiento como se menciona en las demás complicaciones hay que mantener los niveles de glucosa dentro de lo normal al igual que un buen control metabólico. Hoy en día no existe un tratamiento específico y eficaz para tratar la neuropatía diabética no obstante se utiliza un tratamiento sintomático sobretodo para el dolor usando analgésicos, antiepilépticos como pregabalina, gabapentina, carbamacepina y topiramato, antidepresivos ya sean tricíclicos o inhibidores de la recaptación de la serotonina. En la mayoría de casos es necesario combinar dos

fármacos para disminuir la dosis. En el caso de alteraciones motoras la rehabilitación funciona adecuadamente. (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010).

Complicaciones renales

La nefropatía diabética o también llamada enfermedad renal por diabetes es la complicación de la diabetes que más va a afectar al paciente en su calidad de vida y va a reflejar el pronóstico que tiene. Esta consiste en una afectación en la microcirculación renal, es decir un daño en los pequeños vasos del riñón y como consecuencia provoca alteraciones tanto estructurales como funcionales sobretodo en el glomérulo. Esta se encuentra dentro de las primeras causas de muerte de los pacientes diabéticos y es la primera causa de insuficiencia renal terminal a nivel general. Aparece en aquellos pacientes diabéticos mal controlados de larga data, aparece aproximadamente en 10 a 15 años de haberse diagnosticado de diabetes. Tiene una prevalencia de 40 a 50% en los pacientes diabéticos. (Navarro-gonzález, Mora-fernández, Luis, Teruel, & Martínez-castelao, 2016)

Hay varia hipótesis que nos podrían explicar a qué se debe la aparición de la nefropatía en los pacientes diabéticos, la hipótesis metabólica, hemodinámica, neurohormonal y la tubular que es la que mayor importancia tiene. (Navarro-gonzález et al., 2016)

Hablando de fisiopatología cabe recalcar que es muy extensa participando los siguientes mecanismos: vía enzimática del sorbitol, proteína quinasa C, productos avanzados de la glucosilación, estrés oxidativo, factores de crecimiento, sistema renina-angiotensina, inflamación, entre otros. (Navarro-gonzález et al., 2016)

Vía enzimática del sorbitol

Esta vía tiene como resultado la reducción irreversible de la glucosa a sorbitol mediante la enzima aldosa-reductasa, normalmente esta vía no se encuentra activa pero cuando existen grandes cantidades de glucosa en la sangre esta se activa aumentando los niveles de glucosa dentro de la célula y por lo tanto aumentando los niveles de sorbitol lo que impide un adecuado funcionamiento de la vía glucolítica normal. El sorbitol produce edema celular causando así daño en los tejidos y cuando se oxida produce precursores de los productos avanzados de la glucosilación los cuales activan la proteína quinasa C lo que beneficia al estrés oxidativo. La aldosa-reductasa es una enzima que se caracteriza por provocar un gran daño celular y además potenciar los daños causados por otros procesos. (Navarro-gonzález et al., 2016)

Proteína quinasa C:

Dentro de los procesos de transducción de señales y modificación de ciertas funciones celulares, se encuentra involucrada la PCK ya que esta se encarga de la fosforilación de las proteínas encargadas de realizar ciertas funciones. Cuando existe un estado de hiperglicemia se activa un subtipo específico de PCK que es la PCK-b2 que activa a la fosfolipasa A2 y estimula la producción de prostaglandina A2 y tromboxano A2 los mismos que serán responsables de la modificación de la permeabilidad endotelial y la alteración de la respuesta a la angiotensina II. (Navarro-gonzález et al., 2016)

Productos avanzados de la glucosilación:

La formación de estos productos ocurre mediante la unión de glucosa a las proteínas que se

encuentran en todos los componentes celulares a nivel renal lo que producen especies reactivas de oxígeno y provoca alteraciones en la estructura y en la función celular, causando así múltiples daños en el riñón. Esto ocurre por la cantidad de glucosa, mientras más glucosa haya más productos avanzados de la glucosilación se formarán. (Navarro-gonzález et al., 2016)

Estrés oxidativo:

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) en este caso son producidas por un aumento en la actividad metabólica del riñón, estas especies tiene una elevada capacidad de oxidación causando así daño celular hasta llegar a la apoptosis. Este estrés oxidativo que está dado por la presencia de ROS es mayor mientras mayor es el daño renal, es por eso que en los pacientes diabéticos se ha encontrado gran cantidad de ROS sobretodo en el glomérulo y además se ha encontrado una disminución en la actividad de la superóxido dismutasa que es una de las principales enzimas que se encarga de la defensa antioxidante. (Navarro-gonzález et al., 2016)

Factores de crecimiento:

Existen varios factores de crecimiento involucrados como el TGF-B que al existir estados de hiperglucemia ocurre una sobreexpresión del mismo que estimulará la proliferación celular y la degradación de la matriz celular produciendo así fibrosis intersticial y esclerosis glomerular. El VEGF es el factor encargado de mantener la integridad del endotelio, los productos avanzados de la glucosilación van a disminuir las células que lo expresan sobretodo en las áreas de glomeruloesclerosis y esta disminución va a estimular una sobreexpresión local de VEGF aumentando la permeabilidad y causando alteraciones en el funcionamiento del endotelio. El

factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) está encargado en la regulación de múltiples procesos celulares pero sobretodo en la síntesis de la matriz extracelular, produciendo así un aumento en la síntesis de proteínas de la matriz extracelular y alteraciones en la estructura del citoesqueleto cuando existe un estado de hiperglucemia con la consiguiente expansión de la matriz mesangial, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial. (Navarro-gonzález et al., 2016)

Sistema renina-angiotensina:

La angiotensina A II es la encargada de la vasoconstricción de las arteriolas eferentes glomerulares, aumentar la presión intraglomerular y la presión de filtración. La unión de la angiotensina A II a sus receptores tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2) estimula una mayor vasoconstricción, una mayor producción de aldosterona y la activación de sustancias proinflamatorias que en conjunto provocarán un mayor crecimiento y proliferación celular, inflamación y fibrosis, dañando así el riñón del paciente. (Navarro-gonzález et al., 2016)

Inflamación:

Se ha observado la intervención de varios factores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), IL-1, IL-6, IL-18 y TNF-a que son los responsables de alteraciones intraglomerulares, aumento de la permeabilidad endotelial, proliferación de células mesangiales, aumento de la expresión de fibronectina, hipertrofia renal, citotoxicidad de células renales, inducción de apoptosis, inducción de estrés oxidativo, hiperfiltración renal, entre otras alteraciones. (Navarro-gonzález et al., 2016)

Según su evolución la nefropatía diabética se puede dividir en 5 estadios:

- **Estadio 1:** Se caracteriza por una hipertrofia e hiperfunción renal donde vamos a encontrar un aumento en el tamaño de los riñones, un aumento en la tasa de filtración glomerular y un aumento del flujo plasmático renal. (Navarro-gonzález et al., 2016)
- **Estadio 2:** Ya va a presentar alteraciones en el riñón, la tasa de filtrado glomerular va a comenzar a disminuir, ya comienza aparecer la proteinuria. A nivel histológico se puede observar un engrosamiento de la membrana basal del glomérulo y un aumento en el volumen mesangial. 30% de pacientes presentan HTA en este estadio. (Navarro-gonzález et al., 2016)
- **Estadio 3:** Conocido también como nefropatía incipiente, aquí ya encontramos la primera manifestación clínica que es la microalbuminuria, sin embargo la tasa de filtrado glomerular disminuirá hasta niveles normales. La hipertensión se encuentra en más del 50% de pacientes. (Navarro-gonzález et al., 2016)
- **Estadio 4:** Se acompaña de una proteinuria franca (macroalbuminuria) también se acompaña de edema, generalmente nocturno, simétrico y además presentará complicaciones oculares concomitantes (retinopatía). Más del 90% de estas pacientes ya presentan HTA. (Navarro-gonzález et al., 2016)

- **Estadio 5:** Es el último estadio donde se observa un daño renal terminal, se caracteriza por la presencia de proteinuria persistente, dependiendo de la tasa de filtrado glomerular se puede presentar el síndrome urémico en el cual el paciente va a presentar náuseas, vómito, edema, disnea de pequeños y medianos esfuerzos, edema pulmonar, prurito, manifestaciones de anemia, por lo que los únicos tratamientos en esta etapa serán la diálisis o el trasplante, y es muy común encontrar la presencia concomitante de otras complicaciones de varios órganos. (Navarro-gonzález et al., 2016).

Cuadro 14. Historia natural de la nefropatía diabética

Etapa	Cronología	Cambios y lesiones estructurales	Velocidad de filtración glomerular	Excreción de albúmina	Presión arterial	Reversible con control estricto de la glucemia	Reversible con tratamiento antihipertensivo
Hipertrofia e hiperfunción renal	Prevalencia variable en el momento del diagnóstico. Reversible con buen	Aumento del tamaño renal y glomerular	Aumentada de 20-50%	Puede aumentar, pero es reversible	Normal	Si	Normotensión en esta etapa

control metabólico							
Normoalbu	Casi	Engrosa	Aum	Norm	Nor	Descenso	Puede
minuria	todos los pacientes presentan normoalbu minuria en los primeros 5 años	mientamiento de la membrana basal después de dos años	enta de 20-50%	al por definición no anormal	mal	de la hiperfiltración	haber descenso en la fracción de filtración y en la excreción de albúmina
Etapa de transición	Variable	Se ignora	Elevada	En límites altos normales	Aumento de 3 mmHg/año	Probable aumento de HbA1c	En estudio
Nefropatía diabética incipiente	Prevalencia variable; 35% después de 6-20 años con diabetes	Mayor engrosamiento de la membrana basal y expansión mesangial, sobretodo de la matriz	Mayor que lo normal; comienza a descender con la aparición de proteinuria	20-200 y/min. Aumento de 20%/año, de origen glomerular	Aumento incipiente 3 mmHg/año si no se trata	Microalbuminuria estabilizada, VFG estable	Disminuye la microalbuminuria: es probable prevenir el descenso en la VFG

Proteinuria,	35%	Alteraci	Desci	Protei	Elev	No	Retardo
nefropatía	después de	ones	ende 10	nuria	ada,	reversible	en la
diabética	15-25 años	notables	mL/min/ año en	progresiv	aumento		progresión
franca	con diabetes		caso de	a de	de 5		reducida; se
			proteínur	origen	mmHg		recomienda
			ia franca	glomerul	año si		tratamiento.
				ar	no se		Meta:
					trata		135/185
							mmHg

Insuficienc	Después	Cierre	< 10	Desci	Elev	No	No
ia renal	de 15-25	glomerular	mL/min	ende por	ada si		
terminal	años con			cierre de	no se		
	diabetes			nefronas	trata		

Fuente: (Sociedad Mexicana De Nutrición Y Endocrinología, 2004).

Las principales manifestaciones que caracterizan a la nefropatía diabética son: la presencia de proteinuria persistente, hipertensión y una disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular. (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010).

Cuadro 15. Rango de la microalbuminuria que permiten identificar las diferentes etapas de la nefropatía diabética

Muestra	Recolección parcial de la primera orina de la mañana	Recolección de orina de 24 horas	Recolección de orina nocturna minutada
Unidades	Relación microalbuminuria/	Microalbuminuria en mg/24 horas	Microalbuminuria en mcg/minuto

	creatinuria en mg/g		
No nefropatía	< 30	< 30	< 20
Nefropatía Temprana (microalbuminuria)	30 a 300	30-300	20-200
Nefropatía clínica (Proteinuria)	> 300	> 300	> 200

Fuente: (Pan American Health Organization, 2010).

Se puede diagnosticar esta complicación a cualquier paciente que presente diabetes mellitus y los siguientes hallazgos: albuminuria persistente (> 300 mg/día), presencia de retinopatía diabética y ausencia clínica o de laboratorio de cualquier otra enfermedad renal o del tracto urinario. Para la albuminuria es necesaria la utilización de una prueba de orina específica ya que las tirillas reactivas tienen muy baja sensibilidad tomando en cuenta que podemos presentar presencia de proteínas en la orina en personas que realizan ejercicio físico intenso, aquellos que tienen fiebre, infecciones, infección de vías urinarias, aumento de la PA e insuficiencia cardíaca. Para descartar que la presencia de proteínas en la orina sea por alguna de las situaciones anteriormente mencionadas es necesario realizar de 2 a 3 veces el examen en un lapso de 3 a 6 meses. (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010).

En relación con el tratamiento es importante tener en cuenta que la medida más efectiva es la prevención, de manera específica la detección temprano de la microalbuminuria para así poder tratarla de manera temprana y eficiente mediante un control adecuado de los niveles de glucosa, mantener la PA dentro de los límites normales, en pacientes que no presenten proteinuria 130/80, los que si presenten cierto grado de microalbuminuria 125/75, además tratar la dislipidemia, entre otras. (Longo et al., 2012) (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010).

Pese a que se ha observado que un buen control de los niveles de glucosa disminuye la progresión de daño renal no se tiene claro si ocurre lo mismo una vez que la nefropatía se ha manifestado. (Longo et al., 2012) (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010)

Por otro lado es necesario considerar que ciertos fármacos se metabolizan a nivel renal, es por eso que cuando la función renal comienza a disminuir no se recomienda el uso de insulina, sulfonilureas y metformina.(Longo et al., 2012) (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010).

En cuanto a el tratamiento farmacológico se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB) disminuyen la evolución a nefropatía propiamente dicha aunque todavía no se ha demostrado que ayudan a conservar la tasa de filtración glomerular, estos fármacos se deben administrar por aproximadamente 3 meses a los pacientes quienes presentan microalbuminuria, luego de este período se debe realizar una medición de las proteínas en orina y continuar con el fármaco en igual o mayor dosis hasta que la microalbuminuria desaparezca o hasta haber alcanzado dosis tope.(Longo et al., 2012) (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, 2010).

Cuadro 16. Recomendaciones para el tratamiento de nefropatía diabética por etapas

Etapas	Recomendación
Etapa Inicial	-Control de la glucemia a niveles óptimos (HbA1c < 7%) -PA dentro de las metas (130/80 mmHg) -Vigilar la excreción urinaria de albúmina

Nefropatía diabética incipiente

- Control de la glucemia a niveles óptimos (HbA1c < 7%)

- PA dentro de las metas (125/75 mmHg)

- Vigilar la excreción urinaria de albúmina, independientemente de las cifras tensionales

- Inhibición de angiotensina

Nefropatía diabética franca

- Control de la glucemia a niveles óptimos (HbA1c < 7%)

- PA dentro de las metas (125/75 mmHg)

- Controlar la excreción urinaria de proteínas

- Inhibición de angiotensina

independientemente de las cifras tensionales

- Evitar desnutrición

- Restricción moderada de proteínas en pacientes seleccionados

Nefropatía con insuficiencia renal

- Control de la glucemia a niveles óptimos: evitar episodios de hipoglucemia

- PA dentro de las metas (125/75 mmHg)

- Inhibición de angiotensina

	-Vigilar hipercalemia
	-Evitar la desnutrición: valorar restricción de proteínas y de fosfatos
Insuficiencia renal terminal	-Tratamiento sustitutivo: diálisis o trasplante
	-Vigilar hipercalemia
	-Suspender la inhibición de angiotensina (depuración de creatinina < 15 mL/mi) en pacientes seleccionados

Fuente: (Sociedad Mexicana De Nutrición Y Endocrinología, 2004)

Complicaciones macrovasculares

Estas complicaciones aparecen de forma precoz antes de las complicaciones microvasculares, incluso desde que existe un estado de intolerancia a la glucosa. Estas ocurren principalmente por una aterosclerosis acelerada de los vasos sanguíneos de mediano y gran calibre debido a la inflamación de la capa íntima con depósitos extracelulares de colesterol y migración de células musculares de la capa media. Por otro lado, ocurre un daño del endotelio causado por un desequilibrio entre la vasoconstricción y la vasodilatación que es mediado por óxido nítrico. Tanto la aterosclerosis y el daño endotelial ocurren por la hiperglicemia y otros factores, tales

como: HTA, dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina, aumento de la trombogénesis, entre otros. (Sanzana, 2009)

Complicaciones cardíacas

El corazón es uno de los principales órganos afectados por la DM, teniendo múltiples manifestaciones tales como: miocardiopatía diabética, neuropatía autónoma cardíaca y enfermedad coronaria, que tanto a corto como a largo plazo, poseen una alta morbimortalidad. Lo primordial para la prevención y tratamiento de estas complicaciones es un adecuado control de los niveles de glucosa, los valores de presión arterial y los factores de riesgo cardiovascular. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

Miocardiopatía diabética

La miocardiopatía diabética (MCD) está dada por una disfunción diastólica como consecuencia de un engrosamiento del ventrículo que puede ser evidenciado mediante ecografía y esto ocurre por una presencia abundante de colágeno. Debido a todos los procesos que ocurren en la DM, la MCD tiene otras expresiones del daño de miocardio que presenta como la dilatación ventricular, la disfunción diastólica anteriormente mencionada y la disminución de la función sistólica. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

Por todas las alteraciones mencionadas anteriormente es importante realizar una detección precoz mediante exámenes de laboratorio y métodos de imágenes para poder instaurar un tratamiento temprano principalmente a base de antifibróticos con el fin de disminuir la morbimortalidad. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

Neuropatía autónoma cardíaca

La neuropatía autónoma cardíaca (NAC) incluye alteraciones en el sistema simpático y parasimpático contando así con manifestaciones generalizadas y en su mayoría simétricas que tendrán un gran impacto disminuyendo la esperanza de vida y empeorando cualquier patología cardiovascular concomitante. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

Las manifestaciones clínicas que con más frecuencia van a presentar estos pacientes son: taquicardia de reposo, hipotensión ortostática, intolerancia al ejercicio, muerte súbita y paro cardíaco generalmente en la inducción anestésica cuando el paciente se va a someter a algún procedimiento quirúrgico. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

En el examen físico de estos pacientes se toma la presión y pulso, tanto sentado como acostado, para luego proceder con la medición de los siguientes parámetros diagnósticos como: variabilidad del intervalo RR primero durante la espiración y luego en la inspiración; al realizar maniobras de valsalva se podrá observar cambios en la frecuencia cardíaca y cambio de los valores de frecuencia cardíaca y presión arterial al cambiar de posición. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

En cuando a la prevención lo primordial es el control de los niveles de glucosa, cifras de presión arterial, control de dislipidemia y el abandono de hábitos tabáquicos y alcohólicos. Para el tratamiento se añadirá a las medidas preventivas el uso de fármacos de dos grupos: inhibidores de la enzima convertidora como el quinapril y betabloqueantes como atenolol y propranolol que son con los que más beneficios se ha encontrado. (Zavala U. & Florenzano U., 2015).

Enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria (EC), especialmente la de tipo aterosclerótica, es la patología que con más frecuencia se ha asociado a la DM, predisponiendo así a dichos pacientes a un mayor riesgo de sufrir un Infarto agudo de miocardio (IAM); sin embargo, es importante tener en cuenta que no todos los pacientes tendrán el mismo riesgo ya que esto va a depender del número de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que el paciente presente. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

Dentro de los FRCV se encuentran los siguientes: edad, HTA, dislipidemia, tabaquismo, historia familiar de EC, DM diagnosticada hace más de 15 años, mal control de la enfermedad, microalbuminuria, insuficiencia renal, retinopatía, obesidad visceral entre otros. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

Hablando de los procesos fisiopatológicos que ocurren en la EC, la hiperglicemia y la dislipidemia son los principales responsables de la gluco y lipotoxicidad que como consecuencia provocarán: productos avanzados de la glucosilación avanzada, oxidación de la matriz extracelular, alteraciones en el funcionamiento endotelial, falta de activación del óxido nítrico. Por otro lado, los FRCV producen una falta de equilibrio en el sistema de coagulación y el sistema antifibrinolítico produciendo como resultado un estado de procoagulante. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

Las principales manifestaciones clínicas de la EC en la DM pueden ser agudas como crónicas. Dentro de las agudas se encuentra el IAM y la angina inestable, las cuales son responsables de una elevada mortalidad. Por otro lado, dentro de las crónicas encontramos la angina crónica también conocida como isquemia silente ya que por la neuropatía el paciente no tendrá los

síntomas típicos que un paciente no diabético sí puede percibir. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

En cuanto al diagnóstico es un tema complejo ya que la EC, en algunos casos, suele aparecer antes de que al paciente se le diagnostique de DM. Es por eso que se comenzará a realizar un tamizaje a los pacientes diabéticos mayores de 40 años y a los menores de 40 años que presenten FRCV. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

Dentro de los métodos de diagnóstico tenemos el electrocardiograma (ECG) en reposo, observándose la presencia de onda Q o modificaciones en ST-T. El ECG de esfuerzo es otro de los métodos diagnósticos que sirve más para conocer el pronóstico que el paciente tendrá en aproximadamente los 10 años siguientes; sin embargo, si la prueba sale negativa no podemos descartar que exista EC por lo que hay que confirmar con otros métodos. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

La tomografía axial computada (TAC) de las arterias coronarias va a valorar si en estas se encuentran depósitos de calcio, no obstante no se tiene claro la sensibilidad ni la especificidad de este método. La angiografía se considera el gold estándar y, a diferencia de la TAC, se sabe que tiene una alta sensibilidad y una alta especificidad, sin embargo tiene ciertas limitaciones como el riesgo -aunque este es mínimo- y el costo elevado. Debido a la nefrotoxicidad del contraste que requiere este estudio es necesario tomar las medidas preventivas adecuadas como la realización de exámenes antes y después del procedimiento, suspender fármacos que tengan una excreción renal por lo menos 48 horas y contar con una apropiada hidratación antes, durante y después del mismo. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

Dentro de la prevención, las medidas que más ayudan son: dieta adecuada, actividad física y abandono del hábito tabáquico ya que la obesidad y ¿?????Para el tratamiento es indispensable

diferenciar los pacientes que necesitan solo tratamiento farmacológico de los que necesitan tratamiento farmacológico acompañado de revascularización que por lo general son los pacientes que siguen presentando sintomatología pese a una toma adecuada de la medicación. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

Acerca del tratamiento farmacológico, los más usados son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas para el receptor de la angiotensina II (ARA II) ya que cuentan con múltiples beneficios como: control de la HTA, disminuyen la excreción urinaria de albúmina, previenen el deterioro de la función renal, estimulan la remodelación miocárdica, disminución de episodios cardiovasculares, entre otros. Lo más recomendable es empezar con IECAS y, si es que el paciente no los tolera, cambiar a ARA II y de acuerdo con la tasa de filtrado glomerular se añadirá diuréticos tiazídicos o diuréticos de asa. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

En relación al uso de aspirina para prevenir la trombosis, no se tiene claro el nivel de evidencia con que se cuenta pero se recomienda el uso de aspirina a pacientes diabéticos que tengan RCV elevado en dosis de 75 o 162 mg. Sin embargo, si se ha demostrado beneficio en pacientes quienes cuenten con un evento cardiovascular preexistente. ERs por eso que, si no existe ninguna contraindicación formal, se recomienda su uso. Por otro lado el uso de estatinas es útil en aquellos que tienen un RCV elevado, para disminuir el colesterol LDL. (Zavala U. & Florenzano U., 2015)

Complicaciones neurológicas

Al tener el diagnóstico de diabetes el riesgo de ictus sube a 3 veces para isquémico y 1.5 para hemorrágico, **econtrase que cada 12 diabéticos de 1000 tienen un ictus al año y como**

consecuencia provocando de todas las muertas de los pacientes diabéticos el 20%???. (Gonzalez, 2011)

Es muy común que los pacientes diabéticos presenten más factores de riesgo como: fibrilación auricular, síndrome metabólico, HTA, dislipidemia, consumo de tabaco, obesidad, entre otros, para presentar ictus. Dentro de la diabetes también existen factores que aumentan el riesgo tales como duración de la enfermedad, control de la misma, resistencia a la insulina, entre otros. (Gonzalez, 2011)

Se ha visto que aproximadamente del 15 al 30% de pacientes que tienen un ictus de tipo isquémico presentaron un diagnóstico de diabetes de base. Por otro lado, el 25% de pacientes que presentaron ictus no sabía que tenía diabetes por lo que fueron diagnosticados en el momento del episodio. (Gonzalez, 2011)

La principal explicación para que esta patología sea más frecuente en los pacientes diabéticos es que la hiperglicemia provoca la glicosilación de proteínas y, como consecuencia, una aceleración en el proceso de aterogénesis. Por otro lado, para ayudar a acelerar el proceso de aterogénesis se encuentran incrementados los factores proaterogénicos, lo que conlleva a una disfunción endotelial, aumento de la agregación y adhesión plaquetaria, alteraciones en la fibrinólisis, entre otros. Además existe una alteración en la autorregulación del flujo cerebral.

Las manifestaciones clínicas difieren de los pacientes no diabéticos, ya que en los pacientes diabéticos se presentan ictus de tipo isquémico con más frecuencia y hemorrágicos con menor frecuencia. (Gonzalez, 2011)

En la fase aguda es importante tener un adecuado control de la hiperglicemia ya que esta puede convertir el ictus isquémico en hemorrágico. (Gonzalez, 2011)

Dentro de la prevención que todavía se encuentra en discusión se recomienda el uso de aspirina en dosis de 75 a 162 mg/ día en pacientes diabéticos mayores de 40 años y en menores de 30 si es que tienen algún riesgo cardiovascular adicional. (Gonzalez, 2011)

Otros medicamentos que reducen la incidencia de ictus son los siguientes: metformina, estatinas, gemfibrozilo, IECAS, ARA II. (Gonzalez, 2011)

Por último, es importante un adecuado control de la glucosa y de los valores de HTA para disminuir la incidencia. (Gonzalez, 2011).

Complicaciones vasculares

Esta complicación ocurre como todas las demás principalmente por un estado crónico de hiperglicemia que a nivel vascular lo que va a causar es un daño endotelial, alteración en la función normal del músculo liso vascular, defecto en el metabolismo de los lípidos y cambios en la coagulación, lo que provocará la presencia de patologías tanto micro como macrovasculares, pero en este caso nos enfocaremos en la última. La prevalencia de enfermedad vascular en los diabéticos es de aproximadamente el 19%, siendo más frecuente en pacientes de 60 años para arriba. (A., Rodrigo Julio; Galleguillos, 2009)

En cuanto a la fisiopatología de esta complicación, ocurre por el daño que causa la hiperglucemia en las células endoteliales provocando así cambios en el flujo sanguíneo, alteraciones en la migración de varias células entre las capas que existen en las paredes del vaso sanguíneo, modificaciones en la diapédesis normal de células del sistema inmune y productos trombóticos. (A., Rodrigo Julio; Galleguillos, 2009)

Por otro lado, también se produce una disminución de óxido nítrico (NO) por medio de una inhibición de su enzima productora que es la óxido nítrico sintetasa (NOS) y, como consecuencia, aumentará la cantidad de radicales libres, provocando un estado de estrés oxidativo que se mantendrá hasta que los niveles de glucosa disminuyan. Al encontrarse disminuido el NO ocurrirá una alteración en la vasodilatación y se encontrará inhibida la mitosis de células musculares lisas con mayor predisposición en los vasos distales. (A., Rodrigo Julio; Galleguillos, 2009).

Otro componente que afecta al endotelio es la presencia de ácidos grasos libres ya que estos estimulan la producción de PKC, que causa una alteración en los factores de transcripción implicados en la NOS, disminuyendo la producción de NO y, por otra parte, disminuyen la expresión de receptores de la insulina en la membrana. (A., Rodrigo Julio; Galleguillos, 2009)

Sin embargo, no solo está involucrado el NO sino que también existe una síntesis de endotelina y prostaglandinas vasoconstrictoras debido a una sobreexpresión de ciclooxigenasa 2, la endotelina se encargará de promover la inflamación y estimular la contracción y crecimiento de las células musculares lisas. Estas células tienen una gran importancia ya que presentan una alteración en su equilibrio entre los mecanismos relajadores dados por el endotelio y la vasoconstricción mediada por el sistema simpático, ganando la vasoconstricción con la consecuente hiperplasia y alteración en la migración de miocitos. (A., Rodrigo Julio; Galleguillos, 2009).

En relación a las plaquetas estas también se enfrentan al estrés oxidativo provocando alteraciones en la activación y agregación plaquetaria, también aumentan los receptores Ib, IIa, IIb estimulando la interacción del factor de Von Willebrand aumentando la predisposición de padecer fenómenos trombóticos. Igualmente existe una alteración en el equilibrio de factores de

coagulación y factores anticoagulantes estableciéndose un estado de procoagulación. (A., Rodrigo Julio; Galleguillos, 2009)

Hablando de las manifestaciones clínicas los pacientes presentan claudicación intermitente, ausencia de pulsos distales, frialdad de las extremidades, cambios tróficos de la piel, dolor en reposo, necrosis, entre otros. Al momento de sentir los pulsos hay que tener en cuenta la baja sensibilidad que esta maniobra tiene tanto por parte del operador como del paciente, ya que para realizarla se necesita tener experiencia porque en algunos casos los pacientes presentan obesidad, edema muy marcado o variaciones anatómicas dificultando su realización. (A., Rodrigo Julio; Galleguillos, 2009)

Para el diagnóstico se cuenta con varios métodos como el estudio arterial no invasivo (EVNI). Este se trata de el cálculo de la cantidad de sangre que llega a los territorios vasculares más distales de las extremidades inferiores y consiste en la medición de presiones segmentarias mediante: el índice tobillo/brazo, curva doppler simple, registro de volumen de pulso, fotopleetismografía. En aquellos pacientes en los que exista una disminución de la presión de más de 30 mmHg de un segmento a otro quiere decir que presenta una estenosis significativa. (A., Rodrigo Julio; Galleguillos, 2009)

Otro método es el eco doppler arterial que nos ayuda a observar la anatomía y morfología de los vasos, sin embargo debe ser realizado por una persona con experiencia y en el caso de los vasos profundos la sensibilidad disminuye. (A., Rodrigo Julio; Galleguillos, 2009)

En cuanto a la angioTac y la angio resonancia son muy útiles, en cuanto a anatomía se trata, pero hay que tener en cuenta que no se puede realizar en pacientes con insuficiencia renal crónica o alergia al contraste. (A., Rodrigo Julio; Galleguillos, 2009)

La angiografía es el gold estándar ya que nos permite evidenciar con mucha exactitud dónde se encuentra la lesión y su morfología, pero se trata de un método invasivo que puede provocar complicaciones como hematomas, pseudoaneurismas, nefrotoxicidad y alergia al contraste. (A., Rodrigo Julio; Galleguillos, 2009)

En relación al tratamiento, como ya se ha mencionado anteriormente, lo más recomendable es mantener un buen control de los niveles de glucosa, así como de los valores de presión arterial acompañado de una dieta adecuada, actividad física, abandono del hábito tabáquico. (A., Rodrigo Julio; Galleguillos, 2009)

Dentro del tratamiento farmacológico se sugiere el uso de ácido acetil salicílico como terapia antiplaquetaria, los hipolipemiantes como estatinas y benzofibrato también están recomendados al igual que el cilostazol el cual se ha demostrado ser el fármaco más eficiente para esta complicación al relajar la musculatura lisa vascular e impedir la agregación plaquetaria mediante la inhibición de la fosfodiesterasa III. (A., Rodrigo Julio; Galleguillos, 2009)

Acerca de la cirugía de revascularización existen varias técnicas mediante puentes arteriales o endarterectomía y pueden ser mediante venas del mismo paciente o mediante prótesis obteniendo un mejor resultado en aquellos en los que se usan venas. (A., Rodrigo Julio; Galleguillos, 2009)

Otras complicaciones

En estas se encuentran las complicaciones: bucales, de las extremidades inferiores -siendo el pie diabético la principal-, gastrointestinales, genitourinarias, dermatológicas, infecciosas.

Complicaciones bucales

Los problemas odontológicos son más frecuentes en pacientes diabéticos que en no diabéticos, sobretodo en aquellos que no tienen un adecuado control, teniendo una mayor predisposición a la infección y período de cicatrización y curación más largos, siendo los más comunes las caries y la piorrea; sin embargo, la complicación más grave son los abscesos dentales ya que puede causar diseminación a distancia, pudiendo llegar a causar lesiones en corazón, riñones, articulaciones, entre otros, y, en el peor de los casos, septicemia. (Ortega, 2002) (Castellanos-Cosano et al., 2011) (Millán, 2014)

Dentro de los mecanismos implicados en las complicaciones bucales, encontramos los siguientes: inmunológicos, alteraciones en el metabolismo del colágeno, alteraciones de la vascularización, cambios de la microflora subgingival y modificaciones en el líquido crevicular gingival, alteración de la función de los neutrófilos y disminución de la leucotaxis y de la fagocitosis. (Ortega, 2002) (Castellanos-Cosano et al., 2011)

La piorrea se trata de la infección de las encías causada generalmente por falta de una higiene adecuada lo que provoca una acumulación de gran cantidad de pus alrededor de los dientes destruyendo así los tejidos adyacentes y causando una caída precoz de los dientes. (Ortega, 2002) (Castellanos-Cosano et al., 2011)

Las caries dentales debido al bajo consumo de azúcar del paciente diabético deberían ser menos frecuentes, sin embargo se presentan con mayor frecuencia y mayor intensidad, consisten en un proceso largo donde poco a poco se va destruyendo el diente formándose un absceso que termina por destruir la raíz por completo. Esto ocurre debido a las alteraciones sensoriales, periodontales y salivares que presentan los pacientes diabéticos. (Ortega, 2002) (Castellanos-Cosano et al., 2011) (Millán, 2014).

La periodontitis está asociada al mal control de los niveles de glucosa y es una complicación de un tratamiento inadecuado de la gingivitis ya que las encías se separan de los dientes formando espacios que también pueden llegar a infectarse y si no se trata de manera rápida y precoz las encías, el tejido conectivo y el hueso pueden destruirse. (Ortega, 2002) (Millán, 2014).

Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes, pero no menos importantes, son las siguientes: candidiasis, glosodinia, liquen plano, disfunción salival y del sentido del gusto disestesias neurosensitivas y xerostomía. (Ortega, 2002) (Millán, 2014).

También es frecuente en aquellos pacientes con DM mal controlada y que usan prótesis la estomatitis aftosa y la infección candidiásica. Por otro lado, también es frecuente el síndrome de boca ardiente que consiste en una sensación de ardor y dolor en la cavidad bucal sin que exista una alteración que lo explique por lo que se cree es provocado por la neuropatía diabética. (Millán, 2014).

Es importante que los pacientes diabéticos se realicen exámenes odontológicos periódicos aproximadamente cada 6 meses así no presente ninguna de las alteraciones mencionadas anteriormente. Igualmente es trascendental tener una adecuada técnica al momento de cepillar los dientes y recordar que debe realizarse después de cada comida y antes de acostarse. (Ortega, 2002).

Complicaciones de las extremidades inferiores

Las principales complicaciones de los pacientes diabéticos en las extremidades inferiores son las infecciones, úlceras y, como consecuencias de estas, amputaciones. Se cree que la DM es la principal causa de amputaciones de extremidades inferiores no traumática causando una gran morbilidad. (Longo et al., 2012)

Existen varios factores de riesgo para llegar a una amputación de alguna de las extremidades inferiores y son los siguientes: DM diagnosticada hace más de 10 años, mal control de la hiperglucemia, sexo masculino, neuropatía periférica, alteraciones en la anatomía del pie, tabaco, enfermedad vascular periférica, antecedentes de úlceras, antecedentes de amputación previa. Los mecanismos que causan estas complicaciones son los siguientes: (Longo et al., 2012)

Alteraciones en la sensibilidad propioceptiva, esto dificulta la marcha normal debido a un inadecuado sostén del peso corporal durante el desplazamiento de la persona y como consecuencia existirá una formación de úlceras y callosidades. (Longo et al., 2012)

La neuropatía, tanto motora como sensitiva, produce un mal funcionamiento en los músculos del pie causando así modificaciones en la estructura del pie como pie en garra, dedo en martillo, articulación de charcot, prominencia de las cabezas de los metatarsianos, entre otras. (Longo et al., 2012)

La neuropatía sensitiva periférica es responsable de los traumatismos a repetición del paciente, que muchas veces pasan inadvertidos pero a la larga pueden tener graves consecuencias. Esto sucede por un alteración en los mecanismos habituales de protección. (Longo et al., 2012)

La neuropatía vegetativa ocasiona una modificación en el flujo sanguíneo superficial de la piel y, como resultado, sequedad extrema de la piel y formación de fisuras. (Longo et al., 2012)

La enfermedad vascular periférica sumada a la cicatrización defectuosa impiden la mejoría de las heridas por más pequeñas que estas sean y no conforme con eso estimulan su crecimiento y posteriormente infección. (Longo et al., 2012)

El tratamiento más efectivo para las complicaciones anteriormente mencionadas es la prevención mediante la información y educación al paciente. Es importante que en cada consulta

médica se detecte a los pacientes de alto riesgo, esto quiere decir que es esencial el examen físico del paciente diabético, revisando de forma integral ambas extremidades inferiores (Longo et al., 2012)

Cuadro 17. Autocuidado del paciente con pie diabético

Pilares de la educación del paciente diabético para evitar complicaciones de las extremidades inferiores
<ul style="list-style-type: none">● Correcta elección del calzado adecuado y examinarlo antes de colocárselo● Cambiar de medias diariamente● Revisión diaria de los pies incluyendo planta y talón, para así poder identificar traumatismos menores● Adecuada higiene diaria de los pies para mantener la piel en condiciones adecuadas, dando importancia al adecuado secado● No utilizar agua ni almohadillas calientes para calentar los pies● No utilizar agua muy caliente al momento del baño● Uso de crema hidratante para el buen mantenimiento de la piel de los pies● Acudir donde un podólogo para el corte de uñas● Evitar tratar cualquier lesión en los pies por el mismo paciente● Evitar caminar descalzo● Acudir inmediatamente a cualquier centro de salud en caso de notar alguna lesión o traumatismo

Fuente: (Tirado, López, & Tirado, 2014)

Pie diabético

El pie diabético es un conjunto de síndromes que cuenta con una morbilidad elevada pudiendo provocar amputaciones. Es causado por una combinación entre neuropatía, isquemia e infecciones que, en conjunto, producen alteraciones por microtraumas. (Tirado et al., 2014)

Tiene una prevalencia en los pacientes diabéticos que va de 2.4 a 5.6% y un paciente que tenga diabetes tiene 15 veces más probabilidad de sufrir una amputación que un paciente no diabético. Existen tres tipos de factores que están involucrados en esta patología: los factores predisponentes como la atrofia muscular y la sequedad de la piel, los factores precipitantes como traumatismos, en su mayoría mecánicos y los factores agravantes como una úlcera sobreinfectada que a la larga se puede convertir en celulitis o artritis séptica. (Tirado et al., 2014)

Cuadro 18. Principales signos y síntomas de los componentes que conducen al pie diabético

Componente	Síntomas	Signos
Vascular	-Pies fríos -Claudicación intermitente -Dolor en reposo (puede estar atenuado por la neuropatía)	-Palidez, cianosis o gangrena -Disminución de la temperatura -Ausencia de pulso pedio y tibial -Rubor de dependencia

		-Retardo de llenado capilar (> 3-4 segundos)
Neurológico	-Sensitivos: disestesias, parestesias, anestesia	-Pérdida de la sensibilidad táctil, vibratoria y térmica
	-Autonómicos: piel seca por anhidrosis	-Hiperestesia -Disminución o ausencia de reflejo aquiliano
	-Motores: debilidad muscular	-Debilidad y/o atrofia muscular -Disminución del vello -Lesiones hiperqueratósicas (callos) -Cambios tróficos en las uñas
Alteraciones en la biomecánica del pie	Cambio en la forma del pie y aparición de callos plantares	-Pie cavo -Dedos de garra -Movilidad articular limitada -Pie caído

		-Cambio rápido e indoloro en la forma del pie asociado a edema y sin antecedentes de traumatismo (artropatía de charcot)
Trauma	Usualmente atenuados por la neuropatía	-Uña encarnada -Rubor -Callo -Úlcera
Infección	Usualmente atenuados por la neuropatía	-Calor y rubor -Supuración -Perionixis -Dermatomicosis

Fuente: (Pan American Health Organization, 2010)

Las manifestaciones clínicas del pie diabético son muy amplias debido a que puede presentarse como: úlceras, artropatía de Charcot, necrosis digital, celulitis o linfangitis, infección necrotizante de tejidos blandos, osteomielitis. (Tirado et al., 2014)

En cuanto a la clasificación, la más usada es la de Wagner que clasifica según el grado de afectación del pie que por lo general es en la planta y muy rara vez en el dorso del pie. (Tirado et al., 2014)

Cuadro 19. Clasificación de los grados de severidad del pie diabético de acuerdo con la escala de wagner

Grado 0	Pie en riesgo por presencia de enfermedad vascular periférica, neuropatía, deformidades ortopédicas, pérdida de la visión, nefropatía, edad avanzada
Grado 1	Úlcera superficial
Grado 2	Úlcera profunda que llega a tendón, ligamento, articulaciones y/o hueso
Grado 3	Infección localizada: celulitis, absceso, osteomielitis
Grado 4	Gangrena local
Grado 5	Gangrena extensa

Fuente: (Tirado et al., 2014)

Con relación al diagnóstico es importante el examen físico donde encontraremos una piel atrófica, sin vellos, uñas frágiles y quebradizas. Se cuenta con ayudas diagnósticas como el uso del diapason de Rydel-Seifferd, el monofilamento Semmes-Weststein, el índice tobillo brazo y la ecografía doppler los cuales complementarán a los signos clínicos ayudado a llegar al diagnóstico de pie diabético. (Tirado et al., 2014)

Las complicaciones a las que se puede llegar si es que no existe un correcto diagnóstico y un tratamiento eficaz y precoz son: la infección que se la puede evidenciar por la presencia de rubor, olor desagradable, exudado purulento y en algunos casos leucocitosis. La isquemia donde se encontrará dolor, eritema periférico, presencia de zonas necróticas y piel brillante. Por último, el dolor neuropático que en la mayoría de casos va a provocar alteraciones en el sueño. (Tirado et al., 2014)

Acercas del tratamiento hay que saber en qué casos el paciente necesita ser hospitalizado y en cuales será suficiente un tratamiento ambulatorio. Son criterios de hospitalización los siguientes: infecciones de gran intensidad que puedan poner en riesgo la extremidad, infecciones en pacientes con una circulación colateral insuficiente que tengan un riesgo elevado de gangrena, celulitis que aumenta con rapidez, sospecha de osteomielitis, falta de respuesta a un tratamiento adecuado en 4 a 5 días, toma del estado general, paciente poco colaborador, falta de redes de apoyo, inaccesibilidad a una casa de salud. (Tirado et al., 2014)

En el caso de presentar dolor muy intenso será necesario la administración de analgésicos de acuerdo a la intensidad del dolor. En cuanto al uso de antibióticos en las lesiones wagner 1 o 2 se utilizará amoxicilina + ácido clavulánico, levofloxacino, moxifloxacino o clindamicina. En lesiones a partir de Wagner 3 ya se requiere terapia antibiótica intravenosa a base de piperacilina/tazobactam, ceftriaxona + metronidazol o vancomicina. En pacientes muy graves se podrá utilizar imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam + linezolid, vancomicina. (Tirado et al., 2014)

Cuadro 20. Recomendaciones para el tratamiento del pie diabético de acuerdo con la escala de wagner

Grado	Recomendación
Grado 0: pie de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> -Lavado correcto con jabón neutro y secado exhaustivo -Uso de cremas de urea o de lanolina -Utilizar piedra pómez para eliminar durezas -Retirada de callos por podólogo -Uso de plantillas para las deformidades óseas -Usar zapatos que no compriman los dedos -Aplicar antibióticos tópicos -Evitar la humedad del pie
Grado 1: úlceras superficiales	<ul style="list-style-type: none"> -Reposo absoluto del pie afectado durante 3 a 4 semanas -Lavado abundante de la lesión con solución salina al 0.9% -Debridamiento de flictenas -No usar antisépticos locales muy concentrados -Curaciones cada 24 a 48 horas -Mantener las úlceras hidratadas mediante ácidos grasos hiperoxigenados
Grado 2: úlceras profundas	<ul style="list-style-type: none"> -Reposo absoluto del pie afectado -Signos de alarma que nos indique infección: celulitis, exudado purulento, mal olor -Limpieza de la lesión con solución salina al 0.9% -Exploración interna de la úlcera -Debridamiento quirúrgico del tejido necrótico y/o utilización de enzimas proteolíticas

	-Curaciones cada 24 a 48 horas
	-Tratamiento antibiótico en base al antibiograma
Grado 3: úlceras profundas más absceso	-Debridamiento quirúrgico en las zonas donde se halle celulitis, abscesos, osteomielitis, o signos de sepsis
	-Tratamiento con antibióticos
Grado 4: gangrena de los dedos del pie	-El paciente debe ser hospitalizado para estudiar su circulación periférica y valorar tratamiento quirúrgico por parte de cirugía vascular
Grado 5: gangrena del pie	-El paciente debe ser hospitalizado para amputación

Fuente: (Tirado et al., 2014)

Complicaciones genitourinarias

Dentro de estas complicaciones podemos encontrar el descenso del deseo sexual tanto en hombres como en mujeres, dispareunia, disminución de la lubricación vaginal, disfunción eréctil y cistopatía. Lo más frecuente es la disfunción eréctil y la eyaculación retrógrada y lo primero en aparecer, puede ser la primera sintomatología de la neuropatía diabética y se están estrechamente relacionados con la edad del paciente y la duración de la DM, mientras mayor sean ambos mayor probabilidad tendrá el paciente de presentar disfunción eréctil. Estos pueden aparecer sin necesidad de tener otra sintomatología de la neuropatía. (Longo et al., 2012) (Sanzana, 2009) (Millán, 2014)

La cistopatía se caracteriza por una falta de sensibilidad vesical, esto quiere decir que el paciente no siente cuando la vejiga está llena por consiguiente no podrá tener una micción adecuada, luego los músculos de la vejiga dejarán de funcionar adecuadamente y aumentará el

tamaño de la misma, como consecuencia aparece la incontinencia, disminución en la frecuencia de la micción y aumento de residuo postmiccional acompañado de un aumento en la frecuencia de infecciones urinarias por lo que muchas veces será necesario la utilización de métodos especiales como estudios urodinámicos y cistometrías para el adecuado diagnóstico y manejo de las mismas. (Longo et al., 2012) (Sanzana, 2009) (Millán, 2014).

Complicaciones gastrointestinales

Las complicaciones gastrointestinales se presentan como resultado de una hiperglucemia crónica que altera la función parasimpática y como consecuencia se produce una alteración en la motilidad y el funcionamiento del aparato digestivo presentando así una demora en el vaciamiento gástrico más conocido como gastroparesia que se acompaña de estreñimiento alternado con diarrea nocturna. (Longo et al., 2012) (Sanzana, 2009).

La diarrea está causada por una alteración de la motilidad del intestino delgado seguido de un sobrecrecimiento bacteriano y un aumento de la actividad secretoria. Por otro lado, la constipación se explica por una alteración en la función de las neuronas intrínsecas y extrínsecas de las neuronas intestinales acompañado de una disminución del reflejo gastrocólico. También es frecuente la incontinencia fecal debido a una alteración en el esfínter anal ya sea en interno como en el externo. (Longo et al., 2012) (Millán, 2014) (Sanzana, 2009).

A nivel de esófago, debido a un trastorno del peristaltismo y disfunción del esfínter esofágico inferior, es muy común el reflujo gastroesofágico. A nivel de hígado, la esteatosis hepática que no es más que la acumulación de lípidos en el hígado que generalmente es benigno y a nivel de hígado existe una disminución de su función exócrina, sin embargo no es tan intensa como para provocar manifestaciones clínicas. (Millán, 2014) (Sanzana, 2009).

Infecciones

Las infecciones en los pacientes diabéticos ocurren con mayor frecuencia, presentándose con una mayor gravedad y en muchas ocasiones son infecciones comunes que no afectan a las personas que no tienen DM, esto ocurre debido a la hiperglucemia que produce una mayor colonización de microorganismos en especial de hongos como la *Candida*. Existen factores para que un paciente sea más susceptible que otro como: la duración de la enfermedad, las comorbilidades y un mal control de los niveles de glucosa. (Longo et al., 2012) (Millán, 2014)

Por otro lado también son comunes infecciones extrañas que se podrían considerar casi propias de los pacientes diabéticos como: otitis externa maligna causada por *P. aeruginosa* que ataca los tejidos blandos alrededor del conducto auditivo, esta infección se caracteriza por la presencia de dolor de gran intensidad acompañado de abundante secreción purulenta que si no se trata a tiempo y adecuadamente puede terminar en una meningitis u osteomielitis. (Longo et al., 2012) (Millán, 2014)

Infecciones enfisematosas de la vía biliar, mucormicosis rinocerebral, neumonía causada con mayor frecuencia con microorganismos gram negativos, infecciones urinarias ya sean bajas o altas son causadas tanto por microorganismos comunes como por levaduras, de los tejidos blandos, de la piel y mayor riesgo de infección de heridas postquirúrgicas. (Longo et al., 2012) (Millán, 2014)

Complicaciones dermatológicas

Las principales complicaciones dermatológicas en los pacientes se caracterizan por una mayor demora en la cicatrización tanto de heridas como de úlceras cutáneas. Otras manifestaciones las veremos a continuación: (Longo et al., 2012)

La dermatopatía diabética presenta pápulas pretibiales pigmentadas que empiezan como zonas eritematosas y progresan a zonas circulares completamente pigmentadas. Esta dermatopatía diabética se debe a golpes leves que sufren los pacientes diabéticos en la región pretibial, especialmente personas mayores por sus condiciones especiales. También es frecuente la aparición de úlceras en la región pretibial. (Longo et al., 2012) (Departamento De Dermatología Clínica las Condes, 2011) (Millán, 2014)

Otra alteración dermatológica, aunque menos frecuente, es la Necrobiosis lipoídica diabetorum que consiste en la aparición de una placa eritematosa, con ulceración central, centros atróficos de bordes irregulares, hiperpigmentada que cada vez va aumentando más de tamaño, esta se presenta con mayor frecuencia en pacientes DM de tipo 1, por lo general mujeres jóvenes que presentan de manera concomitante neuropatía y retinopatía. (Longo et al., 2012) (Departamento De Dermatología Clínica las Condes, 2011) (Millán, 2014)

La acantosis nigricans se manifiesta con la presencia de placas aterciopeladas localizadas generalmente en los pliegues en especial en el cuello y es un indicador de resistencia grave a la insulina. El escleredema es una consecuencia de las infecciones cutáneas presentado zonas de engrosamiento en la piel. El granuloma anular es la aparición de placas eritematosas, puede ser de dos tipos, localizado o generalizado que con mayor frecuencia se localizan en tronco y extremidades. (Longo et al., 2012) (Departamento De Dermatología Clínica las Condes, 2011) (Millán, 2014)

La lipoatrofia y lipohipertrofia muy comúnmente en zonas donde se administra la insulina subcutánea, sin embargo es muy poco frecuente. Por último, la xerosis y el prurito son las manifestaciones cutáneas que mas presentan los pacientes diabéticos, pero estas son de fácil manejo al utilizar constantemente cremas tópicas hidratantes. (Longo et al., 2012) (Departamento De Dermatología Clínica las Condes, 2011) (Millán, 2014)

Prevención

La DM tipo II es antecedida por una etapa en la cual aparecen IGT o IGF además de modificaciones en el estilo de vida, con la utilización de ciertos fármacos se puede impedir o retrasar el inicio de la misma. Ha sido demostrado gracias al DPP (Diabetes Prevention Program), que el aplicar cambios intensivos sobre el estilo de vida de los pacientes con IGT evadieron o demoraron la aparición de diabetes mellitus tipo II en un 58% de los casos versus el placebo. Los cambios inducidos en el estilo de vida de estos pacientes fueron modificación de la dieta e introducción de ejercicio durante media hora diaria, durante cinco días a la semana. (Longo et al., 2012)

En cuanto a la utilización de fármacos, este mismo estudio demostró que la metformina logró evitar/ retrasar la diabetes melitus tipo II en un 31% de los casos. Se evidenció también que los pacientes que fueron incluidos en el grupo de intervención, durante los 3 años de duración del programa lograron una perdida de su peso corporal del 5 a 7%. (Longo et al., 2012)

Es importante que los pacientes conserven un IMC dentro de la normalidad, específicamente los cuales tengan antecedentes familiares de Diabetes mellitus tipo II y los que presenten IFG, o IGT, de igual manera deben ser incentivados para la realización de ejercicio físico con regularidad. (Longo et al., 2012)

Es importante tomar en cuenta que la prevención de la diabetes puede realizarse aun en pacientes con antecedentes familiares de esta enfermedad, evitando de esta manera la progresión en pacientes prediabéticos a diabetes siguiendo las siguientes recomendaciones que se basan fundamentalmente en cambios en el estilo de vida, es importante el mantenimiento de una dieta equilibrada, la misma que debe ser baja en grasas, alta en consumo de frutas, verduras y granos integrales. (Pérez, Lora & Inclán, 2010)

La realización de actividad física cumple también un rol fundamental en la prevención de la diabetes. Es importante que esta actividad sea regular, para lo cual se requiere por lo menos de 30 minutos diarios por lo menos 5 días a la semana. (Pérez et al., 2010)

Es importante también el mantener un peso adecuado, que sea el ideal individualizado para cada paciente. (Pérez, Lora, & Inclán, 2010)

La recomendación es bajar de peso, perdiendo al menos un 10% del mismo. Para llevar a cabo los programas de prevención es importante un reforzamiento en el monitoreo y valoración de los planes, en los diferentes niveles de atención en salud, sobre todo en el primer nivel, los mismos que deben estar orientados a incentivar a los pacientes a llevar un saludable estilo de vida. (Jiménez-corona & Aguilar-salinas, 2013).

La diabetes es un problema de salud pública que se incrementa cada vez más. Es por esta razón que hay que darle importancia cardinal a su prevención ya que de esta manera se evitarán muertes por esta causa e incapacidad prematura para los pacientes. (Jiménez-corona & Aguilar-salinas, 2013)

Las recomendaciones de la ADA nos indican que para una adecuada prevención y/o retraso de la diabetes tipo II es importante que los pacientes con prediabetes inicien un programa intensivo tanto en la dieta, como en realización de actividad física; para esto se requiere un asesoramiento

conductual basado en los principios del DPP, teniendo como objetivo lograr una pérdida del 7% del peso corporal, y el incremento a realizar actividad física de moderada a intensa con una duración de al menos 150 minutos a la semana. (Cefalu, 2016)

Es importante que los pacientes se encuentren en seguimiento de un programa de asesoramiento para de esta manera ofrecerles éxito a largo plazo en la prevención de diabetes. (Cefalu, 2016)

Tomando en cuenta el costo efectividad de la prevención, estos programas deben ser cubiertos por terceros pagadores. El uso de metformina para la prevención de diabetes tipo II debe ser considerada en pacientes prediabéticos con un IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$, < 60 años de edad, y mujeres con diabetes gestacional previa. (Cefalu, 2016)

Es importante realizar al menos un monitoreo anual a los pacientes con prediabetes. La ADA sugiere también la detección de factores de riesgo modificables para las enfermedades cardiovasculares. Es importante la implementación de programas educativos y de autogestión de diabetes para que de esta forma los pacientes prediabéticos logren desarrollar y mantener conductas que permitan la prevención y retraso del inicio de la enfermedad. Medidas de gran importancia que deben implementarse comprenden el uso de herramientas tecnológicas, tales como el uso de redes sociales, internet, contenidos visuales como DVD, aplicaciones móviles que puedan contribuir a incentivar la modificación eficaz de estilos de vida de los pacientes. (Cefalu, 2016)

Hipertensión arterial y diabetes

Definición

La hipertensión concomitante en pacientes diagnosticados de diabetes exagera sus complicaciones, especialmente las cardiovasculares y la nefropatía diabética. (Longo et al., 2012)

En cuanto a la definición de hipertensión arterial en individuos sometidos a MAPA, se han llegado a consensos, los cuales mediante los datos obtenidos han permitido precisar los umbrales para definir a los pacientes como normotensos e hipertensos. Estos umbrales dependen del tiempo de duración durante el cual la presión arterial fue medida. Para ello en pacientes que son monitorizados durante 24 horas los valores de presión arterial utilizados correspondientes a valores normales son los menores a 130/80 mmHg, y los mayores o iguales a 135/85 son considerados como pacientes hipertensos. (Norman M Kaplan, MD, Raymond R Townsend, 2017).

En pacientes que se realizan MAPA diurno la normotensión está definida por valores menores a 135/85 mmHg y la hipertensión con valores mayores o iguales a 140/90 mmHg. En pacientes sometidos a MAPA nocturno los valores manejados para definir normotensión son menores a 120/70 mmHg y para hipertensión mayores o iguales a 125/75 mmHg. (Norman M Kaplan, MD, Raymond R Townsend, 2017).

Epidemiología

La Prevalencia de hipertensión arterial en pacientes de 18 a 59 años de edad en nuestro país es del 9.3%, según la encuesta ENSANUT-ECU. 37.2% del total de pacientes presenta

prehipertensión, así pues al clasificarlos por sexo, las mujeres presentan una prevalencia para hipertensión de 7.5% y para prehipertensión de 27.1%; en cuando al sexo masculino, la prevalencia para hipertensión es de 11.2% y para prehipertensión de 48.0%.

La encuesta ENSANUT-ECU como metodología recogió datos de los valores de presión arterial sistólica y diastólica, además de documentar también antecedentes de hipertensión arterial en pacientes de edades comprendidas entre 10 a 59 años. Para documentar los valores de tensión arterial se siguieron las recomendaciones internacionales, además se utilizaron tensiómetros SECA digitales. Se realizaron dos tomas, las cuales fueron separadas con intervalos de cinco minutos una de la otra, sin embargo, al hallar una diferencia entre ellas de ± 5 mmHg se procedió a realizar una tercera toma de igual manera con intervalo de cinco minutos. Tomando como valor final la media entre dos tomas de valores similares. (Freire, 2014)

Los criterios para definir hipertensión arterial durante la elaboración del informe de ENSANUT-ECU fueron divididos en dos grupos, primero el que comprende las edades de 10 a 17 años mediante la utilización de valores referenciales descritos en el National High Blood Pressure Education Program Working Adolescents, 2004.

El segundo grupo corresponde a los pacientes de edades entre 18 a 59 años de edad para lo cual los criterios utilizados fueron tomados del Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7, 2003), en los cuales se definió como normotenso a los pacientes que presentaron valores de menos de 120/80 mmHg de presión arterial sistólica y diastólica respectivamente, los pacientes prehipertensos aquellos que presentaron valores entre 120 a 139 mmHg de presión sistólica y 80 a 89 mmHg de presión diastólica, y se definió como pacientes hipertensos a los cuales

presentaron valores mayores a 140 mmHg de presión sistólica y mayores a 90 mmHg de presión diastólica. (Freire, 2014)

En México para el año 2012, según la encuesta ENSANUT un 9.17% de la población fue diagnosticada de diabetes, de los cuales un 46.95% fue diagnosticado también de hipertensión arterial. (Hernández-Ávila, Gutiérrez, & Reynoso-Noverón, 2013)

MAPA

La hipertensión arterial es uno de los principales problemas de salud pública en nuestro país, la segunda causa de mortalidad entre los años 1997 a 2011, (Rodríguez, 2014) de igual manera constituye uno de los principales factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares, la importancia de la realización de MAPA (Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial) radica en el establecimiento e identificación de pacientes que presenten hipertensión, ya sea para el seguimiento de la enfermedad o diagnóstico de la misma, a lo largo del tiempo la toma de presión arterial en los consultorios médicos se ha realizado sobre todo mediante la técnica auscultatoria, sin embargo esto representa una dificultad al ser observador dependiente, ya que a pesar de que es confiable, se presenta también una extensa variabilidad, permite un número escaso de tomas y pueden presentarse diversas situaciones que alteren sus valores. (Añez & Salazar, 2017).

Al contrario el uso del MAPA nos brinda muchas ventajas al ser comparado con la técnica auscultatoria. La implementación de esta automatizada técnica nos permite realizar una evaluación de las fluctuaciones que experimentan los valores de presión arterial durante 24 horas, teniendo así una mayor aproximación al comportamiento de la presión arterial durante la realización de actividades cotidianas, así como también durante la exposición a periodos de

estrés, se puede realizar una valoración y seguimiento al tratamiento antihipertensivo que los pacientes se encuentran recibiendo así como evaluación de la eficacia del mismo, puede ayudarnos en casos de pacientes que presenten HTA resistente al tratamiento. (Añez & Salazar, 2017).

Cuando nos referimos al diagnóstico de hipertensión arterial podemos tomar en cuenta que esta útil herramienta nos ayuda al momento de tener un diagnóstico incierto, para lograr esclarecerlo como en el caso de pacientes que presentan HTA de bata blanca, o enmascarada. (Añez & Salazar, 2017)

Al utilizar un Holter de presión arterial se obtienen alrededor de 64 mediciones al día, cada 20 y 30 minutos durante el día y la noche respectivamente, a partir de las cuales se realizan las evaluaciones respectivas. (Suarez Ortega et al., 2016)

El dispositivo es utilizado por el paciente durante un periodo sobre las 24 a 48 horas, los datos obtenidos son registrados en el mismo y posteriormente sus datos son analizados mediante el sistema computarizado obteniendo promedios de valores de presión arterial diurna y nocturna. (Norman M Kaplan, MD, Raymond R Townsend, 2017)

De igual manera es importante tomar en cuenta las circunstancias en las cuales está indicada la realización de MAPA, las cuales serán mencionadas a continuación: sospecha de hipertensión de bata blanca, sospecha de hipertensión episódica, hipertensión resistente a incremento de medicamentos, síntomas de hipotensión durante la toma de medición antihipertensiva y disfunción autonómica. Existe también recomendación por parte de varios paneles de expertos, los cuales indican que la realización de MAPA es también necesaria en pacientes que durante la consulta presenten presión arterial con valores elevados, sin embargo es importante tomar en cuenta los costos de la realización de este examen, y es por ello que otros expertos coinciden en

indicar la realización de MAPA solamente a pacientes que cursen con hipertensión complicada o tamizaje. (Norman M Kaplan, MD, Raymond R Townsend, 2017).

Existen también indicaciones adicionales, las mismas que son defendidas por ciertos profesionales, entre las cuales tenemos: establecimiento de estado no dipper o hipertensión durante la noche, valoración de variaciones amplias durante la autoevaluación de presión arterial, evaluación del tratamiento antihipertensivo en relación al moderar o no el aumento matutino de los valores de presión, evaluación de mujeres embarazadas que cursan con presión arterial elevada y sospecha de preeclampsia. (Norman M Kaplan, MD, Raymond R Townsend, 2017)

Los datos incluidos en el registro para la posterior interpretación de los MAPA son medidas tomadas durante periodos de 24 o más horas, los cuales incluyen medidas durante el día, es decir con el paciente despierto, mientras desempeña sus actividades, durante la noche, cuando el paciente se encuentra en reposo y dormido, medición de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, y descenso de la presión arterial nocturna. Para la interpretación de MAPA muchos expertos han llegado a la conclusión de que el manejo de valores $<130/80$ mmHg durante 24 horas de Holter es probablemente normal, mientras que el poseer valores $>135/85$ representan probablemente anormalidad. (Norman M Kaplan, MD, Raymond R Townsend, 2017)

Al emplear MAPA las ventajas son muchas, las mismas que serán mencionadas a continuación: permite la toma de múltiples medidas de presión arterial, la realización de las mismas durante la realización de actividades cotidianas, mediciones de presión arterial durante el sueño de los pacientes, realizar estimaciones del ritmo circadiano de presión arterial, no requiere gran adiestramiento por parte del paciente, no producir reacción de alerta durante insuflación del dispositivo, posibilita un amplio análisis de los datos obtenidos y permite realizar una gran

correlación con daño de órgano diana y brindar pronóstico cardiovascular. (Zúñiga & Martínez, 2010).

También existen desventajas y limitaciones como la probabilidad de perder datos, ya sea por error del equipo o por falta de cooperación por parte del paciente, atención escrupulosa por parte del paciente al utilizar el equipo, posibles interferencias durante el sueño o realización del trabajo, originar molestias y probablemente causar alérgias y o erupciones a nivel local. Otra de las desventajas importantes, sobre todo al momento de la prescripción por parte del médico es el coste y accesibilidad por parte del paciente para la realización de esta técnica. (Zúñiga & Martínez, 2010)

Es importante también tomar en cuenta que las condiciones en las cuales los pacientes deben someterse al MAPA, para lo cual este debe realizarse en un día de actividades comunes para el paciente, es decir en un día laborable, debe evitarse la realización de ejercicio extenuante o exposición a situaciones de estrés que no sean usuales para el paciente, en cuanto a a medicación antihipertensiva, deben mantenerse los mismos esquemas de dosis y horarios de toma de la misma. (Sociedad Española de Hipertensión, s.f.)

Las contraindicaciones para realización de mapa son: negativa por parte del paciente para realización del examen, cooperación insuficiente del mismo, poseer una circunferencia del brazo mayor a 42 cm ya que los dispositivos para la realización no cuentan con cuff de un tamaño adecuado para estos pacientes, taquiarritmia. (Sociedad Española de Hipertensión, s.f.)

Patron Dipper

En cuanto al patrón dipper, se ha documentado que la falta del descenso de la presión arterial durante horas de la noche se ha visto asociado con riesgo vascular. (Suarez Ortega et al., 2016).

Existen 4 patrones clasificados por los promedios obtenidos durante los periodos de actividad y descanso, el patrón dipper o normal significa que la media de presión arterial (MBP) en condiciones de descanso descenderá de un 10 a 20% en comparación con los valores al momento de actividad. En el patrón Dipper Extremo la MBP en el periodo de descanso es 20% menor que en el periodo de actividad. En el patrón No Dipper la MBP durante el periodo de descanso oscila entre 0 a 10% menor que durante el periodo de actividad. Y el patrón Riser o ascendente la MBP en el momento del descanso es más alta que la MBP durante el periodo de actividad.

(Suarez Ortega et al., 2016)

Cuadro 21. Porcentaje de descenso nocturno con respecto a la media del periodo de actividad de la presión arterial

Definición	Descenso porcentual de la PA nocturna respecto a la diurna
Dipper extremo	> 20%
Dipper	>10%
No Dipper	< 10%
Riser (elevación descanso)	< 0%

Fuente: Doménech Feria-Carot & Sobrino Martínez, 2011

Patron dipper en diabetes

Se ha visto frecuentemente una asociación entre diabetes mellitus tipo II e hipertensión. Su importancia radica en que este tipo de pacientes presentan un incremento en el riesgo cardiovascular y es por ello que es necesario un control estrecho de sus valores de presión arterial. El poseer de manera concomitante hipertensión manifiesta una superposición tanto en el mecanismo patológico como también en la etiología de esta enfermedad, se han visto asociados la resistencia a la insulina, la hiperglicemia y la obesidad que se presentan, además es conocido que la diabetes puede influenciar el comportamiento de la presión arterial ya que se produce excitación gracias al sistema nervioso simpático por la hiperinsulinemia, y por la hiperglicemia que produce activación del sistema renina-angiotensina. (Sun et al., 2016)

Los valores de presión arterial y sus variaciones circadianas han sido asociadas también a diabetes mellitus tipo II, se ha demostrado que en pacientes hipertensos con niveles elevados de presión arterial se ha encontrado una asociación positiva con la secreción de insulina plasmática en ayunas. (Sun et al., 2016)

La toma de decisiones en pacientes diagnosticados de hipertensión arterial, en cuanto a medicación por lo general se hacen a base de un numero restringido de tomas de presión arterial obtenidos frecuentemente durante la consulta, no obstante, es importante tener claro que se puede corroborar de manera más adecuada los altos niveles de presión arterial con el riesgo que existe para daño de órgano diana y presentación de eventos cardiovasculares, en pacientes que padezcan diabetes o no . (Ramón C. Hermida, Moyá, & Ayala, 2015)

Se ha encontrado también que el valor de la media de presión arterial durante el sueño es un marcador superior para riesgo de eventos cardiovasculares que la medida de presión arterial clínica. (Ramón C. Hermida, Moyá, & Ayala, 2015)

En los pacientes diabéticos se ha documentado una prevalencia mayor que en la población general de alteración del patrón circadiano de presión arterial, además de hipertensión nocturna, es por ello que estos pacientes requieren un manejo y control estricto, ya que al carecer de una valoración adecuada de la presión arterial a lo largo de 24 horas como es el caso del MAPA, pueden llegar a recibir un tratamiento con esquemas terapéuticos inapropiados. (Ramón C. Hermida, Moyá, & Ayala, 2015)

Uno de los grupos de mayor interés para usar esta herramienta diagnóstica son los diabéticos, por la gran asociación existente entre esta enfermedad, la hipertensión y las consecuencias que derivan de las mismas, las cuales son el aumentado riesgo de daño de órganos diana, infarto y morbimortalidad debida a eventos cardiovasculares. Tanto el patrón dipper como la hipertensión nocturna, son condiciones las cuales requieren de realización de MAPA para ser determinados, tanto el patrón non dipper, como la hipertensión nocturna se han manifestado de manera habitual en pacientes que cuentan con diagnóstico de diabetes. (Ramón C. Hermida et al., 2015).

Sin embargo la prevalencia del patrón non dipper no ha podido ser determinada de manera sólida, teniendo un rango que va de 30 a 73%, atribuidos probablemente a las diferencias entre los grupos poblacionales que han sido estudiados, a muestras referentemente pequeñas de grupos estudiados, uso de un solo MAPA de 24 horas y por ende con una reproducibilidad marcadamente disminuida, uso de intervalos de tiempo mal definidos, o definidos de manera arbitraria, como periodos de actividad y descanso durante la utilización del holter, y uso de configuraciones predestinadas para el estudio de todos los pacientes sin individualización de cada caso, así mismo varios estudiosos han realizado evaluaciones de patrón circadiano de presión arterial en diabéticos sin compararlos con pacientes no diabéticos. (Ramón C. Hermida et al., 2015).

En un estudio realizado por Folgari et al. se documentó que durante el periodo de actividad (el mismo que fue definido de manera arbitraria desde las 06:00 hasta las 22:00) los valores medios de presión arterial fueron similares en pacientes tanto diabéticos como no diabéticos, y en cuanto al periodo de descanso (definido también de manera arbitraria, desde las 22:00 hasta las 06:00) se encontraron valores ligeramente elevados en pacientes diabéticos al compararlos con pacientes no diabéticos (con y sin diagnóstico de hipertensión), pero no significativos. La prevalencia para pacientes diabéticos con presencia de patrón non dipper normotensos fue de 30% y para los hipertensos de 31%. (Ramón C. Hermida et al., 2015).

La prevalencia según Cuspidi et al. para pacientes diabéticos de larga data (mayor a 10 años) e hipertensos con tratamiento fue de 63.9% y para pacientes no diabéticos, hipertensos sin tratamiento fue del 36.3%. Documentaron también una prevalencia mayor para daño de órgano diana en los pacientes diabéticos que presentaron patrón non dipper, además de una variabilidad intraindividual del patrón non dipper presentado por diabéticos disminuida. (Ramón C. Hermida et al., 2015).

La prevalencia para patrón non dipper en pacientes hipertensos con diabetes concomitante que fueron evaluados mediante MAPA de 24 horas realizado únicamente por una ocasión, reportada por Pistrosch et al. fue de 73%, llegaron a concluir también que existe asociación entre la hiperglicemia postprandial presentada y los cambios en valores de presión arterial circadianos, dicho de otra manera estos cambios no están ligados a la presentación de hipoglicemia basal en ayunas. (Ramón C. Hermida et al., 2015).

La prevalencia de patrón non dipper en pacientes diabéticos e hipertensos obtenida mediante la utilización de Mapa de 24 horas por Asfar et al. fue de 56.3%, sin embargo para catalogar un perfil non dipper estos investigadores definieron el mismo, con un descenso de <10% tanto en la

presión arterial sistólica, como en la diastólica, lo cual pudo condicionar una disminución de la prevalencia real de este patrón, ya que generalmente se toma en cuenta esta reducción solamente en la presión arterial sistólica. (Ramón C. Hermida et al., 2015).

Por otra parte, Ayala et al. realizaron una evaluación de la utilización de MAPA y su valor pronóstico para la repercusión del tiempo de uso de antihipertensivos en el riesgo cardiovascular, cerebrovascular, renal y metabólico. Investigaron también las consecuencias que tiene sobre los cambios en el perfil circadiano de presión arterial en pacientes hipertensos el poseer diagnóstico de diabetes. Para la realización de esta investigación se realizaron MAPAS de 48 horas para incrementar de esta manera la reproducibilidad de los resultados. De igual forma los sujetos participantes en el estudio llevaron un registro a manera de diario para documentar los periodos de descanso y actividad, horas de descanso, despertar, ingesta de alimentos, realización de actividad física, cambios emocionales y otras circunstancias que puedan ser modificadores de los valores de presión arterial. (Ramón C. Hermida et al., 2015).

Predominantemente se encontró que los pacientes diabéticos e hipertensos fueron de sexo masculino, de edad avanzada y que concomitantemente presentaron albuminuria, apnea obstructiva del sueño/ obesidad, enfermedad renal crónica, y valores elevados de ácido úrico, creatinina y triglicéridos, valores disminuidos de colesterol total y estimados de la tasa glomerular que pacientes no diabéticos. (Ramón C. Hermida et al., 2015).

Los pacientes diabéticos mostraron valores de presión arterial sistólica significativamente mayores y de presión arterial diastólica significativamente menores; en cuanto a la presión de pulso se encontró también diferencia significativamente mayor para pacientes diabéticos.

Los valores ambulatorios de presión arterial sistólica fueron significativamente mayores para para pacientes diabéticos, especialmente en los periodos de descanso, nocturnos y primeras horas

del ciclo de realización de actividades, independientemente de que se encontraran o no recibiendo tratamiento antihipertensivo. Sin embargo para presión arterial ambulatoria se encontró que sus valores fueron significativamente menores para pacientes diabéticos, durante el tiempo de actividad y durante el día. (Ramón C. Hermida et al., 2015).

La prevalencia descrita por estos autores para presencia de patrón non dipper para pacientes diabéticos fue de 62.1% vs 45.9% lo cual fue estadísticamente significativo. Para el diagnóstico de hipertensión arterial o mal control de la misma el principal factor fue la elevación de presión arterial durante las horas de sueño, presentaron hipertensión nocturna el 89.2% de pacientes hipertensos con diabetes de control inadecuado asociada. (Ramón C. Hermida et al., 2015).

Tratamiento

La hipertensión arterial en pacientes diabéticos debe ser tratada con el fin de lograr los objetivos establecidos entre los cuales deben manejarse cifras tensionales de <130/80 mmHg, para esto deben realizarse modificaciones del estilo de vida, donde se incluyen disminución del peso corporal, realización regular de ejercicio, modificaciones de la dieta con limitación del consumo de sodio y manejo del estrés. Por lo general el control farmacológico para alcanzar los objetivos tensionales debe utilizar dos o mas fármacos, la recomendación de la ADA nos menciona que estos pacientes deben recibir tratamiento farmacológico con IECAS o ARB, es importante disminuir el riesgo cardiovascular mediante utilización de fármacos tales como β -bloqueantes, bloqueadores de canales de calcio y diuréticos tiazídicos, los cuales pueden ser incluidos posteriormente en el tratamiento. (Longo et al., 2012)

La ADA, como medida para disminuir el progreso de la nefropatía, recomienda que en pacientes con diagnóstico de “DM I, hipertensión, microalbuminuria, macroalbuminuria” puede

usarse un IECA. De igual manera para pacientes con “DM II, hipertensión y microalbuminuria” la recomendación sería el uso de IECA o ARB para con estos fármacos lograr aminorar el progreso, hasta lograr la macroalbuminuria. En pacientes con “DM II, hipertensión, macroalbuminuria, e insuficiencia renal” el uso de ARB disminuye el daño de la filtración glomerular. (Longo et al., 2012)

Es importante tomar en cuenta para el tratamiento de estos pacientes, que los IECA poseen una acción indiferente en cuanto a niveles de glucosa y lípidos se refiere o favorables para pacientes con valores aumentados, así producen un efecto positivo sobre el riesgo cardiovascular. (Longo et al., 2012).

En cuanto a los diuréticos tiazídicos y antagonistas β estos producen un efecto de incremento de resistencia a la insulina, así el perfil lipídico se ve influenciado de manera negativa, se puede observar un empeoramiento en hipotensión ortostática en pacientes que usan inhibidores simpáticos y antagonistas adrenérgicos α . Los fármacos que han demostrado protección sobre puntos cardiovasculares terminales son las Tiazidas, inhibidores de la ACE y ARB, antagonistas adrenérgicos β . Debe realizarse de forma seriada la medición y documentación de valores de potasio y exámenes de función renal. (Longo et al., 2012)

Cuadro 22. Características generales de los fármacos antihipertensivos recomendados en personas con DM

Monoterapia	Indicación/grado recomendación	Precauciones/efectos secundarios
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Preferir como medicamento de inicio, especialmente cuando hay microalbuminuria (Rec.A).	Pueden producir hiperkalemia o empeorarla si ya existe. Empeoran la función renal si hay

Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA)	Podrían tener ventaja en prevención cardiovascular. Podrían tener la misma indicación de los IECA (Rec.A). Por mayor costo, se prefieren como alternativa cuando no se tolera un IECA.	estenosis de la arteria renal. Su principal efecto secundario es la tos. Las mismas de los IECA excepto la tos.
Diuréticos tiazídicos	Preferir en dosis bajas como segunda droga en terapia combinada (Rec.A) Útil en el adulto mayor con PAS aislada (Rec.A)	Las tiazidas en altas dosis pueden producir hipokalemia y deteriorar el control glucémico.
Betabloqueadores cardioselectivos	Preferir cuando hay angina o en el post-infarto agudo del miocardio.	Pueden enmascarar hipoglucemia si el paciente usa hipoglucemiantes. No emplear en pacientes con asma o con claudicación. En falla cardiaca (grado I-III) se debe comenzar con dosis bajas.
Calcioantagonistas de acción prolongada (dihidropiridinas)	Preferir en el adulto mayor y/o con HTA sistólica aislada	Los calcioantagonistas de acción corta pueden incrementar la mortalidad
Indapamida	Podría tener la misma indicación de los IECA	Similares a las de otros diuréticos

Fuente: (Pan American Health Organization, 2010)

Capítulo 3

Justificación

Sostenemos el desarrollo de esta investigación ya que permitirá poner en evidencia la asociación de la ausencia de patrón DIPPET en los pacientes diabéticos y pacientes no diabéticos con el fin de demostrar que aquellas personas que no presentan dicho patrón tienen peor pronóstico que aquellas que sí lo presentan.

Se ha comprobado que los pacientes que presentan ausencia de Patrón Dipper tienen un riesgo cardiovascular elevado y mayor daño de órgano diana.

Es muy común que los pacientes que poseen diabetes mellitus también posean hipertensión arterial lo que se ha visto en el síndrome metabólico.

Se ha evidenciado que en la actualidad existen muchos pacientes diagnosticados de diabetes que pese a que acuden regularmente a sus chequeos médicos no se encuentran totalmente controlados, sea por falta de apego a la medicación, por falta de control en la alimentación o por falta de información a cargo del personal de salud.

Como ya conocemos, los pacientes diabéticos no controlados tienen muchas más complicaciones que los pacientes que tienen un control adecuado y además mayor riesgo de tener un evento vascular tanto cardíaco como cerebral.

A pesar de que la diabetes es una enfermedad crónica, el personal médico debe enfocarse principalmente en una adecuada promoción y prevención de salud, para de esta manera disminuir la morbilidad y mortalidad.

Problemas de investigación

El personal de salud del servicio de cardiología del HSFQ ha considerado necesario la realización de monitoreo ambulatorio de presión arterial a cierto tipo de pacientes con el fin de determinar el pronóstico y disminuir la progresión de daño en órganos diana para así evitar posibles complicaciones y mejorar la calidad de vida de aquellos pacientes que sufren esta patología, por ello esta investigación desea establecer:

¿Cuál es la relación que existe entre la ausencia de patrón DIPPET con los pacientes diabéticos y no diabéticos que han sido sometidos a monitoreo ambulatorio de presión arterial en los servicios de medicina interna y cardiología del HSFQ?

Objetivos de investigación

Objetivos generales

Analizar el comportamiento del patrón DIPPET entre pacientes diabéticos y no diabéticos que han sido sometidos a monitoreo ambulatorio de presión arterial en los servicios de medicina

interna y cardiología del HSFQ en el periodo comprendido entre Noviembre del 2014 a Noviembre del 2016

Objetivos específicos

- Analizar la prevalencia de patrón dipper según grupo etario y sexo de pacientes diabéticos y no diabéticos.
- Describir el comportamiento de patrón dipper en diabéticos controlados y no controlados.
- Identificar alteraciones del patrón dipper según el tratamiento instaurado en pacientes diabéticos.
- Detectar las principales complicaciones de pacientes diabéticos con patrón dipper alterado.
- Determinar si la ausencia del patrón Dipper es más frecuente en paciente diabéticos con diagnostico concomitante de hipertensión arterial.

Hipótesis

- Los pacientes diabéticos presentan con mayor frecuencia ausencia de Patrón Dipper en comparación con los pacientes no diabéticos.

CAPÍTULO 4

Metodología

Operacionalización de variables

Cuadro 23. Operacionalización de variables

Variables	Definición conceptual	Indicadores Definición operacional	Tipo de variable
Hemoglobina glicosilada	Prueba de laboratorio, incluida como criterio de diagnóstico de diabetes en individuos asintomáticos o con sospecha	< 7 % bien controlados	Cuantitativa

clínica de esta enfermedad si sus valores son $\geq 7\%$ mal controlados de al menos el 6,5% según ADA 2016.

Valores manejados por laboratorio HSFQ 4-6%

Prueba usasa para screening de control de DM tipo 2 en pacientes con diagnostico establecido

Paciente diabético	<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas). • Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba debe ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua. • Hemoglobina glicosilada (A1C) $\geq 6.5\%$. Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares A1C del DCCT. • Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL. • Pacientes en tratamiento con medicacion hipoglicemiante (oral y/o insulina) 	Las mencionadas, criterios ADA 2016	Cualitativa
Paciente diabético controlado	Hba1c con valores inferiores a 7%	< 7 %	Cuantitativa
Paciente diabético mal controlado	Hba1c con valores mayores o iguales a 7%	$\geq 7\%$ mal controlados	Cuantitativa

Patrón dipper	<p>El perfil circadiano normal se caracteriza por del descenso de entre un 10-20% de las cifras de PA nocturna frente a las cifras de PA diurnas o de actividad. Cociente noche/ día, de forma que los pacientes <i>dipper</i> presentarían un cociente entre 0,90 y 0,80, los no <i>dippers</i> entre 0,91-1,00, los <i>dipper</i> extremo (descenso PA nocturna > 20% de las cifras de PA diurna) es < 0,80 y el <i>riser</i> (media de los valores de PA nocturnos superiores a la media de los diurnos) tiene un cociente > 1,00</p>	<p>>10%: dipper < 10%: no dipper < 0% (elevación descanso): Riser</p>	<p>Cualitativa / Cuantitativa</p>
Hipertensión arterial	<p>Tensión sistólica es igual o superior a 140 mm Hg y/o la tensión diastólica es igual o superior a 90 mm Hg</p>	<p>Criterios JNC 8</p>	<p>Cualitativa/ cuantitativa</p>
Edad	<p>Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la fecha actual, en este estudio se incluyen pacientes mayores de 18 años</p>	<p>Mediante la validación de la edad de los participantes por medio de su fecha de nacimiento, se excluyen</p>	<p>Cuantitativo</p>

		pacientes menores 18 años. Además clasificación etaria de acuerdo a la OMS (adulto joven, adulto, adulto mayor)	
Sexo	Características fisiológicas con las que nacen hombres y mujeres	Masculino y femenino	Cualitativa
Antidiabéticos orales	Son un conjunto de fármacos los cuales producen disminución de los niveles de glicemia posterior a la administración oral, mediante mecanismos pancreáticos o extra pancreáticos, ellos a su vez se clasifican por su mecanismo de acción en:	ADA 2016	Cualitativo
	<ul style="list-style-type: none"> ● Sulfanilureas ● Biguanidas ● Inhibidores de la Alfa-glucosidasa ● Meglitinidas ● Tiazolidionas ● Inhibidores DPP-4 		

Tratamiento antihipertensivo	Pacientes que se encontraban en tratamiento con antihipertensivos durante la realización de MAPA	Con tratamiento antihipertensivo y sin tratamiento antihipertensivo .	Cualitativa
---------------------------------	--	---	-------------

Fuente y Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi 2017

Criterios de inclusión y exclusión

Cuadro 24. Criterios de inclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes hombres y mujeres mayores de edad ● Pacientes diagnosticados de DM tipo 2, ya sea bien o mal controlada ● Pacientes que acudan a consulta externa de los Servicios de Medicina Interna y Cardiología del HSFQ. ● Pacientes que se hayan realizado MAPA en el período comprendido entre Noviembre 2014 y Noviembre 2016. ● Pacientes con DM e HTA concomitante ● Pacientes con DOD debido a su enfermedad de base (DM)

Fuente y Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi 2017

Cuadro 25. Criterios de exclusión

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes mayores de 18 años. ● Pacientes diabéticos que no cuenten con hemoglobina glicosilada. ● Pacientes que hayan sido diagnosticados de diabetes pero que no son controlados (que no tengan controles periódicos en el HSFQ). ● Pacientes que actualmente se están realizando hemodiálisis. ● Pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca.

Fuente y Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi 2017

Muestra

Para el cálculo se utilizó la fórmula de tamaño de la muestra para población infinita con un nivel de confianza del 95%, para trabajar con un valor de $p < 0.05$, la misma que se ilustra a continuación:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}{i^2}$$

Los datos obtenidos del cálculo del tamaño muestral fueron los siguientes: 107 pacientes diabéticos; 107 pacientes no diabéticos y un total de 256 pacientes, a los cuales se añadió 20% adicional para evitar error de sesgo, con una prevalencia de 50% de pacientes diabéticos y 50% de pacientes no diabéticos.

Tipo de estudio

Estudio comparativo, transversal, observacional, analítico

Procedimiento de recolección de información

La información para el presente estudio fue recolectada de la siguiente manera:

- Presentación de protocolo al Hospital donde se realizó nuestra investigación para así obtener su autorización.
- Recolección de información (datos de los pacientes) tanto en sistema informático AS400 como XHIS
- Recolección de resultado de Monitoreos Ambulatorios de Presión Arterial
- Tabulación de datos mediante Excel
- Cruce de variables usando el programa SPSS

Plan de análisis de datos

Al tratarse de un estudio comparativo, transversal, observacional, analítico, se procesó y analizó las variables de la siguiente manera:

- Ingreso de las variables: edad, sexo, diagnóstico de diabetes, patrón dipper, diagnóstico de hipertensión, hemoglobina glicosilada, tratamiento farmacológico de diabetes y complicaciones diabéticas tomadas del sistema XHIS y AS400 del IESS.
- Para el análisis de las variables se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables cuantitativas se analizaron con: moda, media, mediana, intervalos de confianza y desviación estandar. Las variables cualitativas se analizaron con: moda, frecuencia y porcentaje. Como fuerza de asociación se utilizó chi cuadrado para el análisis de variables catgórica- categórica y T de student para el análisis de variables categórica- numérica.
- Se realizó cruce de variables en el programa estadístico SPSS con ayuda de Excel versión 2010.
- Se utilizaron los siguientes procedimientos estadísticos para probar las hipótesis y su significancia:
 - Un nivel de confianza del 95% con un valor de $p < 0.05$ para considerar asociación significativa

Capítulo 5

Análisis univariar

La recolección de la información del presente estudio corresponde al análisis realizado de los registros obtenidos de pacientes que fueron sometidos a MAPA en el hospital San Francisco de Quito, en el periodo de Noviembre del 2014 a Noviembre de 2017, en los servicios de medicina interna y cardiología.

Inicialmente contamos con un total de 257 pacientes, de los cuales 2 pacientes fueron excluidos por tener una edad insuficiente para participar en el estudio.

256 pacientes de los cuales 129 pacientes cuentan con diagnóstico de diabetes, y 127 pacientes no diabéticos, en su mayoría hipertensos, los cuales fueron atendidos en la consulta externa de medicina interna y cardiología del Hospital San Francisco de Quito.

Sexo

Con relación al sexo de los pacientes se encontró que el 39% correspondía al sexo masculino, frente a un 60% de sexo femenino, con una relación cercana a 1:2, respectivamente.

Tabla 1. Distribución de pacientes según sexo

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Masculino	100	39,1
	Femenino	156	60,9
	Total	256	100,0

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Edad

La edad de los pacientes tuvo un promedio global de 63 años, un rango comprendido entre los 18 a 91 años. Para fines prácticos hemos realizado una división en tres grupos etarios de los cuales el primero va desde los 18-40 años, el segundo de 41-64 y el tercero de 65-91 años. En el primer grupo encontramos 17 pacientes correspondiente al 6.6%, en el segundo 105 pacientes correspondiente al 41% y en el tercero 134 pacientes correspondientes al 52%.

Tabla 2. Distribución de pacientes según grupos etarios

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	18 a 40 años	17	6,6
	41 a 64 años	105	41,0
	> 64 años	134	52,3
	Total	256	100,0

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Diagnóstico de diabetes

Con relación a los pacientes con diagnóstico de diabetes se encontró una frecuencia de 129 pacientes, versus 127 pacientes sin diabetes.

Tabla 3. Distribución de pacientes según diagnóstico de diabetes

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Diabético	129	50,4
	No Diabético	127	49,6
	Total	256	100,0

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Diagnóstico de hipertensión arterial

Por lo que se refiere a los pacientes no diabéticos encontramos que 87 pacientes fueron hipertensos por el contrario 40 pacientes no diabéticos fueron normotensos.

Tabla 4. Distribución de pacientes no diabéticos según diagnóstico de hipertensión

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Hipertenso	87	68,5

Normotenso	40	31,5
Total	127	100,0

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Pacientes diabéticos con diagnóstico concomitante de hipertensión

Con respecto a los pacientes diabéticos que presentaron concomitantemente diagnóstico de hipertensión los datos obtenidos fueron 109 pacientes, por otra parte 20 pacientes presentaron solamente diagnóstico de diabetes.

Tabla 5. Distribución de pacientes diabéticos con diagnóstico concomitante de hipertensión

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Hipertenso	109	84,5
	Normotenso	20	15,5
	Total	129	100,0

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Estado de diabetes mellitus

Encontramos una frecuencia de 85 pacientes diabéticos controlados correspondientes al 65.9%, y 44 pacientes diabéticos no controlados representando un 34.1%.

Tabla 6. Distribución de pacientes diabéticos según el estado de su enfermedad

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Controlado	85	65,9
	No controlado	44	34,1
	Total	129	100,0

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Tratamiento farmacológico de diabetes

De los pacientes diabéticos incluidos en nuestro estudio 102 (79.1%) recibieron tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes orales mientras que 27 (20.9%) pacientes recibieron tratamiento farmacológico con insulina.

Tabla 7. Distribución de pacientes diabéticos según el tipo de tratamiento farmacológico recibido

		Frecuencia	Porcentaje
--	--	------------	------------

Válido	Hipoglucemiantes orales	102	79,1
	Insulina	27	20,9
	Total	129	100,0

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Complicaciones diabéticas

De los 129 pacientes con diagnóstico de diabetes, 98 pacientes correspondientes al 76% no presentaron complicaciones de ningún tipo respecto a su enfermedad, por el contrario 31 pacientes si las presentaron, de estos los que presentaron complicaciones neurológicas fueron 10 pacientes (7.8%), oftalmológicas 9 pacientes (7.0%), renales 11 pacientes (8.5%) y cardiovasculares 1 paciente (0.8%).

Tabla 8. Distribución de pacientes diabéticos según la presencia y tipo de complicaciones

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Sin complicaciones	98	76,0
	Neurológicas	10	7,8
	Oftalmológicas	9	7,0
	Renales	11	8,5

Cardiovasculares	1	,8
Total	129	100,0

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Analisis bivarial

Relación entre diabetes y patrón dipper

El ser diabético está asociado negativamente con la presencia de patrón dipper, en otras palabras, los pacientes que cuentan con diagnóstico de diabetes presentan con mayor frecuencia ausencia de patrón Dipper.

Se ha encontrado que la relación entre diabetes y ausencia de patrón DIPPER es estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.001$, IC: 0.151-0.427, $\chi^2: 27,71$ y un OR: 0.25 encontrándose que los pacientes diabéticos tienen tendencia a la ausencia de patrón dipper.

Tabla 9. Relación entre Diabetes y Patrón Dipper

	Patrón Dipper		Total
	Presencia de patrón	Ausencia de patrón	
Diabético	30	44	74

				145
Pacientes con diagnóstico de diabetes	No Diabético	56	26	82
Total		86	70	156

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Relación entre sexo y diagnóstico de diabetes asociado a patrón Dipper

No existe relación estadísticamente significativa entre el sexo de pacientes diabéticos y patrón dipper con un valor de p: 0.261, IC: 0.471-1.235 y χ^2 :1.264

Tabla 10. Relación entre sexo y diagnóstico de diabetes asociado a patrón Dipper

		Patrón Dipper		Total
		Presencia de patrón	Ausencia de patrón	
Sexo	Masculino	17	38	55
	Femenino	30	44	74
Total		47	82	129

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Relación entre edad y diagnóstico de diabetes asociado a patrón dipper

No existe relación estadísticamente significativa entre los grupos etarios estudiados y diagnóstico de diabetes asociado a patrón dipper con un valor de $p:0.849$ y $\text{Chi}^2:0.328$

Tabla 11. Relación entre grupos etarios y diagnóstico de diabetes asociado a patrón Dipper

	Patrón Dipper			
	Presencia de patrón	Ausencia de patrón	Total	
Grupo Etario	18 a 40 años	2	3	5
	41 a 64 años	17	26	43
	> 64 años	28	53	81
Total		47	82	129

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Relación entre el estado de la diabetes y patron dipper

No existe relación estadísticamente significativa entre el estado de diabetes, ya sea que esta se encuentre controlada o no y el patrón dipper con un valor de $p :0.066$, IC: 2,36 (0.930 - 6.013) $\text{Chi}^2: 3.382$.

Tabla 12. Comparación entre el estado de la diabetes y patrón Dipper

		Patrón Dipper		Total
		Presencia de patrón	Ausencia de patrón	
Estado de la diabetes	Controlada	31	54	85
	No Controlada	16	28	44
Total		47	82	129

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Relación entre el tratamiento farmacológico de diabetes y patron dipper

No existe relación estadísticamente significativa entre el tratamiento farmacológico de pacientes diabéticos, esten utilizando hipoglucemiantes orales o insulina y el patrón dipper con un valor de p: 0.409 y IC: 1,470 (0,587- 3.680).

Tabla 13. Relación entre el tratamiento farmacológico de diabetes y patrón Dipper

	Patrón Dipper	Total
<hr/>		

		Presencia de patrón	Ausencia de patrón	
Manejo de la diabetes	Hipoglucemiantes orales	39	63	102
	Insulina	8	19	27
Total		47	82	129

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Relación entre complicaciones diabéticas y patrón dipper

No existe relación estadísticamente significativa entre presentar o no complicaciones diabéticas y patrón dipper con un valor de p: 0.66 con un IC: 0.930-6.013 y χ^2 : 3.382.

Tabla 14. Relación entre complicaciones diabéticas y patrón Dipper

		Patrón Dipper		Total
		Presencia de patrón	Ausencia de patrón	
Presencia de complicaciones	Sin complicaciones	40	58	98

			149
	Con	7	31
	Complicaciones	24	
Total		47	129

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Relación entre patrón Dipper y diagnóstico de diabetes concomitante con hipertensión arterial

Existe una relación significativamente estadísticamente entre los pacientes diagnosticados de diabetes e hipertensión concomitante y la ausencia de patrón dipper con un valor de p: 0.017 con un IC: 0.688-0.990 y Chi^2 : 5.676

Tabla 15. Relación entre patrón Dipper y diagnóstico de diabetes concomitante con hipertensión arterial.

		Pacientes con diagnóstico de hipertensión		Total
		Hipertenso	Normotenso	
Patrón Dipper	Presencia de patrón	35	12	47
	Ausencia de patrón	74	8	82
Total		109	20	129

Fuente: HSFQ 2017. Elaboración: Lissette Jaramillo – Claudia Yerovi.

Capítulo 6

Discusión

Actualmente la relación entre ausencia de patrón dipper en pacientes diabéticos es relevante (Cuspidi, Vaccarella, Leonetti, & Sala, 2010) (Bhardwaj, Verma, Anjum, & Bhardwaj, 2014) en su estudio encontraron que la ausencia de patrón dipper fue significativamente elevado en los pacientes diabéticos comparados con los controles que fueron no diabeticos. En nuestro estudio se encontró que el 59% de la población diabética presentó ausencia del patrón dipper con una $p < 0.001$.

La ausencia de patrón dipper no tiene una relación significativa al comparar la variable sexo como lo demuestra (Cuspidi et al., 2010) en su estudio. Nosotros encontramos que la ausencia de patrón dipper en hombres fue más prevalente (69%) en comparación con las mujeres (59%), sin embargo no fue significativo $p = 0.261$.

En relación a la edad, se ha visto mayor prevalencia de ausencia de patrón dipper en adultos mayores (Cuspidi et al., 2010) considerando que a mayor edad la manifestación de comorbilidades es más frecuente. Sin embargo (Jennersjö et al., 2011) no encontró una relación significativamente estadística en su estudio. En este estudio el 66% de los pacientes diabéticos con ausencia de patrón dipper fue mayor de 64 años, sin embargo no mostró significancia $p = 0.849$. (Jennersjö et al., 2011)

Este fenómeno, se debe a la falta de una respuesta fisiológica parasimpática nocturna manteniendo una constante actividad simpática en la noche y provocando el aumento de la presión vespertina lo que conlleva a la ausencia de patrón dipper. (Eguchi et al., 2009) (Cuspidi et al., 2010) Este hallazgo tiene mayor relevancia en pronosticar daño en órgano diana; por ejemplo se ha visto complicaciones renales, neurológicas y cardiovasculares. En nuestro estudio, el 29% de pacientes diabéticos con ausencia de patrón dipper presentó complicaciones: renales 8,5%, neurológicas 7,8% y cardiovasculares 0,8%.

Este resultado pretende demostrar que la ausencia de patrón dipper persistente conlleva en primer lugar a un daño renal manifestado con albuminuria (Cuspidi et al., 2010) seguido de lesión neurológica como la neuropatía autonómica (Cuspidi et al., 2010) y finalmente cardiovascular reflejado en el incrementado de la incidencia de trastornos hipertensivos en esta población. (Ramon C Hermida, Ayala, Mojon, & Fernandez, 2011). En este contexto no se podría descartar que la ausencia de patrón dipper en pacientes diabéticos podría ser un predictor de trastorno hipertensivo a futuro.

En relación a la incidencia de ausencia de patrón dipper en diabéticos, no existe evidencia estadísticamente significativa en mantener la enfermedad controlada y la presencia de este fenómeno. Una hemoglobina glicosilada menor a 7 mg/dl, no quiere decir que el patrón dipper

no se alterará (Cuspidi et al., 2010) y (Larisa & Mircea, 2010). En este estudio, el 34% de los pacientes diabéticos que presentaron ausencia de patrón dipper se encontraban sin control de su diabetes reflejada por sus niveles de hemoglobina glicosilada. Sin embargo no fue estadísticamente significativo $p = 0.066$.

El Tratamiento oral de la diabetes se asoció con mayor incidencia de patrón dipper en un 76% de los pacientes comparado con el 23% de pacientes con manejo de insulina. Esto se debe posiblemente a que la insulina es el tratamiento más efectivo para el control de la diabetes encontrándose una menor prevalencia de ausencia de patrón dipper en los pacientes con dicho tratamiento. (Cuspidi et al., 2010)

En cuanto al tratamiento antihipertensivo de pacientes diabéticos, se ha visto que el manejo adecuado de la hipertensión en diabéticos mejora la respuesta del patrón dipper (Cuspidi et al., 2010)

En cuanto a nuestras limitaciones, hemos de destacar en primer lugar que este es un estudio retrospectivo por lo que no se pudo obtener toda la información completa sobre factores de riesgo cardiovascular, lo cual nos hubiera servido para relacionar la ausencia de patrón dipper con los mismos.

Otra limitación es que el MAPA es dependiente del paciente, ya que si este no sigue las recomendaciones para la realización de dicho procedimiento diagnóstico los resultados pueden verse alterados.

Por último, no contamos con la colaboración de pacientes que tengan diabetes tipo 1. No pudimos evidenciar si el patrón dipper tiene un comportamiento diferente en estos pacientes.

Capítulo 7

Conclusiones

- El comportamiento del patrón Dipper fue diferente entre pacientes diabéticos y no diabéticos siendo más frecuente la ausencia de dicho patrón en los diabéticos.
- No existe una diferencia con relación al sexo y grupo etario de los pacientes diabéticos que presentaron ausencia de patrón Dipper.
- El comportamiento del patrón Dipper se mantuvo igual en los pacientes diabéticos controlados como no controlados.
- El comportamiento del patrón Dipper se mantuvo igual en los pacientes diabéticos que recibieron hipoglucemiantes orales que los que recibieron insulina.

- No existe diferencia en el comportamiento del patrón Dipper según el tipo de complicaciones de los pacientes diabéticos y tampoco existe diferencia entre los pacientes diabéticos que presentaron complicaciones de los que no las presentaron.
- Los pacientes con diabetes e hipertensión concomitante tuvieron una mayor prevalencia de ausencia de patrón Dipper.

Capítulo 8

Recomendaciones

- Se recomienda la realización de un estudio prospectivo realizando un seguimiento a largo plazo de los pacientes diabéticos para ver el número de pacientes que a un determinado plazo presentan ausencia de patrón dipper ya que este sería el tipo de estudio más óptimo.
- Se aconseja realizar un estudio en el que se tomen en cuenta otras variables como riesgo cardiovascular y los eventos vasculares, tanto cardíacos como cerebrales, para así poder estimar la asociación que existe entre la ausencia de patrón dipper y riesgo cardiovascular.

- Se sugiere estudiar otros parámetros que valora el MAPA como patrón no dipper, dipper extremo y riser para determinar si existe alguna relación entre dichos patrones y diabetes mellitus.

Bibliografía

- Acosta, M. (2011). PROTOCOLOS CLÍNICOS Y TERAPÉUTICOS PARA LA ATENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRASMISIBLES (diabetes 1, diabetes 2, dislipidemias, hipertensión arterial). *Ministerio de Salud Pública del Ecuador*.
- Alonso, M., de Santiago, A., Moreno, A., Carramiñana, F., & López, F. (2015). Guías Clínicas Diabetes mellitus. *SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICOS DE ATENCION PRIMARIA*, 2–47. <https://doi.org/10.5177/ntvt.2012.02.11253>
- Angeli, F. (2014). Clinical utility of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension. *Taylor & Francis*.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, A. (2010). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 33. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>
- Añez, R., & Salazar, J. (2017). Monitoreo ambulatorio de presión arterial en individuos que asisten a la consulta de hipertensión arterial del Hospital Dr..., (June).
- Arroyo, R. A., Ramón, M. A., Sequera, P. D. E., Del, F., & Clasificación, E. Á. (2016). ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE, (Figura 2). <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter1837>

- Bhardwaj, S., Verma, N., Anjum, B., & Bhardwaj, K. (2014). Variations in 7-day/24-h circadian pattern of ambulatory blood pressure and heart rate of type 2 diabetes patients. *Journal of Diabetes Investigation*, 5(6), 728–733. <https://doi.org/10.1111/jdi.12224>
- Castellanos-Cosano, L., Martín-González, J., Calvo-Monroy, C., López-Frías, F. J., Sánchez-Domínguez, B., Llamas-Carreras, J. M., & Segura-Egea, J. J. (2011). Asociación entre la diabetes mellitus y las infecciones crónicas orales de origen endodóncico. *Avances en Odontoestomatología*, 27(5), 259–266. <https://doi.org/10.4321/S0213-12852011000500006>
- Cefalu, W. T. (2016). STANDARDS OF MEDICAL CARE Standards of Medical Care in Diabetes d 2016, 39(January).
- Chen, L., Chen, R., Wang, H., & Liang, F. (2015). Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. 7, 2015.
- Cuspidi, C., Vaccarella, A., Leonetti, G., & Sala, C. (2010). Ambulatory blood pressure and diabetes: targeting nondipping. *Current diabetes reviews*, 6(2), 111–115. <https://doi.org/BSP/CDR/E-Pub/00012> [pii]
- de la Cal Ramíre, M. A., M.M.2, B. M., M.O.3, G. S., M.2, M. F., D.4, S. A., J.J.5, C. S., ... V., B. M. (2016). DOCUMENTO DEL GRUPO DE TRABAJO DE DIABETES DE SEMES ANDALUCÍA. Recuperado a partir de <http://www.semesandalucia.es/wp-content/uploads/2016/03/manejo-glucemia-urgencias-2016.pdf>
- Departamento De Dermatología Clínica las Condes. (2011). Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas Cutaneous manifestations of systemic diseases, 22(6), 749–756.
- Doménech Feria-Carot, M., & Sobrino Martínez, J. (2011). Hipertensión nocturna. *Hipertension y Riesgo Vascular*, 28(4), 143–148. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2011.03.005>
- Eguchi, K., Ishikawa, J., Hoshida, S., Pickering, T. G., Schwartz, J. E., Shimada, K., & Kario, K. (2009). Night time blood pressure variability is a strong predictor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *American journal of hypertension*, 22(1), 46–51. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.294>
- Freire, W. (2014). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT-ECU 2012 (I)*. Quito: Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
- Gonzalez, J. R. (Enero de 2011). *Hospital Universitario del Mar. Parc Salut Mar. Barcelona*. Obtenido de <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/ponencias/v-reunion-diabetes/Dr.%20Roquer.pdf%20incidencia%20ictus>.
- Hermida, R. C., Ayala, D. E., Mojon, A., & Fernandez, J. R. (2011). Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 34(6), 1270–1276. <https://doi.org/10.2337/dc11-0297>.

- Hermida, R. C., Moyá, A., & Ayala, D. E. (2015). Ambulatory blood pressure monitoring in diabetes for the assessment and control of vascular risk. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, 62(8), 400–410. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2015.10.009>
- Hernández-Ávila, M., Gutiérrez, J. P., & Reynoso-Noverón, N. (2013). Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud pública de México*, 55(1), 129–136. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(02\)76646-3](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(02)76646-3)
- International Diabetes Federation. (2011). Global Diabetes Plan 2011-2021. *Vasa*, 1–20. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Jennersjö, P. E., Wijkman, M., Wiréhn, A. B., Länne, T., Engvall, J., Nystrom, F. H., & Östgren, C. J. (2011). Circadian blood pressure variation in patients with type 2 diabetes - Relationship to macro- and microvascular subclinical organ damage. *Primary Care Diabetes*, 5(3), 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2011.04.001>
- Jiménez-corona, A., & Aguilar-salinas, C. a. (2013). Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. *Salud Pública de México*, 55(1), 137–143.
- Kastorini CM, P. D. (Noviembre de 2009). Dietary patterns and prevention of type 2 diabetes: from research to clinical practice; a systematic review. *Current Diabetes reviews*. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531025>
- Larisa, M., & Mircea, N. (2010). OXIDATIVE STRESS IN DIABETIC KIDNEY DISEASE, (August).
- Longo, D. L., Fauci, A. S., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, L., & Loscalzo, J. (2012). *Harrison. Medicina Interna. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (Vol. 104). <https://doi.org/10.1073/pnas.0703993104>
- Millán, C. O. (2014). Las otras complicaciones de la diabetes mellitus. *diabetes practica*, 5(DM), 98–105.
- Ministerio de Salud Pública. (2017). Guía de Práctica Clínica (GPC) de Diabetes mellitus tipo 2. Primera Edición, 1–87.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2012). Indicadores Basicos de Salud Ecuador 2012.
- Navarro-gonzález, J. F., Mora-fernández, C., Luis, J., Teruel, G., & Martínez-castelao, A. (2016). Etiopatogenia , fisiopatología e historia natural de la nefropatía diabética Etiopatogenia y fisiopatología de la nefropatía diabética Vía enzimática del sorbitol Proteína quinasa C, 1–7. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.2010.pub7.ed65.chapter2666>
- Norman M Kaplan, MD, Raymond R Townsend, M. (2017). Ambulatory and home blood pressure monitoring and white coat hypertension in adults. *Uptodate*, 1–15.

- Núñez, Y. C. (2013). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2013. *ASOCIACION LATINOAMERICANA DE DIABETES*.
- Ocampo, D. A. (12 de Junio de 2014). G-SE. Obtenido de Cascada de Señalización de la Insulina: <http://g-se.com/es/fisiologia-del-ejercicio/blog/cascada-de-senalizacion-de-la-insulina>
- OMS. (NOVIEMBRE de 2016). *Diabetes*. Obtenido de ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
- OMS. (NOVIEMBRE de 2016). <http://www.who.int/es/>. Obtenido de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>.
- OMS, O. (2014). SITUACION DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRASMISIBLES EN ECUADOR. *Organizacion Panamericana de Salud*.
- Organización Panamericana de la Salud. (2012). *Salud en Sudamérica Edición 2012, panorama de la situacion de salud, de las políticas y sistemas de salud*.
- Ortega, H. F. (2002). *Diabetes Mellitus la Gran Epidemia de Nuestro Siglo*.
- Ortega, R. P., Murillo, L. J., & Rodríguez, R. C. (2017). *Bases diagnóstico-terapéuticas de la diabetes mellitus. Medicina de urgencias y emergencias + acceso web* (5thth Edit). Elsevier España#241;a, S.L. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9022-149-5/00066-8>
- Pan American Health Organization. (2010). Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.
- Pérez, A., Lora, S., & Inclán, A. (2010). Prediabetes: antesala de la diabetes sacarina de tipo 2, *14*(2), 262–265.
- PERSONNEL, A. D. (2016, JANUARY). STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2016. *AMERICAN DIABETES ASSOCIATION*.
- Ramírez, M. R. (NOVIEMBRE - DICIEMBRE de 2009). Diabetes. Tratamiento nutricional. *Medicina Interna de México*, *25*, 454 - 460.
- Ramos Marini, M. R. (2011). Revision bibliografica. Actualización en el manejo de la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglucémico en adultos. *Revista Medica de Honduras*, *79*(2), 85–93. Recuperado a partir de <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2011/pdf/Vol79-2-2011-10.pdf>
- Rodrigo Julio; Galleguillos, I. (2009). Diabetes y enfermedad vascular periférica. *Rev. Med. Clin. Condes*, *20*(5), 687–697.
- Rodríguez, M. (2014, junio). OPS/OMS – ECUADOR.
- ROZMAN, C. (2012). *Farreras-Rozman: Medicina Interna. Farreras-Rozman: Medicina*

Interna. <https://doi.org/10.1016/B978-84-8086-896-9/00339-3>

Sanzana, M. G. (noviembre de 2009). Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus II: retinopatía, neuropatía, complicaciones macrovasculares. *Medwave*. Obtenido de <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Cursos/4262>

Sociedad Española de Hipertensión. (s.f.). <http://www.geosalud.com/hipertension/holter.htm>. Obtenido de Holter de Presión Arterial o Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial: <http://www.geosalud.com/hipertension/holter.htm>

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA. (2010). Protocolos Diabetes Mellitus Tipo 2. *Sociedad Española de Medicina Interna*, 101–120. Recuperado a partir de https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo-6_6.pdf

Sociedad Mexicana De Nutrición Y Endocrinología. (2004). Complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Mexicana de Endocrinología y Nutrición*, 12(supl.1), 31–44.

Suarez Ortega, S., Vizcaino, J. A., Villalba, N. L., Fuentes, M. S., Damaso, E. O., & Perez, J. C. R. (2016). Clinical significance of dipper pattern in hypertensive patients. *Biology and Medicine*, 8(6), 8–10. <https://doi.org/10.4172/0974-8369.1000323>

Sun, L., Yan, B., Gao, Y., Su, D., Peng, L., Jiao, Y., ... Wang, G. (2016). Relationship between blood pressure reverse dipping and type 2 diabetes in hypertensive patients. *Scientific Reports*, 6(1), 25053. <https://doi.org/10.1038/srep25053>

Tirado, R. A. del C., López, J. A. F., & Tirado, F. J. del C. (2014). Guía de práctica clínica en el pie diabético. *Archivos de Medicina*, 10(1), 1–17. <https://doi.org/10.3823/1211>

Vasco, A. de E. de T. S. del P. (2008). Guía de práctica clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 2. *Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Plan Nacional para el SNS del MSC.*, 35–131. Recuperado a partir de http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_compl.pdf

Villegas Perrasse, A. (s/f). Cetoacidosis diabética y estado Hiperosmolar No Cetósico. *Asociación Colombiana de Endocrinología*, 1, 65–70.

Volfredo, J., Camacho, A., López Armando, C., & Iglesias, M. I. (2015). Guía Nacional de Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de las Emergencias Hiperglucémicas, 21(2).

Zavala U., C., & Florenzano U., F. (2015). Diabetes Y Corazón. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(2), 175–185. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.04.006>

Zúñiga, E. C., & Martínez, S. X. Z. (2010). Monitoreo ambulatorio de presión arterial. *Revista Mexicana de Cardiología*, 21(1), 25–30.

