

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 10 número 3: Octubre 2012 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo
Depósito Legal: pp.200202ME1390



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

ISSN:1690-310 Depósito Legal pp.200202ME1390

COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

M.Sc. Gabriela Arata Bellabarba. *ULA, Mérida-Venezuela.*

EDITORA DE PRODUCCIÓN

Dra. Mariela Paoli de Valeri. *ULA, Mérida-Venezuela.*

EDITORES ASOCIADOS

Dra. Elsy Velázquez. *ULA, Mérida-Venezuela.*

Dra. Lilia Uzcátegui. *ULA, Mérida-Venezuela.*

Dra. Nancy de Sanz. *Las Mercedes, Caracas-Venezuela.*

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Dra. Silvia Bellabarba. *Mérida-Venezuela*

Prof. Nelía González de Moreno. *ULA, Mérida-Venezuela.*

EDITOR EMÉRITO

Dr. Jesús A. Osuna. *ULA, Mérida-Venezuela.*

COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Manuel Camejo

*Unidad Médico Quirúrgica Montalbán,
Caracas-Venezuela.*

Dr. Roberto Lanes

*Hospital de Clínicas,
Caracas-Venezuela.*

Dr. Diego Dávila

*Instituto Investigaciones Cardiovasculares,
ULA Mérida-Venezuela.*

Dra. Sonia Tucci

Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.

Dra. Belinda Hómez

*Universidad del Zulia,
Maracaibo-Venezuela.*

Dr. Francisco Alvarez Nava

*Universidad del Zulia,
Maracaibo-Venezuela.*

Dra. Ingrid Libman

*Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh,
PA, USA.*

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2012-2014.

PRESIDENTE: Daniel Marante, **SECRETARIA:** Imperia Brajkovich,

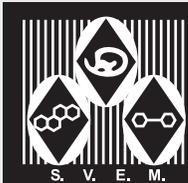
SECRETARIA DE ACTAS Y CORRESPONDENCIA: Ingrid Yopez

TESORERA: Tanit Huérfano, **1er. VOCAL:** Illenys Ramirez,

2do. VOCAL: Joalice Villalobos, **3er. VOCAL:** Mariela Sánchez

DIRECCIÓN de la SVEM: Av. Veracruz, Edif. La Hacienda. Piso 5, Ofic 35-O. Urb. Las Mercedes.

Caracas- Venezuela .Tel: (0212) 991-11-44 / 660-79-94. svem1957@gmail.com.



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

PROPÓSITO

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es el órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Es una revista científica, arbitrada y calificada cuyo principal objetivo es promover la excelencia y la educación en nuestra especialidad. Con la revista se pretende difundir conocimientos actualizados y los resultados de los trabajos de investigación y de las experiencias clínicas en el área endocrino-metabólica. Al mismo tiempo se hace presencia en el escenario científico nacional e internacional.

INDIZACIÓN

Es una revista acreditada e incluida en las siguientes bases de datos: FONACIT, REVENCYT, LATINDEX, IMBIOMED, Saber-ULA, SciELO.

CARACTERÍSTICAS

Periodicidad: Cuatrimestral

Título Abreviado: Rev Venez Endocrinol Metab

Dirección: electrónica: rvdeme@gmail.com

Dirección postal: Urb. Alto Chama, Av.2, Tierra Llana,

Qta. Arabella N°31. ZP 5101. Mérida-Venezuela

Acceso en la web: svem.org.ve; imbiomed.com; revencyt.ula.ve; saber.ula.ve; latindex.com; scielo.org.ve

SUSCRIPCIÓN

Precio anual individual: Bs. 100 ó US\$ 50

Precio anual institucional: Bs. 60 ó US\$ 40

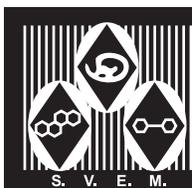
EDICIÓN

Arte digital: Claudia S. Dubuc, claudiadubuc@hotmail.com.

Impresión: Producciones Editoriales CA. Mérida.

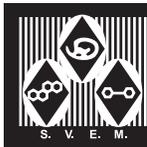
FINANCIAMIENTO

Es financiada por la SVEM y para los años 2008 y 2009 recibió subvención de FONACIT.



Contenido

Editorial	120
DÉCIMO ANIVERSARIO DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO. Jesús Alfonso Osuna, Gabriela Arata de Bellabarba	
Revisiones	122
DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y FACTORES AMBIENTALES: LA GRAN EMBOSCADA. Miguel A Aguirre, Joselyn Rojas, Raquel Cano, Marjorie Villalobos, Mariela Paoli, Lisbeth Berrueta	
USO DE LOS ANÁLOGOS DE LA INSULINA DURANTE EL EMBARAZO. Aleida M. Rivas Blasco	135
Trabajos Originales	
INSUFICIENCIA DE SUEÑO O DESCANSO SE ASOCIA A ELEVADO RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN MUJERES CARABOBEÑAS DE ESTRATO SOCIOECONOMICO BAJO. Marvin Querales, Nerva Baloa, Indira Varela, Nelina Ruiz	142
PREVALENCIA DE COMPLICACIONES MICROVASCULARES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1: ASOCIACIÓN CON CONTROL METABÓLICO, EDAD Y DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD. Briceño Yajaira, Maulino Nora, Gaffaro de Valera Loida, Marcano Henry, Pérez Marvelys, Paoli-Valeri Mariela	152
EFFECTO DE LA COMBINACIÓN FIJA DE VILDAGLIPTINA/METFORMINA O SITAGLIPTINA/METFORMINA SOBRE LA LIPEMIA POSTPRANDIAL EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2. María Alejandra Vergel Yaruro, Alba Salas Paredes, Lenys Buela, Lenin Valeri, Gabriela Arata-Bellabarba, Elsy M. Velázquez-Maldonado	162
Trabajos Especiales	
CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN ADULTOS Y ESTADO HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. María A. Vergel, Jueida Azkoul, Marisol Meza, Alba Salas, Elsy Velázquez M, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida-Venezuela	170
EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO. Yorgi Rincón, Víctor Gil, Julio Pacheco, Isabel Benítez, Miguel Sánchez, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida-Venezuela	176
Congresos	
III CONGRESO DE FENADIABETES, JULIO 2012, CARACAS-VENEZUELA. Resúmenes de trabajos de investigación	188
Instrucciones a los Autores	190



Contents

Editorial	120
TENTH ANIVERSARY OF THE VENEZUELAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM	
Jesús Alfonso Osuna, Gabriela Arata de Bellabarba	
Review	
TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND ENVIRONMENTAL FACTORS: THE GREAT AMBUSCADE.	122
Miguel A Aguirre, Joselyn Rojas, Raquel Cano, Marjorie Villalobos, Mariela Paoli, Lisbeth Berrueta	
USE OF INSULIN ANALOGUES DURING PREGNANCY.	135
Aleida M. Rivas Blasco	
Original Papers	
INSUFFICIENT REST OR SLEEP IS ASSOCIATED TO HIGH CARDIOMETABOLIC RISK IN LOW INCOME WOMEN.	142
Marvin Querales, Nerva Baloa, Indira Varela, Nelina Ruiz	
PREVALENCE OF MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS: ASSOCIATION WITH METABOLIC CONTROL, AGE AND DURATION OF THE DISEASE.	152
Briceño Yajaira, Maulino Nora, Gaffaro de Valera Loida, Marcano Henry, Pérez Marvelys, Paoli-Valeri Mariela	
EFFECT OF FIXED COMBINATION OF VILDAGLIPTIN/METFORMIN OR SITAGLIPTIN/METFORMIN ON POSTPRANDIAL LIPEMIA IN PATIENTSWITH TYPE 2 DIABETES.	162
María Alejandra Vergel Yaruro, Alba Salas Paredes, Lenys Buela, Lenin Valeri, Gabriela Arata-Bellabarba, Elsy M. Velázquez-Maldonado	
Special Papers	
DIABETIC KETOACIDOSIS AND HYPEROSMOLAR HYPERGLYCEMIC STATUS IN ADULTS. DIAGNOSIS AND TREATMENT.	170
María A. Vergel, Jueida Azkoul, Marisol Meza, Alba Salas, Elsy Velázquez M, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida -Venezuela	
EVALUATION AND TREATMENT OF THE DIABETIC FOOT	176
Yorgi Rincón, Víctor Gil, Julio Pacheco, Isabel Benítez, Miguel Sánchez, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida-Venezuela	
Congress	
III CONGRESO DE FENADIABETES, JULIO 2012, CARACAS-VENEZUELA.	188
Resúmenes de trabajos de investigación	
Information for Authors	190

DÉCIMO ANIVERSARIO DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO.

Jesús Alfonso Osuna, Gabriela Arata de Bellabarba

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(3): 120-121

La Revista de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo salió a la luz pública hace diez años. Su nacimiento fue un sueño hecho realidad después de una etapa no menos larga de gestación. Un Boletín impreso en modesto formato, cuyo primer número se entregó en el año 1993, fue el germen de lo que hoy podemos mostrar con inocultable orgullo y no menos regocijo. Como toda creación de la palabra escrita y la nuestra con sus características, han hecho posible que esta obra, para la divulgación del conocimiento científico haya logrado establecerse como fuente acreditada de información en el área de la endocrinología y de las enfermedades metabólicas; este logro es el producto de la perseverancia y del esfuerzo de quienes a lo largo de los años asumieron este compromiso.

Este décimo aniversario lo celebramos con optimismo, porque consideramos que la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo superó los años críticos para que publicaciones de este tipo logren estabilidad y sobrevivan venciendo todo género de dificultades, las cuales en nuestro caso nunca dejaron de estar presentes. El que hoy podamos reseñarla es posible porque sus editores hemos asumido el compromiso de mejorar cada día, como respuesta al reto que nos planteó una audiencia exigente, la misma que con ánimo crítico se constituyó en factor fundamental para el mantenimiento de niveles reales de excelencia. Es así como revisando los primeros números de esta Revista nos podemos dar cuenta que el cuerpo editor tuvo presente las exigencias que eran de esperar, no sólo en la presentación sino en lo más importante, en la calidad en sus contenidos. Por esta razón, una de nuestras preocupaciones será mantener el crecimiento cualitativo de esta publicación, entendiendo tal compromiso como uno compartido con todos los integrantes de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo y de especialidades afines, a quienes invitamos para seguir contando con su apoyo y

con sus muy apreciadas contribuciones.

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo ha venido a llenar un espacio en el mundo científico venezolano. Es el órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo y está abierta a los investigadores en ciencias básicas y a quienes trabajan en disciplinas clínicas relacionadas con la endocrinología. Se ha nutrido de contribuciones de docentes e investigadores de Institutos y Centros de las Universidades Nacionales y de las Unidades y Servicios de los hospitales públicos y privados del país. También hemos recibido contribuciones de investigadores residenciados en otros países. Durante estos 10 años el comité editorial ha dedicado largas horas de trabajo y dedicación para que el contenido de la revista, ajustado a las normas internacionales, cumpla con los objetivos propuestos. Hemos mantenido como requisitos fundamentales los principios éticos y la veracidad de sus artículos presentados de manera regular e ininterrumpida durante estos 10 años. Las metas propuestas al inicio fueron alcanzadas; la revista se ha ubicado en los diferentes sistemas de registro y acreditación de revistas científicas nacionales y latinoamericanas. Aún no tenemos el factor impacto, sin embargo hemos recibido el reconocimiento del Consejo de Tecnologías de la Información y Comunicación Académica de la Universidad de Los Andes, por el aporte en la libre difusión de conocimientos, (saber.ula.ve) con un total de descargas de los diferentes artículos científicos de 29.460 para el período septiembre 2009- septiembre 2010.

El futuro de nuestra revista dependerá de la cantidad y calidad de trabajos, congresos, y otras actividades científicas que realicen los profesionales y científicos de nuestro país. La revista es el instrumento a través del cual los profesionales calificados, pueden transmitir sus conocimientos y sus experiencias. "De nada sirven los resultados

de nuestras investigaciones, si éstas no se difunden y se exponen a la crítica de nuestros pares”. Si durante los próximos años aumenta el contenido de artículos, mayor será el número de lectores y solo así podremos tener una revista con futuro, que refleje el saber científico y clínico de todos los miembros de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y áreas afines.

Nuestro agradecimiento a todos los que nos han brindado su apoyo para la consolidación de este proyecto.

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y FACTORES AMBIENTALES: LA GRAN EMBOSCADA.

Miguel A Aguirre^{1,3}, Joselyn Rojas^{2,3}, Raquel Cano^{3,4}, Marjorie Villalobos^{1,3}, Mariela Paoli¹, Lisbeth Berrueta²

¹Unidad de Endocrinología – Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. ²Instituto de Inmunología Clínica – Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela. ³Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez – Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. ⁴Unidad de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Universitario de Caracas. Caracas – Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(3): 122-135

RESUMEN

La Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) es una de las patologías más estudiadas en la actualidad, no solo por el aumento de su incidencia, sino también por su aparición a edades cada vez más tempranas. La DM1 es una enfermedad autoinmune de una alta complejidad genética y donde la susceptibilidad a factores ambientales parece jugar un papel preponderante. Elementos como parto por cesárea, deficiencia de vitamina D, exposición temprana a proteínas de la leche de vaca, exposición limitada a microorganismos durante la infancia y el incremento en la incidencia de obesidad infantil han sido relacionados con el desarrollo de esta entidad, convergiendo todos estos factores en un punto clave: la pérdida de la tolerancia inmunológica intestinal y la participación de células T auto-reactivas en pacientes susceptibles. Por su parte, la leche materna ofrece una serie de factores de crecimiento, inmunológicos, e incluso insulina, que son capaces de inducir una respuesta tolerogénica en el microambiente intestinal con la subsecuente disminución de la autoinmunidad. En esta revisión se expondrá la evidencia y los mecanismos fisiopatológicos propuestos por medio de los cuales los elementos mencionados desencadenarían una alteración de la inmunomodulación intestinal y un incremento en la predisposición al desarrollo de DM1.

Palabras clave: diabetes tipo 1, Autoinmunidad, Tolerancia Intestinal, Microbiota, Leche Materna.

ABSTRACT

Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is one of the most studied pathologies to date, not only due to the elevating incidence but also because it is being diagnosed at even earlier ages. T1DM is an autoimmune disease with a very complex genetic background where environmental factors seem to play a very important triggering role. Elements like cesarean section, vitamin D deficiency, early exposure to cow milk proteins, limited exposure to microorganisms during infancy, and the increase of childhood obesity have been related to the development of this disease, converging all the factors into one key feature: loss of intestinal immunological tolerance and the participation of auto-reactive T cells from a susceptible patient. On the other hand, breast milk offers a series of growth and immunological factors, even insulin, which are able to induce a tolerogenic response in the intestinal microenvironment, lowering the probability of any autoimmune phenomena. The following review will expose evidence of the pathophysiological mechanisms involved in each environmental element associated with intestinal immunomodulation and the increase risk of T1DM.

Key Words: type 1 diabetes, autoimmunity, intestinal tolerance, microbiota, breast milk.

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades autoinmunes más estudiadas en la actualidad, no solo por su complejidad genética sino por su susceptibilidad a factores ambientales. Semejante a su contraparte Tipo 2, la DM1 se caracteriza por un defecto en el

metabolismo de los carbohidratos, pero debido a la destrucción de las células β del páncreas mediado por mecanismos autoinmunes, manifestándose como ausencia absoluta de insulina. La genética de ésta enfermedad es ciertamente compleja y se caracteriza por un

Artículo recibido en: Junio 2012. **Aceptado para publicación en:** Julio 2012.

Dirigir correspondencia a: Dr. Miguel Aguirre; Email: miguelaguir@gmail.com.

alto índice de Desequilibrio de Ligamiento (*Linkage disequilibrium*) entre los haplotipos de las clases del antígeno leucocitario humano (HLA), fenómeno que dificulta el detectar cuáles son los genes primariamente asociados a la misma¹. Se han identificado regiones cromosomales de riesgo como lo son 6q26, 10q21.2, 20p12.3, 22q11.22, y 6p21 siendo éste último encontrado en las agrupaciones familiares con DM1². Varios alelos DQ y DR han sido asociados, algunos mostrando predisposición (DR4-DQ8 y DR3-DQ2) y otros mostrando protección (DR15-DR6)³ (Tabla I). El gen de la insulina (11p15) también es considerado un locus de susceptibilidad debido a una región de número variable de repeticiones en tándem (VNTR del inglés, variable number of tandem repeats) la cual modula la expresión de insulina en el timo durante la maduración de linfocitos T⁴. Con respecto a los estudios de gemelos, uno de los más importantes fue llevado a cabo en Finlandia, el país con la mayor prevalencia de DM1 en el planeta. De una cohorte de 303 gemelos, 247 casos tuvieron DM1 (116 femeninos y 131 masculinos), 28 tuvieron Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), 15 tuvieron diabetes secundaria y 13 tuvieron diabetes gestacional, con una incidencia acumulativa para 1998 de 0.54%⁵. En general, en gemelos monozigóticos la tasa de DM1es de 13-67,7%, en comparación a un 0-12,4% en gemelos dizigóticos³.

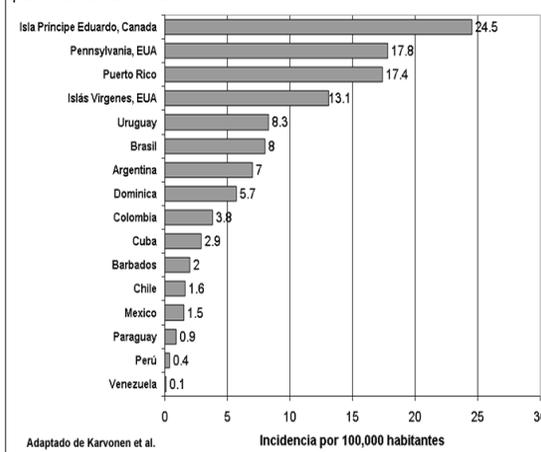
Tabla I. Genética de la DM1³.

Gen	Locus	Polimorfismos	Alelos de susceptibilidad	Alelos de protección
<i>MHC</i>	6p21	Clase II DQ y DR	DR3, DR4, DQ2 (DQB1*0201-DQA1*0501-DRB1*03) DQ8 (DQB1*0302-DQA1*0301-DRB1*04) MICAS	DRB1*1501-DQB1*0602 DR2-DQA1*0102-DQB1*0602
<i>INS</i>	11p15	Clase III MICA VNTR repeats clase I, II y III	Clase I	Clase III
<i>PTPN 22</i>	1p13	rs2476601 (C/T)	Alelo T por intercambio Arg a Trp en la posición 620.	
<i>CTLA 4</i>	2q33	rs57563726 (A/G) rs3087243 (CT60)	Alelos G	Alelo A o T
<i>IL2RA/CD25</i>	10p15	rs706778 (A/G) rs3118470 (C/T) rs41295061 (A/C) rs11594656 (A/T)	Alelos A y C	Alelos G, T y A
<i>FoxP3</i>	Xp11.23	rs1990760 (A/G)	IPEX (<i>immunosregulator polyendocrinopathy enteropathy X linked</i>)	

Varios proyectos han sido llevados a cabo para analizar el comportamiento epidemiológico de la misma en la población mundial, como el *DiaMond*⁶, el *e-DiCARE*⁷, el *DIABFIN*⁸, el *Prevefin*⁹, y el *EURODIAB*¹⁰, reportándose

que son Finlandia e Italia (36,8-40,9/100.000 habitantes por año) los países con mayores prevalencias, mientras que Venezuela y China entran dentro de las más bajas con 0,1/100.000 habitantes por año. Si bien la enfermedad no es de alta prevalencia en nuestro país¹¹ (**Figura 1**), la proyección para América Latina y el Caribe en el 2025 es de 40 millones de diabéticos (62% del total mundial proyectado), por lo que es menester continuar con el estudio de la patogenia de la enfermedad y lograr un programa de prevención efectiva en aquellos pacientes con susceptibilidad genética, especialmente cuando ya comienzan a observarse incrementos en la tasa de la enfermedad¹² y se ha demostrado que los alelos HLA para Caucásicos ofrecen el mismo patrón de riesgo para los Latinoamericanos^{13,14}, con haplotipos protectores DRB1*01-DQB1*0501, DRB1*15-DQB1*0602 y DRB1*1301-DQB1*0603 y haplotipos de susceptibilidad DRB1*03-DQA1*05-DWB1*02, DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201, y DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302.

Figura 1. Tasa ajustada de incidencia de diabetes tipo 1 en niños en algunos países de las Américas¹¹.



SISTEMA INMUNE INTESTINAL – MUCHO MÁS QUE UNA SIMPLE BARRERA

Si bien se han descrito los factores genéticos para la DM1, se han considerado varios factores ambientales capaces de inducir la autoinmunidad contra células β¹⁵: parto por cesárea¹⁶, deficiencia de vitamina D¹⁷, exposición temprana a proteínas de la leche de vaca¹⁸, exposición limitada a microorganismos durante la infancia¹⁹ y el incremento en la incidencia de obesidad infantil²⁰. Todos estos factores convergen en un punto clave: la

pérdida de la tolerancia inmunológica intestinal y la participación de células T auto-reactivas en pacientes susceptibles. Antes de hablar sobre la influencia de cada uno de éstos factores sobre la pérdida de tolerancia, debemos revisar el microambiente intestinal y su peculiar sistema inmunológico. Se han publicado varias revisiones elegantes sobre la anatomía del sistema digestivo y las características inmunológicas de dicho microambiente^{21,24}, sin embargo se discutirán los aspectos más importantes.

Distribución y diversidad

Debido a la gran responsabilidad del sistema digestivo de separar y discriminar cuales sustancias alimentarias serán absorbidas y defenderse contra la colonización por una

variedad de microorganismos, se requiere de un ejército celular capaz de llevar a cabo tales funciones, considerándose entonces como un órgano inmunológicamente privilegiado²⁵.

Estos grupos celulares se encuentran divididos de la siguiente forma²⁵ (**Figura 2**): a) Tejido Linfoide asociado a Intestino (Gut-Associated Lymphoid Tissues, GALT): el cual incluye a las Placas de Peyer (PP), Folículos linfoides aislados, el apéndice y los nódulos linfáticos mesentéricos (Mesenteric Lymph Nodes, MLN); y b) Células efectoras: encontrándose en la Lámina Propia (LP) con los linfocitos de la lámina propia (Lamina Propia Lymphocytes, LPL) y los linfocitos intraepiteliales (Intraepithelial Lymphocytes, IEL). Gracias a su disposición espacial, las barreras celulares de distribuyen de la siguiente manera:

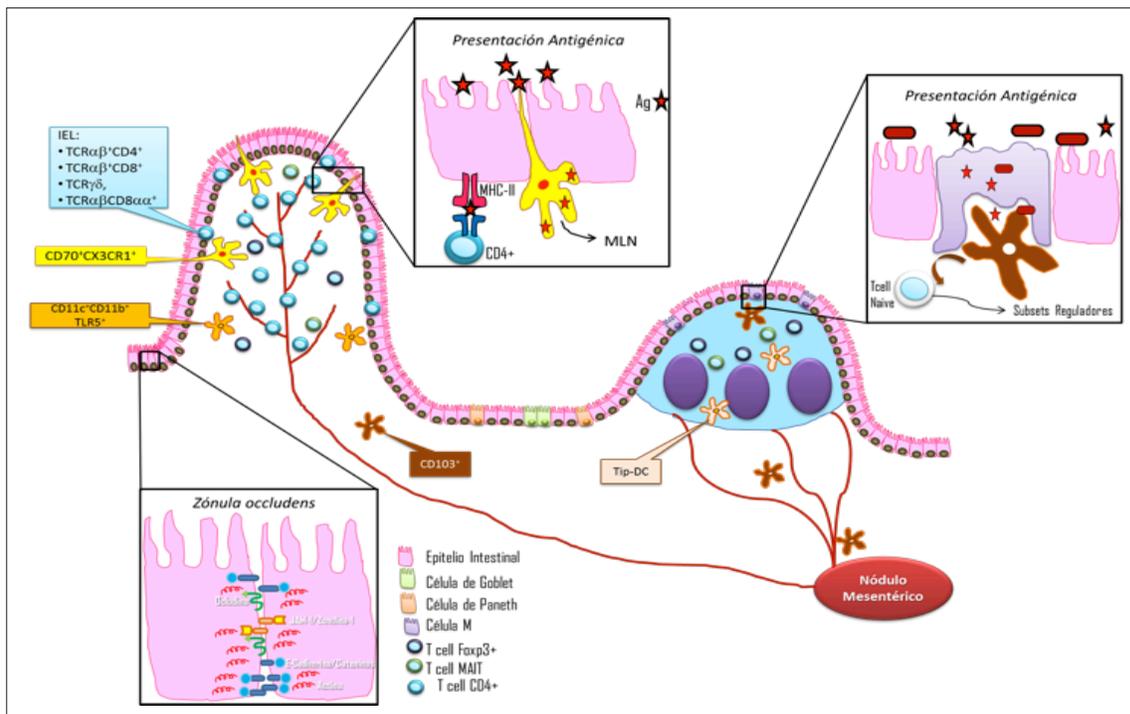


Figura 2. Sistema Inmune Intestinal. Se evidencian dos zonas anatómicas: la lámina propia con prolongaciones linfáticas y la placa de Peyer. Se resaltan 2 aspectos fundamentales: la zónula ocludens la cual está constituida principalmente por zonulina, ocludina y claudina, la presentación antigénica por parte de las células M, los enterocitos actuando como células presentadoras no profesionales y las células dendríticas mediante muestreo al azar por sus prolongaciones.

1. *Epitelio Intestinal*, el cual es una barrera epitelial monocapa de células estrechamente unidas debido a la presencia de una *zonula occludens* constituida por ocludina-1, E-cadherinas, cateninas, Claudina-1, Zonulina-1, JAM-1 y actina²⁶. La propiedad principal de éste grupo celular es la absorción (gracias a la presencia de microvellosidades) aunque no es la única, ya que estas son capaces

de expresar MHC-II y liberarlos en forma de exosomas^{27,28}, comportándose como células presentadoras de antígeno²⁹ con tendencia a respuestas tolerogénicas porque carecen de los demás factores estimulantes²¹. Las *células de Paneth* forman parte del sistema de defensa mediante la secreción de sustancias antimicrobianas como por ejemplo óxido nítrico, péptidos antimicrobianos y enzimas

proteolíticas³⁰. Las *células de Goblet* por su parte se encargan de la secreción de mucina, factores *trefoil* y otros antimicrobianos³¹. La mucosa intestinal consta de dos fases: la fase interna densa, constituida por los agentes secretados por las células de Goblet y ausente de microbios y la fase externa más laxa, la cual aloja a las bacterias comensales. Las células M (*microfold*) representan una especialización de los enterocitos bajo la influencia de la Linfotoxina $\alpha 1\beta 2$ (LT $\alpha 1\beta 2$) expresada en las células B de los folículos linfoides aislados^{21,25}. Debido a su pobre desarrollo microvellositario, las células M solo son capaces del macrotransporte de antígenos y microorganismos hacia los espacios subepiteliales, por ejemplo a las PP. Un grupo celular que se localiza junto a las células derivadas del epitelio intestinal son los IEL caracterizados por ser TCR $\alpha\beta^+$ CD4⁺, TCR $\alpha\beta^+$ CD8⁺, TCR $\gamma\delta$, TCR $\alpha\beta$ CD8 $\alpha\alpha^+$ ²⁵. Los subtipos TCR $\alpha\beta^+$ CD8⁺ de memoria aun muestran función efectora citolítica, mientras que los TCR $\alpha\beta$ CD8 $\alpha\alpha^+$ se comportan como supresores de la señalización TCR (CTLA-4⁺PD-1⁺FasL⁺RANTES⁺CD69⁺). Por último, las células dendríticas CD70⁺CX3CR1⁺ ofrecen prolongaciones hacia el epitelio intestinal, permitiendo el muestreo de antígenos de la luz intestinal y control del sistema adaptativo mediante la inducción de Th17 usando ATP²⁴.

2. *Sistema Innato*, si bien localizado junto a las células del *Sistema Adaptativo*, las describiremos en dos apartados. En la LP se alojan los subtipos de células dendríticas, cada cual con funciones particulares. El subtipo CD11c⁺CD11b⁺TLR5⁺,

al igual que las CD70⁺CX3CR1⁺, son capaces de inducir el desarrollo de Th17, mientras que las CD103⁺ migran hacia los MLN para inducir a Foxp3⁺Treg mediante la secreción de ácido retinoico (AR) y TGF- β ^{21,24}. Las CD103⁺ se caracterizan también por inhibir la diferenciación hacia Th17 y Th1 por su falta secreción de IL-12 e IL-23 al ser estimuladas. Los macrófagos de la LP también son capaces de inducir Foxp3⁺Treg mediado por AR y TGF- β y, aunque perfectamente capaces de ejercer sus actividades bactericidas, bajo la influencia del microambiente rico en TGF- β , son incapaces de secretar citocinas tipo Th1^{21,24}.

3. *Sistema Adaptativo*, el cual se caracteriza por la presencia de subtipos de células T y células plasmáticas distribuidas en diferentes puntos anatómicos. En la LP se pueden encontrar todos los subtipos clásicos de células T²⁵, especialmente Foxp3⁺CTLA-4⁺Treg inducidas por TGF- β proveniente de células dendríticas CD103⁺, junto a una producción constitutiva estable de Th17 ayudado por IL-6 y controlado por AR^{21,24}.

Las PP están compuestas por áreas linfoides con células plasmáticas rodeadas por células T naive. El homing de las células B es mediado por la expresión de CCR9 y $\alpha 4\beta 7$, lo cual permite retenerlas en las PP³², donde bajo la influencia de TGF- β ³³ y la expresión de BAFF, APRIL y CD40L por células dendríticas productoras de óxido nítrico y TNF (Tip-DC) y estromales las cuales modulan el cambio hacia la producción de IgA de una manera T-independiente y T-dependiente (**Figura 3**)³⁴⁻³⁵.

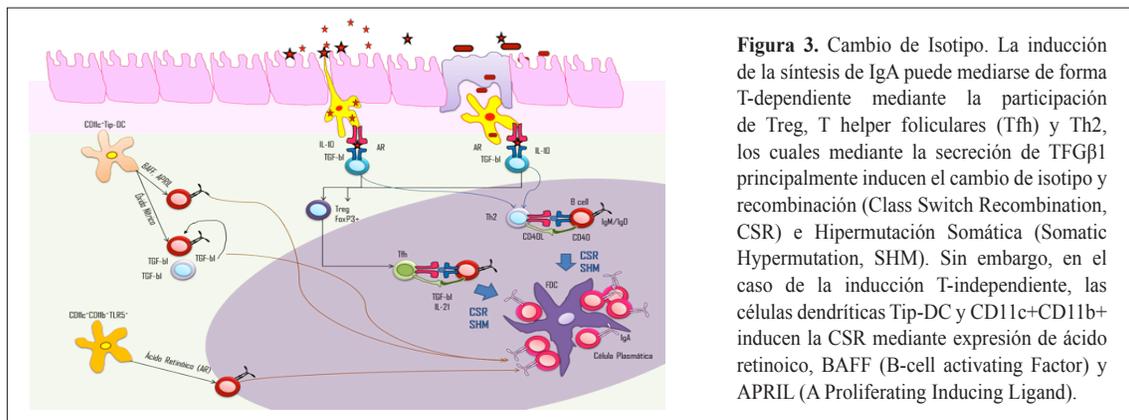


Figura 3. Cambio de Isotipo. La inducción de la síntesis de IgA puede mediarse de forma T-dependiente mediante la participación de Treg, T helper foliculares (Tfh) y Th2, los cuales mediante la secreción de TGF β 1 principalmente inducen el cambio de isotipo y recombinación (Class Switch Recombination, CSR) e Hipermutación Somática (Somatic Hypermutation, SHM). Sin embargo, en el caso de la inducción T-independiente, las células dendríticas Tip-DC y CD11c⁺CD11b⁺ inducen la CSR mediante expresión de ácido retinoico, BAFF (B-cell activating factor) y APRIL (A Proliferating Inducing Ligand).

Bacterias Comensales

La adaptación entre las bacterias comensales y el reconocimiento bacteriano es un vals que se ha venido ejecutando desde los primeros años

de la evolución del hombre, adquiriendo un rol fundamental en el desarrollo y diversificación del sistema adaptativo mediante una compleja simbiosis³⁶⁻³⁷ que incluso tiene influencia en el desarrollo de las interacciones cerebro-

intestino las cuales son fundamentales a la hora de evaluar las patologías crónicas inflamatorias intestinales³⁸⁻³⁹. La adquisición de los microorganismos comensales se produce justo después del parto, donde por contacto vaginal y durante la lactancia materna permiten la colonización del microambiente estéril intestinal del recién nacido⁴⁰. La densidad bacteriana varía según el área colonizada, donde en el estómago y duodeno se encuentran 103-105 organismos por mL de contenido luminal, mientras que en colon puede llegar a 1012 organismos por mL⁴⁰. Si bien se reconoce que el contacto con el líquido vaginal y la leche materna son elementos claves para la colonización, se ha comprobado que la genética del sujeto modula el perfil de comensales que habitarán en el intestino⁴¹⁻⁴². Se han descrito unas 500 especies de bacteria en el intestino humano⁴³, Arumugam y col.⁴⁴ publican que los metagenomas intestinales pueden clasificarse en 3 enterotipos: *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*, los cuales tienen la posibilidad de sintetizar vitaminas, siendo quizá esta propiedad la fuerza evolutiva de la simbiosis. Los *Bacteroides* ofrecen enzimas involucradas en la biosíntesis de biotina, riboflavina, pantoteno y ascorbato, *Prevotella* brinda tiamina y folato, y

Ruminococcus expresan enzimas involucradas en el metabolismo del Hem.

El microambiente intestinal está polarizado hacia un perfil tolerogénico (**Figura 4**) en el cual el muestreo de los antígenos de la comida y las bacterias comensales es llevado a cabo por células dendríticas y/o IEL para luego presentarlo a CD4⁺ naive en los MLN o en las PP, donde se diferencian hacia Treg y/o Th3²¹. Ambos grupos celulares expresan una cantidad amplia de receptores de reconocimiento de patrón (Pattern Recognition Receptor, PRR) para la detección de lipopolisacáridos, lipoproteínas, flagelina, y CpG desmetilado. Además también expresan receptores tipo dominio oligomerización fijadores de nucleótido (Nucleotide-binding Oligomerization Domain, NOD), lo cual le permite escanear cada uno de los antígenos del lumen intestinal⁴⁰. La interrelación entre el intestino y las bacterias comensales se expresa en un circuito de inmunomodulación en el cual se inducen varios subtipos de células CD4⁺ reguladoras: Th3 (productores de TGF-β), Tr1 (productores de IL-10), y CD25⁺Foxp3⁺; otras formas reguladoras incluyen NKT, CD4⁺TCRγδ y las células T invariantes asociadas a mucosa (Mucosal-Associated Invariant T cell, MAIT)⁴⁵.

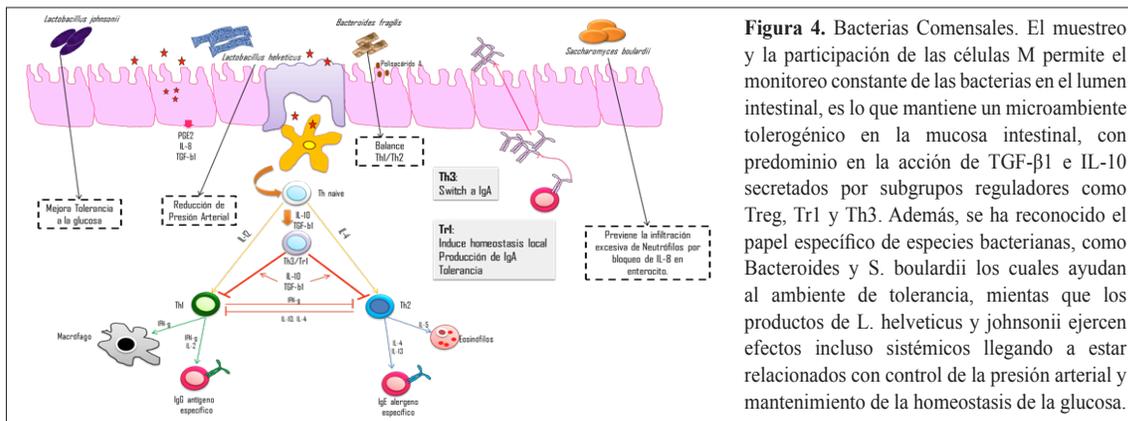


Figura 4. Bacterias Comensales. El muestreo y la participación de las células M permite el monitoreo constante de las bacterias en el lumen intestinal, es lo que mantiene un microambiente tolerogénico en la mucosa intestinal, con predominio en la acción de TGF-β1 e IL-10 secretados por subgrupos reguladores como Treg, Tr1 y Th3. Además, se ha reconocido el papel específico de especies bacterianas, como *Bacteroides* y *S. boulardii* los cuales ayudan al ambiente de tolerancia, mientras que los productos de *L. helveticus* y *johnsonii* ejercen efectos incluso sistémicos llegando a estar relacionados con control de la presión arterial y mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

La células MAIT se caracterizan por la expresión de la proteína 1 relacionada con MHC (Major histocompatibility complex class I-related gene protein, MR1)⁴⁶, proteína relacionada con los demás miembros de la clase I del MHC.

El MR1 está altamente conservado entre los mamíferos, y se caracterizan por estar en la delgada línea roja entre el sistema adaptativo (ya que generan receptores mediante recombinación VDJ) y el sistema innato ya que tienen un espectro limitado de reconocimiento antigénico⁴⁷.

El término “invariante” deriva de la estructura del TCR el cual está compuesto por una cadena α invariante con semiarreglos de la cadena β. Las MAIT se consideran doble negativas CD4⁻CD8⁻ ó en algunos casos CD8αα⁺ o CD8αβ⁺ (el cual le permite escapar a selección negativa), los cuales en circulación presentan fenotipo “naive” CD8αβ^{low}CD161⁺CD27⁺CD45RA⁺CD45RO^{low}, pero que al interactuar con células B o plasmáticas en intestino adquieren un fenotipo de “memoria” CD8αβ^{low}CD161⁺CD44^{hi}CD27⁺CD45RA⁻CD45RO⁺α4β7⁺⁴⁸. Si bien aún no se reconocen

los ligandos microbianos detectados por las MAIT, se ha establecido que MR1 es expresado in vivo por plasmablastos CD38⁺ o CD138⁺ IgA⁺ localizados en la mucosa intestinal, lo cual modula la producción de IgA por células plasmáticas maduras⁴⁹⁻⁵⁰.

LA GRAN EMBOSCADA

Como se mencionó en apartados anteriores, se han puntualizado 5 factores ambientales asociados con el desarrollo de DM1, los cuales serán descritos a continuación en base a lo ya explicado sobre la inmunotolerancia intestinal; ver (Figura 5).

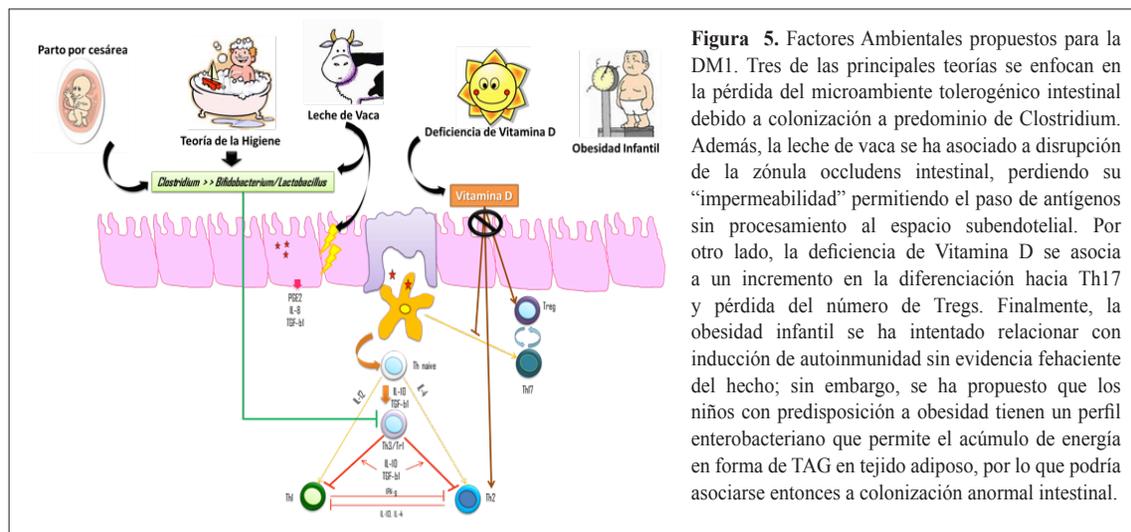


Figura 5. Factores Ambientales propuestos para la DM1. Tres de las principales teorías se enfocan en la pérdida del microambiente tolerogénico intestinal debido a colonización a predominio de Clostridium. Además, la leche de vaca se ha asociado a disrupción de la zónula ocludens intestinal, perdiendo su “impermeabilidad” permitiendo el paso de antígenos sin procesamiento al espacio subendotelial. Por otro lado, la deficiencia de Vitamina D se asocia a un incremento en la diferenciación hacia Th17 y pérdida del número de Tregs. Finalmente, la obesidad infantil se ha intentado relacionar con inducción de autoinmunidad sin evidencia fehaciente del hecho; sin embargo, se ha propuesto que los niños con predisposición a obesidad tienen un perfil enterobacteriano que permite el acúmulo de energía en forma de TAG en tejido adiposo, por lo que podría asociarse entonces a colonización anormal intestinal.

Parto Via Cesárea

Desde finales de la década de los 90, se ha reportado la asociación de parto vía cesárea y defectos en el sistema inmunológico. Grönlund y col.¹⁶ reportan que la función fagocítica está disminuida en aquellos niños nacidos vía vaginal en comparación con aquellos nacidos por cesárea, y que de hecho esta modulación fagocítica se mantenía hasta la adultez. Aquellos bebés nacidos vía abdominal presentan mayor actividad fagocítica y producción de especies reactivas de oxígeno, lo cual constituye un factor de riesgo para daño tisular. Ese mismo año, Grönlund⁵¹ publica su reseña sobre la flora intestinal entre lactantes menores nacidos por vía vaginal o cesárea, reportando que la colonización por Bifidobacterium y Lactobacillus fue retardada, y existía una menor colonización por Bacteroidis fragilis. Cinco años después, Salminen y col.⁵² analizan el perfil microbiológico de las heces de niños de 7 años nacidos por vía natural y vía quirúrgica, reportando diferencias significativas entre las especies de Bifidobacterium y Clostridium las cuales se han demostrado tienen impacto en el desarrollo de enfermedades alérgicas⁵³. Salminen⁵² publica que los niños nacidos por cesárea presentan niveles más elevados de Clostridium, sugiriendo colonización más

temprana con modificación de la flora intestinal. Un reciente meta-análisis⁵⁴ reporta que existe un 20% de riesgo para DM1 en aquellos niños nacidos por cesárea, lo cual no se explica por otros factores de confusión (peso al nacer, edad gestacional, edad materna, orden de nacimiento, diabetes materno o incluso lactancia materna), lo que sugiere deberse a la exposición bacteriana temprana en la vida neonatal. Por último, Schlinzig y col.⁵⁵ publican un hallazgo muy importante, aquellos niños nacidos por cesárea presentan un mayor número de metilaciones en ADN leucocitario en comparación con aquellos nacidos por vía natural, lo cual abre una nueva área de investigación no solo por las implicaciones de neuroinmunomodulación sino por demostrar la existencia de modificación epigenética importante en el período periparto.

Deficiencia de Vitamina D

La hormona derivada de colesterol, 1,25-dihidroxicolecalciferol [1,25(OH)₂D₃], es una hormona pleiotrópica la cual siendo originalmente reconocida por su papel en el metabolismo del calcio, realiza una importante función como inmunomodulador. De forma clásica, la síntesis de la vitamina D comienza en la piel con la acción de

radiación ultravioleta-B modificando la estructura original del 7-deshidrocolesterol a colecalciferol mediante la ruptura del anillo B del ciclopentanoperhidrofenantreno y desplazamiento de enlaces covalentes para lograr estabilidad electrónica^{17,56}. Luego, el colecalciferol debe ser hidroxilado en posición 25 por parte de la enzima 25-hidroxilasa hepática y luego hidroxilado en posición 1 por la 1 α -hidroxilasa renal hasta 1,25-(OH)₂D3. Sin embargo, en el sistema inmune, los linfocitos T, B y células dendríticas son capaces de expresar 1 α -hidroxilasa y 24-hidroxilasa, por lo que son capaces de convertir el 25-(OH) D3 en vitamina D activa [1,25-(OH)₂D3] para acciones autocrinas y paracrinas mediadas por su receptor nuclear (vitamin D receptor, VDR)^{56,57}.

La principal acción inmunológica es la de incrementar la producción de cathelicidina (hCAP18) en neutrófilos, macrófagos y epitelio, la cual es luego clivada en cathelicidina activa (LL37) la cual actúa como microbicida debido a su acción desestabilizadora de membrana⁵⁷. Además, la vitamina D impide la diferenciación hacia Th17 por parte de las células dendríticas, disminuye la capacidad de las Th17 de producir IL-17, induce la expresión de Foxp3 y CTLA-4 por lo que induce el subtipo Treg^{56,57} y finalmente favorece una respuesta Th2 asociado a activación de STAT6 y GATA-3⁵⁸. De hecho, la deficiencia de vitamina D se ha asociado con defectos en activación de receptores de tipo Toll (Toll-like receptor, TLR) en monocitos⁵⁹, lo cual se relaciona estrechamente con los hallazgos Zipitis y Akobeng⁶⁰, los cuales reportan que la suplementación temprana de esta vitamina pudiese ofrecer protección ante el desarrollo de DM1, por lo que se enfatiza su papel inmunomodulador intestinal en etapas tempranas de la vida.

Proteína de la Vaca

La muy controversial teoría de la leche de vaca como punto detonador de la DM1 se ha venido discutiendo desde hace más de 30 años. Si bien la teoría tiene detractores⁶¹⁻⁶⁴, existen aquellos que defienden su papel en la patogenia de la enfermedad. Quizá la disputa más importante al respecto se ha llevado a cabo en Oceanía, entre la Autoridad de Seguridad Alimentaria de Nueva Zelanda⁶⁵ y las autoridades Australianas⁶⁶. La agencia de seguridad Neozelandeza propuso en

el 2004 un plan para promover la producción de leche de vaca con mayor contenido de A2 β -caseína, en vez de A1 α -caseína la cual ha sido implicada en la patogenia de DM1. Ellos basaron su planteamiento en el hallazgo de la producción de " β casomorphin 7" (β CM-7), sustancia que deriva del clivaje de A1 y B β -caseína, capaz de ejercer funciones opioides⁶⁷ e incluso inmunosupresoras⁶⁸, por lo que se planteó que ella podría modular la tolerancia del intestino, hallazgo que concordaba con los reportes de Kostraba y col.⁶⁹ y Pérez-Bravo y col.⁷⁰ con respecto al riesgo relativo (11.3 y 13.1 respectivamente) de la exposición temprana a la leche de vaca y DM1. Sin embargo, Truswell en Australia publica que la agencia Neozelandeza no tiene evidencia suficiente para plantear tal propuesta basado en los siguientes argumentos: a) no hay información veraz con respecto al consumo total de leche de vaca procedente de las fórmulas infantiles; b) los estudios expuestos fueron realizados en una población de muy alto riesgo como lo es la Isla de Sardinia, por lo que el peso genético debe ser evaluado; y c) la lactancia materna exclusiva versus la mixta no ha tenido una valoración estadística adecuada.

Ahora bien, la evidencia sugiere que hay una asociación entre la leche de vaca y la DM1, pero quizá el enfoque haya estado mal ubicado. Berin & Shreffler⁷¹ publican que la disrupción de la permeabilidad intestinal afecta la tolerancia oral, y que usualmente se acompaña de cargas antigénicas elevadas. Por lo tanto se ha propuesto que un sujeto con susceptibilidad genética y un "intestino con goteras" (*leaking gut*) posee los problemas de base y deben ser considerados a la hora de evaluar la leche de vaca y otros antígenos asociados a la enfermedad⁷². Este goteo intestinal se ha asociado con bajos niveles de Claudina y elevación de Zonulina, permitiendo el paso de antígenos hacia el espacio subepitelial^{26,73-75}. En este panorama, la leche de vaca es acompañada de la gliadina (gluten) como molécula diabetógena alimentaria⁷⁶.

Exposición limitada a microorganismos

Propuesta en 1989, la teoría de la Higiene fue planteada por Strachan⁷⁷ luego de analizar una muestra de 17.414 niños, en las que concluye que la industrialización ha modificado los factores socioeconómicos que influyen en tipo de vivienda, número de hijos y educación, disminuyendo la tasa de infecciones en

edad infantil. Más de diez años después, Bach propone que de forma paradójica las infecciones pueden modular de alguna manera las respuestas asociadas a alergia y desórdenes autoinmunes⁷⁸. En la DM1 se ha observado una relación inversa entre el número de infecciones en infancia temprana y la aparición de la enfermedad, sugiriendo para ello un papel protector, mientras que las infecciones tardías actúan como disparadores en sujetos susceptibles⁷⁹. La presunta inmunomodulación se basa en varios mecanismos resaltando los siguientes puntos: a) la desviación de la respuesta inmune crea un ambiente propenso a una respuesta tipo alergia, la cual resulta de una disminución en la producción de IL-12 por parte de las células dendríticas, por lo que la respuesta ante agentes inocuos es propensa hacia una respuesta Th2⁸⁰; b) inmunomodulación por parte de agentes infecciosos como *Schistosoma mansoni*, *Trichinella spiralis*, *Heligmosomoides polygyrus*, *Mycobacterium avium*, entre otros. En estas infecciones existe modulación de la expresión de IL-10 por parte de células dendríticas e inducción de subpoblación de Treg capaces de modular respuestas Th1 subsecuentes, que incluso se han llegado a catalogar como respuestas parásito-específicas que impiden la aparición de DM1 en modelos animales⁸¹; y c) finalmente se han descrito polimorfismos que resultan importantes en la patogenia de enfermedades autoinmunes e interacción con agentes externos como lo son *CD14*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR6*, *TLR10*, *NOD1*, *NOD2*, *CARD4* y *CARD15*⁸².

Hipótesis aceleradora y obesidad infantil

Esta teoría propuesta por Wilkin hace más de 40 años⁸³, en la cual se asume que la DM2 y la DM1 son parte de un mismo espectro, se plantea que la insulinoresistencia está asociada a sobrepeso/obesidad y su severidad depende del genotipo heredado, quitándole el papel primordial a la autoinmunidad de la DM1. Si bien la teoría no ha sido acogida por la mayor parte de la comunidad científica, el autor mantiene su posición en base a los novedosos hallazgos de obesidad infantil, con hiperglicemia y autoanticuerpos presentes, lo cual genera confusión a la hora de establecer un diagnóstico, por lo que se han incluso sugerido los términos “doble diabetes”⁸⁴ ó “diabetes híbrida”⁸⁵. Dabelea y el resto del equipo de *SEARCH for Diabetes in Youth Study Group*⁸⁶ publica que

si bien la obesidad se encuentra asociada a una edad de aparición más temprana de la DM1, este fenómeno no ocurre por autoinmunidad inducida por insulinoresistencia como plantea el Dr. Wilkin⁸⁷, sino más bien, existe una progresión más rápida de la destrucción ya que las células β están lesionadas por el estrés metabólico al cual están sometidas, incluso, el número de células ya se encuentra disminuido al momento del ataque autoinmune⁸⁸. De hecho, no existe evidencia de autoinmunidad inducida por insulinoresistencia.

Lactancia Materna, el Elemento Protector

Quizá, una de las opiniones compartidas a nivel científico es el papel protector de la Leche Materna en sujetos no solo susceptibles a DM1⁸⁹ sino también en aquellos con predisposición a obesidad, síndrome metabólico y cualquiera de sus espectros, asma bronquial, entre otras^{90,91}. La Leche Materna, alguna vez calificada como una mera fuente de alimentos para el lactante menor, ahora es considerada parte de una fuerza evolutiva que permitió la oferta de nutrientes esenciales al cerebro humano para alcanzar el desarrollo y capacidades actuales junto a la adquisición de un sistema inmunológico avanzado a expensas de un aporte adecuado calórico⁹².

La composición de la leche materna ha sido objeto de extensa investigación⁹³⁻⁹⁵, y su papel inmunomodulador se compone de⁹⁶⁻⁹⁷ citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , GM-CSF, M-CSF, IFN- γ , MCP-1, RANTES, y TGF- β), Inmunoglobulinas tipo IgA, IgG y IgM solubles, lactoferrina, lisozimas, mucinas, oligosacáridos de leche humana (OLH)⁹⁸⁻⁹⁹, CD14 soluble, β -defensina, factor bifido, moléculas de adhesión celular y células del sistema inmune materno. La importancia de la modulación del sistema inmune fetal/neonatal por parte del compartimiento materno es radical para la supervivencia del feto, especialmente a la luz de las deficiencias propias del mismo al nacer: a) capacidad fagocítica macrofágica disminuida, b) capacidad limitada de producción de neutrófilos en presencia de infecciones, producción limitada neonatal de TNF- α , GM-CSF o casi absoluta de IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10 e IFN- γ , y c) necesidad de inmunomodulación de la maduración de la mucosa intestinal, lo cual necesita de la diferenciación ofrecida por la leche materna.

CONCLUSIONES

La disputa sobre los factores ambientales asociados a la inmunopatogenia de la DM1 es un tema altamente controversial, en el cual aún no hay un consenso pleno a la vista. Es por ello que el análisis de la interacción ambiental y genética en la DM1 no debe manejarse como una asociación estadística, hay que evaluar en qué punto de la fisiología del sistema inmune encajan y son capaces de explicar las características observadas en dichos pacientes. Es fácil caer en el error de defender un punto de la historia natural de la enfermedad, pero la tendencia actual es tratar de llegar a una teoría unificadora la cual permita incluir aspectos influyentes pero que radique en una línea principal de ideación patológica.

REFERENCIAS

- Thorsby E, Lie BA. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: genes involved and possible mechanisms. *Transplant Immunology* 2005;14:175-182.
- Hewagama A, Richardson B. The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2009;33:3 doi:10.1016/j.jaut.2009.03.007.
- Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev* 2008;29:697-725.
- Bennett ST, Lucassen AM, Gough SCL, Powell EE, Undlien DE, Pritchard LE, Merriman ME, Kawaguchi Y, Dronsfield MJ, Pociot F, Nerup J, Bouzekri N, Cambon-Thomsen A, Rønningen KS, Barnett AH, Bain SC, Todd JA. Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nat Genet* 1995;9:284-292.
- Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 Young Finnish Twin Pairs. *Diabetes* 2003;52:1052-1055.
- Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000;23:1516-1526.
- Fuziah MZ, Hong JY, Zanariah H, Harun F, Chan SP, et al. A national database on children and adolescent with diabetes (e-DiCARE): results from April 2006 to June 2007. *Med J Malaysia* 2008;63:37-40.
- Buzzetti R, Galgani A, Petrone A, Del Buono ML, Erlich HA, Bugawan TL. Genetic predisposition of type 1 diabetes in a population with low frequency of HLA risk genotypes and low incidence of the disease (the DIABFIN study). *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:137-143.
- Lorini R, Minicucci L, Napoli F, Padovani P, Bazzigaluppi E, Tortoioli C, Cherubini V, Bottazzo G, Pozzilli P, Falorni A, Buzzetti R. Screening for type 1 diabetes genetic risk in newborns of continental Italy. Primary prevention (Prevefin Italy) – preliminary data. *Acta Biomed* 2005;76:31-35.
- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicenter prospective registration study. *Lancet* 2009;373:2027-2033.
- PanAmerican Health Organization. La Diabetes en las Américas. Available online: http://www.paho.org/Spanish/sha/be_v22n2-diabetes.htm.
- Carrasco E, Pérez-Bravo F, Dorman J, Mondragón A, Santos JL. Increasing incidence of type 1 diabetes in population from Santiago de Chile: trends in a period of 18 years (1986-2003). *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:34-37.
- Rojas-Villarraga A, Botello-Corzo, Anaya JM. HLA-Class II in Latin American patients with type 1 diabetes. *Autoimmun Rev* 2010;9:666-673.
- Cifuentes RA, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Human leukocyte antigen class II and type 1 diabetes in Latin America: a combined meta-analysis of associations and family-based studies. *Hum Immunol* 2011;72:581-586.
- Ma RCW, Chan JC. Incidence of childhood type 1 diabetes: a worrying trend. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:529-530.
- Grönlund MM, Nuutila J, Pelto L, Lilius EM, Isolauri E, Salminen S, Kero P, Lehtonen OP. Mode of delivery directs the phagocyte functions of infants for the first 6 months of life. *Clin Exp Immunol* 1999;116:521-526.
- Grant WB. Hypothesis – ultraviolet-B irradiance and vitamin D reduce the risk of viral infections and thus their sequelae including autoimmune diseases and some cancers. *Photochem Photobiol* 2008;84:356-365.
- Cavallo MG, Fava D, Monetini L, Barone F, Pozzilli P. Cell-mediated immune response to b casein in recent-onset insulin-dependent diabetes: implications for disease pathogenesis. *Lancet* 1996;348:926-928.

19. Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev Immunol* 2001;1:69-75.
20. Furlanos S, Harrison LC, Colman PG. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:321-325.
21. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003;3:331-341.
22. Winkler P, Ghadimi D, Schrezenmeir J, Kraehenbuhl JP. Molecular and cellular basis of microflora-host interactions. *J Nutr* 2007;137:756S-772S.
23. Izcue A, Powrie F. Special regulatory T cell review: regulatory T cells and the intestinal tract – patrolling the frontier. *Immunology* 2008;123:6-10.
24. Rescigno M, Di Sabatino A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *J Clin Invest* 2009;119:2441-2450.
25. Van Wijk F, Cheroutre H. Intestinal T cells: facing the mucosal immune dilemma with synergy and diversity. *Semin Immunol* 2009;21:130-138.
26. Vaarala O, Arkinson MA, Neu J. The complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability and mucosal immunity. *Diabetes* 2008;57:2555-2562.
27. Van Niel G, Mallegol J, Bevilacqua C, Candalh C, Brugiére S, Tomaskovic-Crook E, Heath JK, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Intestinal epithelial exosomes carry MHC class II/peptides able to inform the immune System in mice. *Gut* 2003;52:1690-1697.
28. Büning J, von Smolinski D, Tafazzoli K, Zimmer KP, Strobel S, Apostolaki M, Kollias G, Heath JK, Ludwig D, Gebert A. Multivesicular bodies in intestinal epithelial cells: responsible for MHC class II-restricted antigen processing and origin of exosomes. *Immunology* 2008;125:510-521.
29. Mayer L, Eisendhardt D, Salomon P, Bauer W, Plous R, Piccinini L. Expression of class II molecules on intestinal epithelial cells in humans. Differences between normal and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991;100:3-12.
30. Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:356-368.
31. Gill N, Wlodarska M, Finlay BB. Roadblocks in the gut: barriers to enteric infection. *Cell Microbiol* 2011;13:660-669.
32. Mora JR, Iwata M, Eksteen B, Song SY, Junt T, Senman B, Otipoby KL, Yokota A, Takeuchi H, Ricciardi-Castagnoli P, Rajewsky K, Adams DH, von Andrian UH. Generation of gut-homing IgA secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science* 2006;314:1157-1160.
33. Stavnezer J, Kang J. The surprising discovery that TGF- β specially induces the IgA class switch. *J Immunol* 2009;182:5-7.
34. Tangye SG. Plasmacytoid DCs induce gutsy plasma cells. *Immunity* 2011;34:144-146.
35. Chorny A, Puga I, Cerutti A. Innate signaling networks in mucosal IgA class switching. *Adv Immunol* 2010;107:31-69.
36. Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol* 2010;107:243-274.
37. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science* 2010;330:1768-1773.
38. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol and Hepatol* 2009;6:306-314.
39. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Begum-Hague S, Kasper LH. Gut, bugs, and brain: role of the commensal bacteria in the control of central nervous system disease. *Ann Neurol* 2011;69:240-247.
40. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol* 2008;8:411-420.
41. Khamatryan ZA, Ktsoyan ZA, Manukyan GP, Kelly D, Ghazaryan KA, Aminov RI. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota. *PLoS ONE* 2008;3:e3064.
42. Benson AK, Kelly SA, Legge R, Ma F, Low SJ, Kim J, Zhang M, Oh PL, Nehrenberg D, Hua K, Kachman SD, Moriyama EN, Walter J, Peterson DA, Pomp D. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:18933-18938.
43. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001;73:444S-450S.
44. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi

- T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, Mzirini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-180.
45. Corthésy B, Gaskins HR, Mercenier A. Cross-talk between probiotic bacteria and the host immune system. *J Nutr* 2007;137:781S-790S.
46. Miley MJ, Truscott SM, Yu YY, Gilfillan S, Fremont DH, Hansen TH, Lybarger L. Biochemical features of the MHC-related protein 1 consistent with an immunological function. *J Immunol* 2003;170:6090-6098.
47. Gapin L. Where do MAIT cells fit in the family of unconventional T cells? *PLoS Biol* 2009;7:e1000070.
48. Martin E, Treiner E, Duban L, Guéri L, Laude H, Toly C, Premel V, Devys A, Moura IC, Tilloy F, Cherif S, Vera G, Latour S, Soudais C, Lantz O. Stepwise development of MAIT cells in mouse and human. *PLoS Biol* 2009;7:e1000054.
49. Gozalbo-López B, Gómez del Moral M, Campos-Martín Y, Setién F, Martín P, Bellas C, Regueiro JR, Martínez-Naves E. The MHC-related protein 1 (MR1) is expressed by a subpopulation of CD38+, IgA+ cells in the human intestinal mucosa. *Histol Histopathol* 2009;24:1439-1449.
50. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen F-E, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol* 2008;1:11-22.
51. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19-25.
52. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut* 2004;53:1388-1389.
53. Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy* 2009;39:518-526.
54. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, Parslow RC, Pozzilli P, Briggs G, Stoyanov D, Urbonaite B, Sipetić S, Schober E, Ionescu-Tirgoviste C, Devoti G, de Beaufort CE, Buschard K, Patterson CC. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008;51:726-735.
55. Schlinzig T, Johansson S, Gunnar A, Ekström TJ, Norman M. Epigenetic modulation at birth – altered DNA methylation in white blood cells after Caesarean section. *Acta Paediatr* 2009;98:1096-1099.
56. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med* 2010;88:441-450.
57. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:591-95.
58. Sloka S, Silva C, Wang J, Yong VW. Predominance of Th2 polarization by vitamin D through a STAT6-dependent mechanism. *J Neuroinflammation* 2011;24:56.
59. Walker VP, Zhang X, Rastegar I, Liu PT, Hollis BW, Adams JS, Modlin RL. Cord blood vitamin D status impacts innate immune responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1835-1843.
60. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-517.
61. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, Yu Liping, Hoffman M, Chase HP, Erlich HA, Hamman RF, Eisenbarth GS, Rewers M. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta cell autoimmunity. *Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)*. *JAMA* 1996;276:609-614.
62. Hummel M, Schenker M, Ziegler AB. Appearance of diabetes-associated antibodies in offspring of parents with type 1 diabetes is independent from environmental factors (Abstrac). *Diabetologia* 1998;41(Suppl 1):A91.
63. Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A, et al. Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes* 1999;48:2145-2149.
64. Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A, Gellert S, Tait B, Harrison LC,

- Colman PG. Cow milk is not responsible for most gastrointestinal immune-like syndromes – evidence from a population-based study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1327-1335.
65. New Zealand Food Safety Authority. Beta casein A1 and A2 in milk and in human health. New Zealand - July, 2004.
66. Truswell AS. The A2 milk case: a critical review. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:623-631.
67. Zoghbi S, Trompette A, Claustre J, El Homsí M, Garzón J, Jourdan G, Scoazec JY, Plaisancié P. “b-casomorphon-7 regulates the secretion and expression of gastrointestinal mucins through a m-opioid pathway”. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G1105-G1113.
68. Clemens RA. Milk A1 and A2 peptides and diabetes. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2011;67:187-195.
69. Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawler-Heavner J, Jobim LF, Rewers MJ, Gay EC, Chase HP, Klingensmith G, Hamman RF. Early exposure to cow’s milk and solid foods in infancy, genetic predisposition and risk of IDDM. *Diabetes* 1993;42:288-295.
70. Perez-Bravo F, Carrasco E, Gutierrez-Lopez MD, Martinez MT, Lopez G, de los Rios MG. Genetic predisposition and environmental factors leading to the development of insulin-dependent diabetes in Chilean children. *J Mol Med* 1996;74:105-109.
71. Berin MC, Shreffler WG. Th2 adjuvants: implications for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1311-1320.
72. Harrison LC, Honeyman MC. Cow’s milk and type 1 diabetes. The real debate is about mucosal immune function. *Diabetes* 1999;48:1501-1507.
73. Vaarala O. Gut and the induction of immune tolerance in type 1 diabetes. *Diabetes Metabol Res Rev* 1999;15:353-356.
74. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1165:195-205.
75. De Kort S, Keszthelyi D, Masclee AA. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link?. *Obes Rev* 2011;12:449-458.
76. Funda DP, Kaas A, Taskalova-Hogenova H, Buschard K. Gluten-free but gluten-enriched (gluten+) diet prevent diabetes in NOD mice; the gluten enigma in type 1 diabetes. *Diabetes Metabol Res Rev* 2008;24:59-63.
77. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989;299:1259-1260.
78. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Eng J Med* 2002;347:911-920.
79. Patterson CC, Carson DJ, Hadden DR. Epidemiology of childhood IDDM in Northern Ireland 1989-1994: low incidence in areas of highest population density and most household crowding. Northern Ireland Diabetes Study Group. *Diabetologia* 1996;39:1063-1069.
80. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology* 2004;112:352-363.
81. Cooke A. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: how might infection modulate the onset of type 1 diabetes?. *Immunology* 2008;126:12-17.
82. Okada H, Kuhn H, Feillet H, Bach JF. The hygiene hypothesis for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2010;160:1-9.
83. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes* 2009;33:716-726.
84. Pozzilli P, Guglielmi C. Double diabetes: a mixture of type 1 and type 2 diabetes in Youth. *Endocr Develop* 2009;14:151-166.
85. Pozzilli P, Guglielmi C, Pronina E, Petraikina E. Double or hybrid diabetes associated with an increase in type 1 and type 2 diabetes in children and youth. *Pediatr Diabetes* 2007;8:88-95.
86. Dabelea D, D’Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Imperatore G, Dolan LM, Pihoker C, Hillier TA, Marcovina SM, Linder B, Ruggiero AM, Hamman RF; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Testing the accelerator hypothesis. Body size, b-cell function, and age of onset of type 1 (autoimmune) diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:290-294.
87. Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependent diabetes in childhood: testing the accelerator hypothesis. *Diabetes Med* 2005;22:144-151.
88. Dabelea D. Testing the accelerator hypothesis: Body size, b-cell function, and age of onset of type 1 (autoimmune) diabetes. In response to Wilkin. *Diabetes Care* 2006;29:1463-1464.

89. Sadauskaitė-Kuehne V, Ludvigsson J, Padaiga Z, Jasinskienė E, Samuelsson U. Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabetes Metabol Res Rev* 2004;20:150-157.
90. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1053-1067.
91. Verhasselt V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence: the transforming growth factor-beta in breast milk protects the progeny from allergic asthma. *J Pediatr* 2010;156:S16-S20.
92. Kuzawa CW. Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perspective. *Am J Phys Anthropol*. 1998;Suppl 27:177-209.
93. Lönnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1537S-1543S.
94. Lönnerdal B. Bioactive proteins in human milk: mechanism of action. *J Pediatr* 2010;156:S26-S30.
95. Álvarez de Acosta T, Rossel-Pineda M, Cluet de Rodríguez I, Valbuena E, Fuenmayor E. Macronutrientes en la leche de madres desnutridas. *Arch Lat Nutrición* 2009;59:159-165.
96. Garofalo R. Cytokines in human milk. *J Pediatr* 2010;156:S36-S40.
97. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr* 2005;135:1-4.
98. Gudiel-Urbano M, Goñi I. Oligosacáridos de la leche humana. Papel en la salud y en el desarrollo del lactante. *ALAN* 2001;51(4):332-339.
99. German JB, Freeman SL, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk oligosaccharides: evolution, structures and bioselectivity as substrates for intestinal bacteria. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2008;62:205-222.

USO DE LOS ANÁLOGOS DE LA INSULINA DURANTE EL EMBARAZO.

Aleida M. Rivas Blasco

Unidad de Diabetes y Embarazo. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera"-Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(3): 135-141

RESUMEN

Los análogos de la insulina se han usado en el tratamiento de la diabetes asociada al embarazo, aún sin la aprobación de instancias reguladoras. Con el fin de conocer su eficacia y seguridad materno-fetal, se realizó la revisión bibliográfica sobre el tema. En cuanto a la Glulisina, no hay reporte de su uso en la gestación. Con Lispro, hay pocos estudios aleatorios donde se compare su uso con insulina humana regular, pero hay variados estudios observacionales en su mayoría retrospectivos, que no revelan aumento de riesgo. Referente a Aspart, se ha investigado en mujeres con diabetes tipo 1 durante el embarazo mediante un ensayo clínico aleatorio controlado, donde se compara con insulina humana regular, cuyos resultados sirvieron de base para la aprobación de su uso en gestantes. Con Glargina, se han llevado a cabo estudios observacionales, pero no aleatorios controlados y con Detemir, se finalizó el año 2011 un estudio aleatorio controlado, comparando con insulina humana NPH, cuyos resultados sustentaron la reciente aprobación por la Federal Drug Administration para su uso en embarazadas. En conclusión, Lispro y Aspart constituyen las opciones de análogos de acción rápida a usar durante el embarazo cuando no sea posible controlar las elevaciones postprandiales de la glucemia o prevenir hipoglucemias nocturnas y severas con insulina humana. El análogo de acción larga Detemir podrá ser usado durante el embarazo, una vez aprobado por los organismos nacionales correspondientes. Se requieren estudios aleatorios controlados en embarazadas para Glargina y de costo-efectividad para todos los análogos de la insulina.

Palabras clave: diabetes, Embarazo, Análogos de la insulina

ABSTRACT

Insulin analogues have been used in the treatment of diabetes in pregnancy and some of them off-label. To know the efficacy and safety of insulin analogues concerning mother and fetus, a literature review on the subject was carried out. Regarding Glulisine, there are no reports on its use on gestation. On Lispro, there are few randomized studies comparing its use to regular human insulin, however, there are several observational studies, mostly retrospective, that do not reveal an increased risk. On Aspart, research has been done on women with type 1 diabetes during pregnancy with a randomized controlled clinical trial comparing it to regular human insulin; its results were used as a basis for its approval in pregnant women. On Glargine, observational studies have been carried out, but none were randomized controlled. On Detemir, a randomized controlled trial that ended in 2011 was carried out, comparing it to NPH human insulin; its results supported the recent approval by the Federal Drug Administration (FDA) to be used in pregnant women. In conclusion, Lispro and Aspart are the options of fast-action analogues for use during pregnancy when the control of glucose postprandial elevations or the prevention of nocturnal and severe hypoglycemia with human insulin is not possible. The long-lasting analogue Detemir may be used during pregnancy, once it has been approved by national drug regulations. Randomized controlled studies during pregnancy are required for Glargine and cost-efficacy studies for all insulin analogues.

Key Words: diabetes, Pregnancy, Insulin analogues

El embarazo es probablemente la etapa de la vida de una mujer con Diabetes Mellitus donde se requiere el más adecuado control metabólico, con el fin de reducir las complicaciones maternas y perinatales a corto y largo plazo. El reto consiste en obtener perfiles glucémicos similares a los de las gestantes no diabéticas, manteniendo un delicado equilibrio para evitar

Artículo recibido en: Junio 2012. **Aceptado para publicación en:** Agosto 2012.

Dirigir correspondencia a: Dra. Aleida M. Rivas Blasco; e-mail: rivasaleida@yahoo.com

tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia, mediante el uso de medicamentos con un perfil de seguridad materno-fetal bien establecido, además de las medidas no-farmacológicas.

La insulina ha sido considerada el estándar de oro del tratamiento durante el embarazo, tanto en el caso de la Diabetes Pre-gestacional como la Gestacional porque no cruza la barrera placentaria y se ha demostrado su eficacia para alcanzar y mantener un buen control glucémico¹. Su administración debe satisfacer las demandas generadas durante el día por las cargas exógenas de glucosa provenientes de la ingestión de alimentos y las necesidades basales debidas a la producción nocturna de glucosa endógena y la resistencia a la insulina que ocurre en la madrugada.

Sin embargo, el régimen de insulina generalmente requiere dosis, horarios y combinaciones diferentes al que pudo ser óptimo previo a la gestación, ya que en algunas embarazadas, los requerimientos bajan en el primer trimestre, llevando a hipoglucemia si no se ajustan las dosis, mientras que a partir de la

vigésima semana, aumenta la resistencia a la insulina, y por tanto, los requerimientos de la misma².

La insulina humana de acción intermedia y acción rápida se usa desde hace varias décadas en esquemas basal-bolus de tres o más inyecciones al día, o de acción rápida mediante bombas de infusión continua subcutánea, habiéndose demostrado su eficacia, seguridad y costo-efectividad durante el embarazo. No obstante, no siempre se logra suficiente control de las excursiones glucémicas post-comidas y además, cuando se optimiza el control, pueden ocurrir episodios de hipoglucemia de severidad variable, que pueden poner en peligro la vida³. Por tanto, el desarrollo más reciente de los análogos de la insulina, ha generado grandes expectativas, en el sentido de mayores ventajas y menos desventajas que las que se tienen con la insulina humana.

Algunas características a tomar en cuenta para la utilización de los análogos de insulina en las embarazadas diabéticas, en comparación con la insulina humana, se muestran en la **Tabla I**.

Tabla I. Características seleccionadas de la insulina humana y análogos de la insulina.

	Estudios en embarazadas	Categoría en embarazo*	Costo	Afinidad por IGF-1**	Potencia Mitogénica**
Insulina Humana	Múltiples observacionales y Aleatorios controlados	B	Bajos	100	100
Análogos de acción rápida					
Lispro	Observacionales Pocos aleatorios controlados	B	Altos	156±16	66±10
Aspart	Observacionales Uno largo aleatorio controlado	B	Altos	81 ± 09	55 ± 22
Glulisina	No reportes en embarazadas	C	Altos		
Análogos de acción larga					
Glargina	Observacionales No aleatorios controlados	C	Altos	641 ± 51	783 ± 132
Detemir	Uno largo aleatorio controlado	B	Altos	16 ± 01	~11

*Categoría que le asigna la FDA a su uso en el embarazo de acuerdo al riesgo **Media ± desviación estándar Fuente de referencia: (11)

ANÁLOGOS DE LA INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA

Se conocen tres análogos de acción rápida: Lispro fue el primero en ser utilizado en embarazadas, Aspart, cuenta con aprobación internacional para su uso durante el embarazo y Glulisina, cuyo uso no ha sido reportado durante el embarazo.

Lispro

Se han realizado pocas investigaciones aleatorias en embarazadas, donde se compare el uso del análogo Lispro con el de la insulina humana regular, asociado en ambos casos a insulina humana NPH, siendo la primera, en mujeres con Diabetes Gestaciona⁴. Existen variados estudios observacionales, en su mayoría retrospectivos, donde se muestra con Lispro mejor control de las glucemias post-prandiales, particularmente después del desayuno, con control glucémico similar el resto del día con ambas insulinas^{5,6}. En cuanto al descenso de la HbA_{1c}, los resultados son contradictorios, en algunos trabajos no se obtuvieron diferencias^{5,7} mientras que en otro, se observó mejor control con Lispro⁸. La información con respecto a la diferencia de incidencia de hipoglucemias severas y nocturnas es escasa.

Al aplicar un cuestionario a 22 usuarias de insulina regular y Lispro en embarazos sucesivos, se obtuvo mayor grado de satisfacción con esta última⁷. Aún cuando ha habido reportes de malformaciones congénitas en mujeres usando Lispro, otro trabajo no obtuvo diferencia, entre los dos tratamientos⁹. Al usar Lispro se ha encontrado una tasa más alta de recién nacidos grandes para la edad gestacional¹⁰. Es importante tomar en cuenta que Lispro posee una mayor afinidad con el receptor del factor de crecimiento similar a insulina - 1 (IGF-1) que la insulina regular, lo cual ha generado preocupación sobre posibles efectos promotores de crecimiento en el feto.

Sin embargo, los niveles detectados en sangre de cordón umbilical después de la administración materna de Lispro son muy bajos y se conoce que presenta una baja potencia mitogénica¹¹. Si bien al inicio del uso con Lispro se publicaron varios casos donde se había desarrollado o

agravado la retinopatía proliferativa en la madre¹², posteriormente, esto fue atribuido al brusco descenso de las cifras glucémicas. Lispro se ubica en la categoría B de las Guías de la Food Drug Administration (FDA) para su uso en el embarazo, ya que estudios clínicos adecuados no revelan aumento de riesgo para el feto¹¹, el Nivel de Evidencia (sustanciación científica en Medicina Basada en Evidencia) es I, el grado de recomendación es A y se considera seguro durante la lactancia¹³. Los costos del tratamiento con Lispro son mucho más altos que con insulina humana regular, constituyendo una limitante para su uso masivo.

Aspart

Además de algunos trabajos observacionales, se realizó un largo ensayo clínico aleatorio controlado en mujeres embarazadas con diabetes tipo 1, comparando Aspart con insulina humana regular, asociado a insulina humana NPH en ambos casos, observándose que las excursiones hiperglucémicas postprandiales fueron más bajas con Aspart, especialmente después del desayuno, mientras que las glucemias preprandiales y la HbA_{1c} fueron similares en los dos grupos. La incidencia de hipoglucemias nocturnas fue menor con Aspart, pero esta diferencia no fue significativa. El score de satisfacción fue mayor con Aspart y puede reflejar la mayor flexibilidad del horario de inyección en relación a la comida¹⁴.

El inicio de Aspart desde la etapa preconcepcional tiende a reducir el riesgo de hipoglucemias severas¹⁵. Los costos de Aspart son muy superiores a los de la insulina humana regular, lo cual dificulta su uso generalizado. No obstante, un estudio de costo-efectividad realizado en el Reino Unido muestra mayor frecuencia de nacimientos vivos a término cuando se administró Aspart que con insulina humana regular, sin un incremento de los costos totales de tratamiento, planteándose que se requiere un estudio prospectivo dirigido a confirmar estos hallazgos¹⁶.

En relación a los resultados fetales y perinatales, no se encontraron diferencias entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a abortos, mortalidad perinatal, malformaciones congénitas, peso al nacer e hipoglucemia

neonatal. Solo se observó una tendencia a menor frecuencia de parto pre-término cuando se usó Aspart, que no alcanzó significación estadística¹⁷. Una de las potenciales ventajas del uso de Aspart durante la gestación es que presenta una baja afinidad por el receptor IGF-1 y una baja potencia mitogénica. Aspart se ubica también en la categoría B de las guías de la FDA para su uso en el embarazo; debido a que estudios clínicos adecuados no revelan aumento de riesgo para el feto¹¹, el Nivel de Evidencia es I y el grado de recomendación es A, considerándose segura su administración durante la lactancia¹³.

Glulisina

Al no conocerse estudios sobre su uso durante el embarazo, se le ubica en la categoría C de las guías de la FDA, el Nivel de Evidencia es 4 y el grado de recomendación es D¹³.

ANÁLOGOS DE LA INSULINA DE ACCIÓN LARGA

Se dispone actualmente de dos análogos de acción larga con diferentes estructuras y características farmacocinéticas y farmacodinámicas: Glargina y Detemir. Su uso en el embarazo había sido limitado debido a sus posibles efectos colaterales derivados de su potencial teratogenicidad, embriotoxicidad, inmunogenicidad con paso transplacentario, y mitogenicidad¹¹. Hasta hace muy poco, no se había aprobado el uso de ninguno de ellos en el embarazo y venían siendo prescritos fuera de autorización, por lo cual su experiencia clínica es escasa².

Glargina

El uso de Glargina durante el embarazo se ha reportado producto de estudios observacionales retrospectivos con series muy pequeñas, donde se muestra que fue efectiva para alcanzar control metabólico en siete pacientes¹⁸ y para reducir las hipoglucemias nocturnas en un caso¹⁹. Más recientemente, un estudio caso-control comparó quince embarazadas con diabetes tipo 1 usando Glargina con otras quince usando insulina humana NPH, asociada en los dos grupos a Lispro o Aspart, mostrando que no hubo diferencia significativa en el control glucémico entre ambos regímenes

de tratamiento²⁰. Estudios sobre toxicidad reproductiva no han mostrado efectos directos de Glargina sobre el desarrollo embrionario y fetal en animales, pero se observó un aumento del riesgo de abortos y muertes intrauterinas, atribuidas a las hipoglucemias causadas por las altas dosis empleadas²¹. Series de 102 y 115 mujeres gestantes tratadas con Glargina muestran que no se obtuvieron tasas de malformaciones congénitas u otros resultados perinatales adversos más allá de lo esperado^{22,23}, pero se han observado en otros casos, alteraciones del crecimiento fetal²⁰. Por otra parte, se ha reportado la aceleración de la retinopatía diabética materna en algunos casos, aún cuando no se pueden descartar otros factores que influyen en el curso de esta microangiopatía durante la gestación²⁴.

Pese a la poca probabilidad de atravesar la barrera placentaria cuando Glargina se usa a concentraciones terapéuticas²⁵, la muy elevada afinidad por el receptor IGF-1 que pudiera causar disrupción de la proliferación trofoblástica, con desarrollo de defectos embrionarios y riesgo de retinopatía en la madre, genera dudas sobre su seguridad, estando colocada hasta ahora en la categoría C de las guías de la FDA para su uso en el embarazo¹¹.

No debe usarse durante el mismo, hasta tanto no se haya demostrado que es eficaz y segura mediante largos ensayos aleatorios controlados¹³. Además, el perfil de seguridad de este análogo de acción larga, dentro y fuera del embarazo, se considera inconcluso debido a los efectos mitogénicos y su posible relación con algunos tipos de cáncer, de tal manera que la European Medical Agency (EMA) ha solicitado un seguimiento de los pacientes con riesgo potencial de cáncer que reciben Glargina, a causa de la probable biotransformación alterada de dicho análogo in vivo, cuyos resultados deben ser presentados en el año 2015²⁶. Los costos del tratamiento con glargina son mayores que con NPH, constituyendo una de sus limitaciones desde el punto de vista de la Salud Pública.

Detemir

Pocos trabajos se han publicado en relación al uso de Detemir en el embarazo. El primero fue

una serie de 10 mujeres con diabetes tipo 1 a quienes se administró Detemir al menos tres meses antes y durante la gestación, lográndose buen control metabólico al final de la misma, sin desarrollo de retinopatía materna ni malformaciones congénitas²⁷. Debido al uso que se ha venido realizando de los análogos de la insulina de acción larga sin la autorización formal, se consideraba necesario establecer claramente la seguridad y eficacia de los mismos durante el embarazo. En tal sentido, en los últimos años, se llevó a cabo un estudio aleatorio controlado en 79 centros de 17 países, con la participación de 470 mujeres con diabetes tipo 1 embarazadas o planificando estarlo, comparando el uso de Detemir con el de insulina humana NPH, asociado en ambos casos con Aspart²⁸.

Los resultados finales muestran con Detemir mejor control de las glucemias en ayunas que con NPH, y tasas comparables de hipoglucemia, con tendencia a mejores resultados en aquellas que iniciaron la terapia en etapa preconcepcional. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a valores de HbA_{1c}, ganancia de peso, dosis requerida o deterioro de retinopatía²⁹. Los resultados perinatales, aparentemente similares con ambas insulinas, se publicarán en detalle posteriormente.

Estudios en animales no mostraron diferencias entre Detemir e insulina humana con respecto a embriotoxicidad y teratogenicidad³⁰. Detemir presenta muy baja afinidad por el receptor IGF-1 y muy baja potencia mitogénica¹¹.

En base a los resultados del estudio aleatorio controlado referido²⁹, el más grande realizado sobre el uso de análogos durante la gestación, Detemir fue, muy recientemente, pasado de la categoría C a la B de las Guías de la FDA para su uso en el embarazo, ya que estudios clínicos adecuados no revelan aumento de riesgo para el feto, el Nivel de Evidencia es 1 y el grado de recomendación es A, considerándose segura su administración durante la lactancia¹³. Aún se requiere para su uso durante el embarazo, la aprobación por las instancias regulatorias nacionales.

Por otra parte, Detemir representa costos del tratamiento más altos que con insulina humana NPH, requiriéndose al igual que para todos los análogos de la insulina, estudios de costo-efectividad durante el embarazo, tal como el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), lo ha realizado en la diabetes tipo 2 fuera del embarazo, concluyendo que son poco costo-efectivos³¹.

A la luz de los conocimientos actuales, no hay evidencias suficientes que justifiquen la recomendación de los análogos de la insulina durante el embarazo como sustitutos de la insulina humana NPH y regular, aun cuando en algunos casos individuales pueden obtenerse resultados satisfactorios, particularmente en la reducción de hipoglucemias³². Por otra parte, futuras investigaciones necesitan incluir también el desarrollo de insulinas que se ajusten con mayor exactitud a los perfiles fisiológicos de la insulina durante el embarazo, así como su eficacia y seguridad³³.

CONCLUSIONES

Los análogos de la insulina de acción rápida Aspart y Lispro pueden ser una elección durante la etapa preconcepcional y embarazo particularmente en mujeres con diabetes tipo 1, cuando usando esquemas intensivos con la insulina humana no se logra buen control de los picos glucémicos post-prandiales o se presentan hipoglucemias nocturnas y severas. Ambos análogos están ubicados en la categoría B de las guías de la FDA. No así, la Glulisina, por no haberse reportado su uso durante la gestación (categoría C FDA). En cuanto a los análogos de acción larga, no debe usarse Glargina durante el embarazo hasta tanto no se haya demostrado que es eficaz y segura mediante largos ensayos aleatorios controlados (categoría C FDA); y para Detemir, es necesario esperar la aprobación de las instancias regulatorias nacionales, ya que de acuerdo a la FDA, muy recientemente fue pasada de la categoría C a la B. Se requiere obtener mayores evidencias y resultados de estudios de costo-efectividad que justifiquen el uso durante el embarazo de los análogos en lugar de la insulina humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Homko CJ, Sivan E, Reece AE. Is there a role for oral antihyperglycemics in gestational diabetes and type 2 diabetes during pregnancy? *Treat Endocrinol* 2004; 3: 133–139.
2. de Valk HV, Visser GHA. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 65–76.
3. Mathiesen ER, Vaz JA, Jovanovic L. The evidence base for insulin treatment in diabetic pregnancy: a European perspective. *Pract Diab Int. Supp* 2008. John Wiley & Sons: 1-15.
4. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ. Metabolic and Immunologic Effects of Insulin Lispro in Gestational Diabetes. *Diab. Care* 1999; 22:1422–1427.
5. Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Nordlander E, Hansson LO. **Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2002; 58:115-121.
6. Edson EJ, Bracco OL, Vambergue A, Koivisto V. Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro: a safe alternative to human insulin. *Endocr Pract* 2010; 16:1020-1027.
7. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *Q J Med* 2001; 94: 255-260.
8. Durnwald CP, Landon MB. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21:309-313.
9. Aydin Y, Berker D, Direktör N, Ustün I, Tütüncü YA, Işık S, Delibaşı T, Guler S. Is insulin lispro safe in pregnant women: Does it cause any adverse outcomes on infants or mothers?. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 80:444-448.
10. González Blanco C, Ballesteros AC, Saladich IG, Pla RC. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 2011; 9: 907-911. Epub 2011 Jun 29.
11. Torlone E, Di Cianni G, Mannino D, Lapolla A. Insulin analogs and pregnancy: an update. *Acta Diabetol* 2009; 46:163–172.
12. Kitzmiller JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson DL. Insulin Lispro and the Development of Proliferative Diabetic Retinopathy During Pregnancy. *Diab Care* 1999; 22: 874-876.
13. Castorino K, Jovanovic L. Pregnancy and Diabetes Management: Advances and Controversies. *Clin Chem* 2011; 57: 221–230.
14. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A; Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal Glycemic Control and Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy. A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diab. Care* 2007; 30:771–776.
15. Héller S, Damm P, Mersebach M, Skieth TV, Kaaja R, Hod M, Duran-Garcia S, McCance D, Mathiesen ER. Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy. Role of preconception insulin aspart treatment in a randomized study. *Diab. Care* 2010; 33:473–477.
16. Lloyd A, Townsend C, Munro V, Twena N, Nielsen S, Holman A. Cost-effectiveness of insulin aspart compared to human insulin in pregnant women with type 1 diabetes in the UK. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25:599-605.
17. Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GH, Dunne F, Demidova I, Hansen AS, Mersebach H.; Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 186.e1-7.
18. Woolderink JM, Van loon AJ, Storms F, de Heide L, Hoogenberg K. Use of Insulin Glargine During Pregnancy in Seven Type 1 Diabetic Women. *Diab. Care* 2005; 28: 2594-2595.
19. Devlin JT, Hothersall L, Wilkis JL. Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman. *Diab. Care* 2002; 25: 1095–1096.
20. Imbergamo MP, Amato MC, Sciortino G, Gambina M, Accidenti M, Criscimanna A, Giordano C, Galluzzo A. Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a case-control study. *Clin Ther* 2008; 30:1476-1484.
21. Hofmann T, Horstmann G, Stammberger I. Evaluation of the reproductive toxicity and embryo toxicity of insulin glargine (LANTUS) in rats and rabbits. *In J Toxicol* 2002; 21:181–189.
22. Lepercq J, Jacqueminet S, Hieronimus S, Timsit J, Grimaldi A. Use of insulin glargine throughout pregnancy in 102 women with type 1 diabetes. *Diabetes. Metab* 2010; 36: 209-212.
23. Gallen IW, Jaap A, Roland JM, Chirayath HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25:165-169.

24. Sing C, Jovanovic L. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007; 34: 275–291.
25. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin Glargine Safety in Pregnancy. A transplacental transfer study. *Diab. Care* 2010; 33: 29–33.
26. Chantelau E Mayer D. Meeting Report: 3rd International Workshop on Insulin & Cancer Heidelberg, Germany, October 30-31, 2010. *Diabetol Metab Synd* 2010; 2:73-74.
27. Lapolla A, Di Cianni G, Bruttomesso D, Dalfrà MG, Fresa R, Mello G, Napoli A, Romanelli T, Sciacca L, Stefanelli G, Torlone E, Mannino D. Use of insulin detemir in pregnancy: a report on 10 Type 1 diabetic women. *Diabet Med* 2009; 26: 1181–1182.
28. Mathiesen ER, Damm P, Jovanovic L, McCance DR, Thyregod C, Jensen AB, Hod M. Basal insulin analogues in diabetic pregnancy: a literature review and baseline results of a randomised, controlled trial in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 543-551.
29. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran-Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, Damm P, McCance DR. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant with type 1 diabetes. *Diab. Care* 2012 Jul 30 (Epub ahead of print).
30. Druckmann R, Rohr UD. IGF-I in Gynaecology and Obstetrics: Update 2002. *Maturitas* 2002; 41: S65–S83.
31. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14:1-243.
32. McElduff A, Moses RG. Insulin Therapy in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2012; 41: 161–173.
33. Jovanovic L, Pettitt DJ. Treatment with Insulin and Its Analogs in Pregnancies complicated by Diabetes. *Diab. Care* 2007; 30, Supp 2: S220-S224.

INSUFICIENCIA DE SUEÑO O DESCANSO SE ASOCIA A ELEVADO RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN MUJERES CARABOBEÑAS DE ESTRATO SOCIOECONÓMICO BAJO

Marvin Querales¹, Nerva Baloa², Indira Varela², Nelina Ruiz^{2,3}

¹Departamento de Bioquímica. Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. ²Departamento de Morfofisiopatología. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. ³Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT). Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(3): 142-151

RESUMEN

Objetivo: evaluar la frecuencia de sueño o descanso insuficiente y su asociación con la edad y factores de riesgo cardiometabólico (RCM) en mujeres carabobeñas de estrato socioeconómico (ESE) bajo.

Métodos: se estudiaron 85 mujeres adultas (21-65 años) aparentemente sanas, de ESE bajo (según método de Graffar modificado), que asistieron a un centro ambulatorio de salud del Edo. Carabobo entre marzo-junio 2011. La frecuencia de sueño o descanso insuficiente se evaluó mediante la pregunta: “¿Durante los últimos 30 días, cuantos días Ud. ha sentido que no duerme o descansa suficiente?”. Se determinaron peso, talla, circunferencia de cintura, presión arterial así como glucosa, triglicéridos, colesterol total, LDLc y HDLc en suero. Se calcularon índices de riesgo aterogénico e índice de masa corporal (IMC). Se estableció síndrome metabólico (SM) según criterios ATPIII.

Resultados: 24,6% de las mujeres reportaron ≥ 14 días de sueño insuficiente en el último mes. El sueño insuficiente se asoció significativamente a edad > 40 años, exceso de peso, obesidad central, hipertrigliceridemia, relación colesterol total/HDLc elevada, relación triglicéridos/HDLc elevada y SM. El riesgo de SM en las mujeres que reportaron ≥ 14 días de sueño o descanso insuficiente fue 5,68 veces mayor respecto de aquellas que no manifestaron tal alteración ($p=0,015$), independientemente de su edad, IMC y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus.

Conclusiones: el sueño o descanso insuficiente fue frecuente y se asoció significativamente a elevado RCM en las mujeres estudiadas. Los resultados sugieren que el despistaje de sueño insuficiente debe integrarse a la evaluación de la salud cardiometabólica.

Palabras clave: sueño, riesgo cardiometabólico, enfermedad cardiovascular, obesidad, síndrome metabólico.

ABSTRACT

Objective: to assess the frequency of perceived insufficient rest or sleep and their association with age and cardiometabolic risk factors in a group of low income women.

Methods: we studied 85 low income women (21-65 years), apparently healthy, who attended an health center in Carabobo State, Venezuela, between March to June 2011. The frequency of insufficient rest or sleep was assessed using the question: “During the past 30 days, for about how many days have you felt you did not get enough rest or sleep?”. Weight, height, waist circumference, blood pressure and serum glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL cholesterol and HDL cholesterol were measured. Atherogenic indexes and body mass index (BMI) were calculated. Metabolic syndrome (MS) was established according to ATPIII criteria.

Artículo recibido en: Julio 2012. Aceptado para publicación en: Agosto 2012.

Dirigir correspondencia a: Marvin Querales. Av. Bolívar norte, sector La Ceiba, Callejón Peña-Pérez, Edif. Somos, Apto. 6-1. Valencia, Venezuela. Teléfono: +58 [241] 8380810. E-mail: marvinquerales@hotmail.com

Results: 24.6% women reported ≥ 14 days of insufficient rest or sleep in the last month. Perceived insufficient rest or sleep was significantly associated with age > 40 years, overweight, central obesity, hypertriglyceridemia, high total cholesterol/HDL cholesterol ratio, high triglyceride/HDL cholesterol ratio and MS. The risk of MS in women who reported ≥ 14 days of insufficient sleep or rest was 5.68 times higher than in those that showed no such alteration ($p= 0.015$), independently of age, BMI and first-degree family history of cardiovascular disease and diabetes mellitus.

Conclusions: perceived insufficient rest or sleep was common and significantly associated to high cardiometabolic risk in the studied women. The results suggest that insufficient sleep screening should be integrated into the assessment of cardiometabolic health.

Keywords: sleep, cardiometabolic risk, cardiovascular disease, obesity, metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

El sueño adecuado, en términos no solo de cantidad sino de calidad, constituye un componente esencial de la salud que se reconoce como un claro determinante de la calidad de vida del ser humano¹. Especial consideración merece el sueño en las mujeres, los cambios fisiológicos en las hormonas neuroendocrinas, temperatura corporal, humor y estado emocional durante la pubertad, ciclo menstrual, embarazo, post-parto y menopausia tienen profundos efectos sobre la calidad del sueño, el funcionamiento diurno y el bienestar de las mujeres². Las alteraciones asociadas a trastornos del sueño no quedan circunscritas al área emocional y cognitiva, en tal sentido, las evidencias indican que el sueño modula las hormonas involucradas en el control de la glucosa y la regulación del apetito y una revisión de los datos generados en la última década sugiere que la reducción recurrente de la duración del sueño y/o de su calidad son factores de riesgo para la obesidad y diabetes³. Asimismo se ha observado una asociación consistente entre el síndrome de apnea obstructiva del sueño y el síndrome metabólico (SM), independientemente del índice de masa corporal (IMC) y de la edad⁴.

Casi la totalidad de lo que se conoce en relación a las consecuencias metabólicas del sueño insuficiente proviene de trabajos que han aplicado estudios polisomnográficos a los sujetos en estudio. Sin embargo, se reconoce que la polisomnografía es una técnica costosa y no de uso rutinario, por lo que es poco accesible a la población general. En respuesta a las desventajas que presenta la polisomnografía, se ha tratado de explorar la calidad del sueño mediante cuestionarios. En este orden de ideas, el Centro de Control de Enfermedades y

Prevención (CDC) desde 2008 evalúa, a través de una pregunta sencilla, la percepción de sueño o descanso insuficiente en sus estudios de vigilancia de factores conductuales de riesgo. Empleando la pregunta ¿Durante los últimos 30 días, cuantos días Ud. ha sentido que no duerme o descansa suficiente?, la insuficiencia de sueño o descanso se asoció a enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y obesidad, independientemente de la edad, género y otros factores en una muestra multi-étnica de norteamericanos adultos⁵.

En los últimos años se han ampliado las evidencias de una asociación entre sueño y estratificación económica, documentándose menor duración y calidad del sueño en los individuos ubicados en estratos socioeconómicos más bajos de países desarrollados^{6,7}. Se ha señalado que los determinantes sociales del sueño constituyen un tópico especialmente relevante para la investigación, a objeto de entender las inequidades sociales de la salud, sin embargo, en el ámbito de América Latina no se cuenta con literatura amplia sobre el tema, a pesar de que en la región se ha revelado una importante prevalencia de alteraciones del sueño, lo cual es más evidente entre las mujeres⁸.

En línea con lo anterior, no existe un amplio abordaje de la relación sueño-riesgo cardiometabólico en Venezuela, a pesar de que las estadísticas públicas del año 2008 sitúan a las enfermedades del corazón y cerebro-vasculares y a la diabetes como la primera, quinta y sexta causa de mortalidad entre los venezolanos, respectivamente; idéntica situación se informó en el Estado Carabobo⁹. Considerando todo lo anteriormente expuesto y que la línea de evidencia apunta a que los trastornos del sueño están asociados a un elevado riesgo

cardiometabólico (RCM), el presente estudio tuvo como objetivo evaluar la frecuencia de percepción de sueño o descanso insuficiente y su asociación con la edad y factores de RCM en un grupo de mujeres carabobeñas de bajos recursos socioeconómicos.

METODOLOGÍA

Se trató de un estudio descriptivo-correlacional y de corte transversal, en el que se aplicó muestreo no probabilístico e intencional. La población estudiada estuvo constituida por todas aquellas mujeres que asistieron a un despistaje de hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular realizado en un centro ambulatorio de salud ubicado en el Municipio Naguanagua, del Estado Carabobo, entre marzo y junio de 2011 (N= 230). Se incluyeron en la muestra 85 mujeres que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: edad comprendida entre 21-65 años, aparentemente sana, sin síntomas de procesos infecciosos/inflamatorios para el día del despistaje, de estrato socioeconómico (ESE) bajo (IV y V según el método Graffar modificado) y que completaron todas las evaluaciones previstas. Se excluyeron las mujeres gestantes, lactantes y aquellas que presentaron alguna de las siguientes condiciones: antecedente personal de enfermedad cardiovascular, hipertensión no controlada, diagnóstico de cáncer, diabetes, insuficiencia renal o hepática, cirugía o trauma mayor reciente, enfermedades autoinmunes o inflamatorias crónicas (artritis reumatoide o espondilitis anquilosante), enfermedad tiroidea o suprarrenal, en tratamiento con insulina, corticoides, psicotrópicos o terapia de reemplazo hormonal, bajo régimen de pérdida de peso, actividad laboral que incluyera turnos rotativos de trabajo diurno y nocturno. Se obtuvo consentimiento informado firmado de las pacientes y se cumplieron todos los acuerdos de la Declaración de Helsinki. La dirección del centro sanitario conoció y aprobó el protocolo de estudio.

Se obtuvieron datos personales, datos socioeconómicos, sociodemográficos y laborales, antecedentes personales y familiares en primer grado de consanguinidad de hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardíaca isquémica (ECI), accidente cerebrovascular (ACV), diabetes mellitus (DM) y otros antecedentes médicos personales, fecha de última regla, hábito tabáquico y

tratamiento farmacológico mediante encuesta. La encuesta también permitió evaluar la frecuencia de sueño o descanso insuficiente. La estratificación socioeconómica de las mujeres estudiadas se realizó aplicando el Método de Graffar-modificado para Venezuela por Hernán Méndez Castellano¹⁰, el cual consta de cinco estratos (I, II, III, IV y V), siendo los dos últimos correspondientes a pobreza relativa (IV) y pobreza extrema (V).

Posterior a la encuesta se realizó una evaluación antropométrica y de presión arterial así como toma de muestra de sangre venosa, que se desarrollaron de la siguiente manera:

Evaluación Antropométrica y de Presión Arterial: las mediciones antropométricas se realizaron sin zapatos y con ropa mínima. Personal entrenado para tal fin determinó el peso con una balanza (HealthMeter) previamente calibrada (precisión= 0,1g) y la talla con una cinta métrica no extensible (precisión= 0,1cm) adosada a la pared¹¹. Con ayuda de una cinta métrica de igual precisión se midió la circunferencia de cintura (CC) colocándola a la altura del punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca, con el sujeto en bipedestación al final de la espiración no forzada. Se calculó el índice de masa corporal (IMC-kg/m²)¹². Las mujeres evaluadas se clasificaron en bajo peso (< 18,5 kg/m²), normopeso (18,5-24,9 kg/m²), sobrepeso (25-29,9 kg/m²) y obesidad (≥ 30 kg/m²) de acuerdo al IMC¹². Se definió obesidad abdominal cuando la CC se encontró ³ 88 cm¹³.

Se midió la presión arterial con esfigmomanómetro de mercurio calibrado, aplicando el método auscultatorio y siguiendo las recomendaciones del Séptimo Comité Americano de Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de HTA¹⁴; cifras de presión sistólica > 140 mmHg y/o de presión diastólica > 90 mmHg para el momento del examen y/o cuando el individuo refirió tratamiento hipotensor, establecieron el diagnóstico de HTA¹⁴.

Evaluación de Laboratorio: previo ayuno de 12-14 horas se extrajeron 10 mL de sangre por punción venosa en el pliegue del codo. Mediante centrifugación se separó el suero en el cual se determinó glucosa, colesterol total (CT) y triglicéridos (TGL) mediante métodos enzimáticos-colorimétricos; el colesterol unido a HDL (HDLc) se midió previa precipitación

con reactivo de fosfotungstato. Se estableció el colesterol unido a LDL (LDLc) por diferencia entre el CT y el colesterol determinado en sobrenadante obtenido después de precipitación con sulfato de polivinilo disuelto en polietilenglicol. Se calcularon los índices de riesgo cardiovascular CT/HDLc y LDLc/HDLc además de la relación TGL/HDLc y colesterol noHDL (CT-HDLc). La relación TGL/HDLc se ha propuesto como un marcador de riesgo al asociar su aumento a insulinoresistencia y disminución del diámetro de las partículas de LDL¹⁵ mientras que el colesterol noHDL incluye cuantitativamente todas las lipoproteínas aterogénicas que contienen apolipoproteína B (VLDL, IDL, LDL y lipoproteína a)¹⁶.

Los criterios diagnósticos para los factores de RCM evaluados fueron los siguientes: glicemia alterada en ayuno entre 100 y 125 mg/dL; colesterol elevado > 200 mg/dL; HDLc baja < 50 mg/dL; LDLc elevada \geq 160 mg/dL; triglicéridos elevados \geq 150 mg/dL; relación CT/HDLc elevada > 4,5; relación LDLc/HDLc elevada > 3,0; relación TGL/HDLc elevada \geq 3,5 y colesterol noHDL elevado > 190 mg/dL^{13,15,17,18}. Se definió diabetes mellitus cuando la glicemia fue \geq 126 mg/dL y síndrome metabólico (SM) según lo propuesto por NCEP/ATPIII^{13,17}.

Sueño o descanso insuficiente: se evaluó a través de la siguiente pregunta ¿Durante los últimos 30 días, cuantos días Ud. ha sentido que no duerme o descansa suficiente?. Para categorizar la respuesta se empleó el criterio aplicado previamente por otros autores^{19,20}, dividiéndose las mujeres estudiadas en aquellas que informaron menos de 14 días y aquellas que informaron 14 o más días de sueño o descanso insuficiente.

Análisis Estadístico: se calcularon estadísticos descriptivos de tendencia central y de dispersión, frecuencias absolutas y relativas. Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para conocer si las variables siguieron la distribución normal. Se aplicó prueba t-student o la U de Mann-Whitney para comparar las variables clínicas y bioquímicas determinadas según el número de días de sueño o descanso insuficiente en el último mes; se aplicó la prueba de Chi-cuadrado para asociar la presencia de los factores de RCM estudiados al número de días de sueño o descanso insuficiente. Se realizó un análisis de regresión logística para conocer si la

presencia de SM, codificada como: Presente=1 y Ausente=0, fue predicha por la insuficiencia de sueño o descanso independientemente de la edad, IMC y antecedentes familiares en primer grado de HTA, ECI, ACV y DM. Se empleó el método de selección por pasos hacia delante para la introducción/remoción de las variables en el modelo de regresión logística. El paquete estadístico utilizado fue PASW Statistics Multilenguaje versión 18.0 y el nivel de significancia empleado fue $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se evaluaron 85 mujeres con edad promedio de $45,7 \pm 11,6$ años, distribuidas de la siguiente manera: 27% entre 21 y 40 años y 73% mayores de 40 años. Según el método de Graffar modificado, 73% de las mujeres se ubicaron en el estrato IV o pobreza relativa y 17% al estrato V o en pobreza crítica. La frecuencia de antecedentes familiares en primer grado de HTA, ECI, ACV y DM en el grupo estudiado fue de 61,9%, 33,3%, 22,2% y 22,2% respectivamente. Asimismo 47,6% refirió amenorrea de más de un año de duración para el momento del estudio y 23,8% eran fumadoras y/o fumaron dentro de los cinco años previos a la evaluación. La frecuencia de sueño o descanso insuficiente en el grupo total fue de 24,7 % mientras que el factor de RCM más prevalente fue HDLc por debajo de los niveles recomendados (81%) (Fig. 1). Otros factores de RCM presentes en la mitad o más de las mujeres estudiantes fueron el exceso de peso (sobrepeso y obesidad), obesidad central y SM. No se encontraron casos de bajo peso.

En la Tabla I se presentan los valores medios de las variables clínicas y bioquímicas en la muestra total y según número de días con sueño o descanso insuficiente en el último mes. El IMC, la CC, la concentración de triglicéridos así como las relaciones CT/HDLc y TGL/HDLc fueron significativamente mayores en el grupo de mujeres estudiadas que informó 14 o más días de sueño o descanso en el último mes en comparación con aquellas que documentaron menos de 14 días de sueño insuficiente.

El porcentaje de mujeres de más de 40 años con sueño o descanso insuficiente fue significativamente mayor en comparación con aquellas de \leq 40 años (31,8% vs. 5,9%; $p < 0,05$). Asimismo, las frecuencias de exceso de

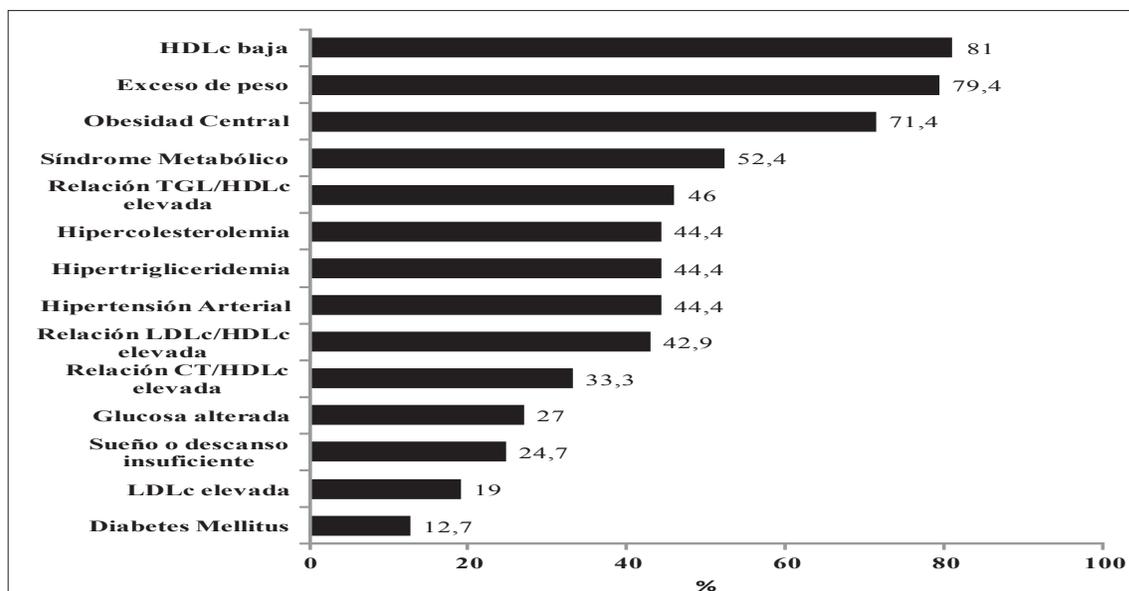


Fig 1. Frecuencia de Sueño o Descanso insuficiente y Factores de Riesgo Cardiometabólico en la muestra estudiada.

Tabla I. Variables clínicas y bioquímicas obtenidas en la muestra total y categorizadas según número de días con sueño o descanso insuficiente en el último mes.

Variable	Muestra Total (n=85)	No. días con sueño o descanso insuficiente/último mes	
		< 14	≥ 14
		(n=64)	(n=21)
IMC (kg/m ²)	29,3±5,1	27,9±4,4	32,7±5,6
CC (cm)	94,9±12,4	92,5±12,8	100,8±10,2*
PAS	126,2±20,8	123,7±21,5	133,3±18,4
PAS	81,6±13,8	80,0±14,6	85,3±10,6
Glicemia (mg/dL)	105,4±45,7	102,7±42,4	101,7±20,0
TGL (mg/dL)	145,2±80,0	131,9±72,5	180,5±95,7*
CT (mg/dL)	193,3±39,9	191,8±41,0	202,0±37,3
LDLc (mg/dL)	123,4±38,2	122,7±38,3	130,6±38,6
HDLc (mg/dL)	42,8±9,1	44,0±9,0	39,6±8,5
Relación CT/HDLc	4,7±1,4	4,5±1,2	5,3±1,6*
Relación LDLc/HDLc	3,0±1,2	2,9±1,1	3,5±1,4
Relación TGL/HDLc	3,6±2,4	3,2±2,2	4,8±2,7*
Colesterol no HDL (mg/dL)	150,4±40,1	147,7±40,5	162,4±39,6

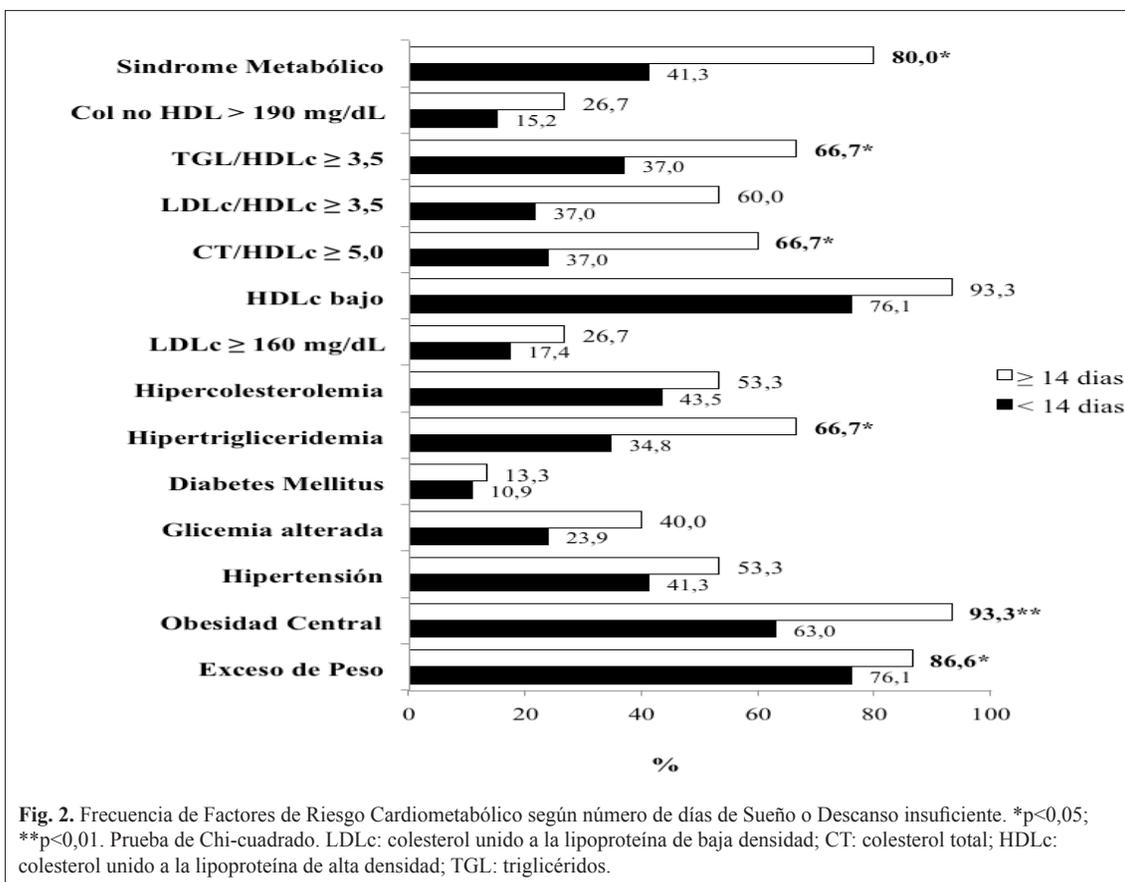
Resultados expresados como media aritmética±desviación estándar.

* p<0,05. Prueba de t-Student o U de Mann-Whitney según el caso.

IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; PAS: presión arterial sistólica; PAS: presión arterial diastólica; TGL: triglicéridos; CT: colesterol total; LDLc: colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad; HDLc: colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad.

peso (sobrepeso y obesidad), obesidad central, hipertrigliceridemia, relación CT/HDLc elevada, relación TGL/HDLc elevada y SM se hallaron significativamente asociadas al número

de días con sueño o descanso insuficiente, siendo más elevadas entre las mujeres que informaron 14 o más días de sueño o descanso insuficiente en el último mes (Fig. 2).



El análisis de regresión logística demostró que el riesgo de presentar SM en las mujeres que informaron ≥ 14 días de sueño o descanso insuficiente en el último mes fue 5,68 veces mayor (IC 95%: 1,40-25,98; $p=0,015$) respecto de aquellas que informaron menos de 14 días, independientemente de su edad, IMC y antecedentes familiares en primer grado de HTA, ECI, ACV y DM.

DISCUSIÓN

El sueño constituye un proceso fisiológico vital que cumple numerosas funciones, entre las que se mencionan reparación de las células y desarrollo neuronal, aprendizaje y procesamiento de la memoria. En el año 2006, el Instituto de Medicina de los Estados Unidos de Norteamérica señaló que la insuficiencia crónica de sueño es un problema de salud que aun no se reconoce como tal, a pesar de que se asocia a numerosos problemas de salud física y mental, alentando el desarrollo de investigaciones en dicho campo²¹.

Como se ha señalado anteriormente, en nuestro país no existen datos amplios sobre el sueño,

de allí nuestro interés en dar el primer paso estudiando mujeres carabobeñas de bajos recursos socioeconómicos, considerando que la pobreza en Venezuela tiene rostro de mujer y que constituyen un grupo vulnerable, al desenvolverse en un ambiente estresor que incluye condiciones sanitarias bajas, vivienda inadecuada, bajo nivel educativo, desempleo, ingresos variables y/o provenientes del sector informal, graves situaciones de hostilidad y violencia personal que se generan en los sectores más humildes y el desarrollo simultaneo del rol matriarcal y patriarcal en el hogar²². En tal sentido, el presente trabajo evaluó la percepción de sueño o descanso insuficiente en 85 mujeres que asistieron a un centro de salud ubicado en el Estado Carabobo, empleando para tal fin una pregunta que el CDC incluyó en sus estudios de salud de la población norteamericana desde 2008. En nuestro estudio 25% de las mujeres informó 14 o más días de sueño o descanso insuficiente en el último mes, lo cual fue ligeramente inferior a lo demostrado con la misma pregunta en 403981 adultos norteamericanos, observándose en la muestra total una frecuencia de 28% que se elevó a 30,4% entre las mujeres²³.

De igual manera la frecuencia de sueño insuficiente observada en esta investigación coincide con lo revelado por la primera encuesta sobre prevalencia de alteraciones del sueño en zonas urbanas de Latinoamérica (Sao Paulo, Buenos Aires y Ciudad de México), en la que cerca del 25% de los encuestados informaron problemas de sueño moderados y severos⁸. Por su parte, Bouscoulet et al.²⁴ al evaluar la prevalencia de los síntomas más comunes relacionados al sueño en 4533 individuos provenientes de las áreas metropolitanas de Ciudad de México, Montevideo, Santiago de Chile y Caracas, informaron que las frecuencias de ronquidos, excesiva somnolencia diurna, insomnio, apnea observada y síndrome de apnea obstructiva del sueño fueron de 60,2%, 16,4%, 34,7%, 12,3% y 10,1%, respectivamente; incluso después de ajustar por factores de confusión, las mujeres tuvieron la frecuencia más alta de insomnio y de uso de sedativos. En el mismo estudio los caraqueños mostraron la frecuencia más elevada de siesta diurna.

La Fundación Nacional de Sueño (National Sleep Foundation, NSF) recomienda dormir entre 7 y 8 horas/día²⁵. Sin embargo, al avanzar las décadas se ha observado una progresiva disminución de las horas de sueño en las sociedades modernas. En tal sentido, en una muestra de 110.441 norteamericanos evaluados entre 2004 y 2007, Krueger y Friedman²⁶ reportaron que 28,3% de los adultos durmieron 6 o menos horas. Asimismo, una comparación de la duración del sueño en trabajadores, entre los periodos de 1985-1990 y 2004-2007, ha demostrado un decremento de la misma en siete de ocho sectores industriales²⁷. Entre los factores responsables para esta disminución de la duración del sueño se incluyen el incremento de la luz ambiental, la introducción de la luz eléctrica, jornadas de trabajo más largas, turnos nocturnos, expansión del sector manufacturero y de los servicios 24 horas, mantenimiento de múltiples trabajos y el advenimiento del televisor, computador e internet²¹.

La condición socioeconómica del individuo también es otro factor a considerar. En un estudio transversal ejecutado en la ciudad de Bucaramanga, Colombia, los individuos con síntomas de insomnio y consecuencias de éste durante el día mostraron un nivel educativo significativamente menor, perteneciendo a un estrato social más bajo en comparación con

individuos sin insomnio²⁸. De modo similar, en diversas investigaciones realizadas en países desarrollados se ha demostrado una asociación entre bajo ingreso, bajo grado educativo y calidad de sueño autoinformada^{29,30} así como con indicadores objetivos del sueño⁶. En particular, se ha encontrado que el ruido exterior, la temperatura de la habitación y la preocupaciones por la salud median la asociación entre ESE y los puntajes de calidad del sueño autoinformada; adicionalmente, también los afectos negativos, caracterizados por depresión, ansiedad y hostilidad, pueden ser responsables de dicha asociación⁶.

En los humanos tanto la duración como la arquitectura del sueño varían con la edad. A partir de los 40 años, los despertares frecuentes y el avance de fase de sueño (alteración del ritmo circadiano vigilia-sueño) contribuyen a disminuir el grado de eficiencia del sueño, independientemente de que existan o no trastornos de éste³¹. Cuando se categorizaron las mujeres estudiadas según edad, utilizando como punto de corte 40 años, se observó una frecuencia significativamente superior de insuficiencia de sueño o descanso en las mujeres mayores 40 años, lo cual es coincidente con lo reportado por otros autores^{32,33}. Durante el ciclo vital de la mujer existen periodos de vulnerabilidad para el desarrollo de problemas del sueño, como son la menopausia y postmenopausia, ya que la disminución del estradiol circulante y de la testosterona así como el incremento de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante están asociados con cambios físicos, fisiológicos y psicológicos que afectan al sueño³¹.

Trabajos previos han registrado una prevalencia importante de factores de RCM en muestras de dos municipios del Estado Carabobo^{34,35}. Situación similar se confirma en la presente investigación, evidenciándose que de los catorce factores evaluados nueve mostraron porcentajes superiores al 40%, destacando la disminución de HDLc por debajo de los niveles recomendados, el exceso de peso, la obesidad central y el SM, todos los cuales se asocian a su vez a dislipidemia aterogénica y resistencia a la insulina. Aunque nuestra muestra no es representativa de la población venezolana, los resultados encontrados alertan nuevamente sobre la necesidad de que el Estado desarrolle en el corto plazo programas de prevención masivos que permitan disminuir la frecuencia

de factores de RCM y la sostenida y elevada mortalidad por causas cardiovasculares y por DM que se observa entre los venezolanos.

En correspondencia con lo informado por Shankar et al.⁵, quienes asociaron la insuficiencia de sueño o descanso con enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y obesidad en una muestra multi-étnica de norteamericanos adultos, el presente trabajo evidenció mayor RCM en el grupo de mujeres estudiadas que manifestó sueño o descanso insuficiente, encontrándose una asociación significativa entre éste y exceso de peso, obesidad central, hipertrigliceridemia, relación CT/HDLc elevada y relación TGL/HDLc elevada. Asimismo el riesgo de SM se elevó casi seis veces entre las mujeres que informaron ≥ 14 días de sueño o descanso insuficiente en el último mes. En línea con estos resultados, Wheaton et al.²⁰ observaron que los días de sueño insuficiente siguieron una tendencia positiva a través de las categorías de IMC en una muestra de adultos norteamericanos. Por su parte, empleando el índice de calidad de sueño de Pittsburgh, Jennings et al.³⁶ han reportado una asociación significativa entre calidad de sueño autoinformada y presencia de SM así como CC, IMC, porcentaje de grasa corporal, insulina sérica, glicemia y resistencia a la insulina. Adicionalmente también se han demostrado concentraciones elevadas de triglicéridos y niveles disminuidos de HDLc en mujeres que duermen menos de cinco horas o más de ocho horas por noche³⁷.

Los mecanismos que explicarían la relación entre SM y los trastornos de sueño son complejos y aun no están completamente dilucidados. Se plantea una relación bidireccional entre ambos, según la cual la obesidad y la resistencia a la insulina jugarían un importante papel, de modo tal que la obesidad y los trastornos como el síndrome de apnea obstructiva del sueño favorecen mutuamente su progresión y severidad. Los estudios indican que la falta o privación del sueño puede modular diversas vías neurohumorales, activar respuestas proinflamatorias y simpáticas así como promover estrés oxidativo^{38,39}, todas las cuales son cascadas comunes a la patogénesis de enfermedades cardiometabólicas³⁹.

Por último conviene señalar que esta investigación presenta limitaciones que, en primer lugar, son inherentes a su diseño

transversal, por lo que no es posible establecer relaciones causales entre sueño y RCM. En segundo lugar, la percepción de sueño/descanso insuficiente es una variable subjetiva, en la que las palabras “insuficiente” y “descanso” pueden ser conceptualizadas en forma diferente por cada individuo (por ej. algunos pueden haber considerado descanso como el tiempo invertido en dormir y ver televisión), de esta manera se dificulta la comparación de nuestros resultados con medidas objetivas de sueño insuficiente que se obtienen mediante polisomnografía. Tercero, no se han incluido en los análisis posibles variables de confusión como la ansiedad, depresión, actividad física etc. aunque se aplicaron criterios estrictos de inclusión.

En conclusión, en una muestra de mujeres de bajo estrato socioeconómico residentes del Estado Carabobo, Venezuela, la percepción de sueño o descanso insuficiente fue frecuente y se asoció significativamente a elevado RCM en las mujeres estudiadas. Los resultados sugieren que la pesquisa del sueño o descanso insuficiente debe integrarse al protocolo de evaluación que realizan los servicios de medicina general de los centros de salud de atención ambulatoria, a los fines de detectar los individuos que deben someterse a valoraciones objetivas del sueño y de alteraciones cardiometabólicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Marín HA, Franco AF, Vinaccia S, Tobón S, Sandín B. Trastornos del sueño, salud y calidad de vida: una perspectiva desde la medicina comportamental del sueño. *Suma Psicológica* 2008; 15: 217-239.
2. Moline ML, Broch L, Zak R, Gross V. Sleep in women across the life cycle from adulthood through menopause. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 155-177.
3. Morselli LL, Guyon A, Spiegel K. Sleep and metabolic function. *Pflugers Arch* 2012; 463: 139-160.
4. Nieto FJ, Peppard PF, Young TB. Sleep disordered breathing and metabolic syndrome. *WMJ* 2009; 108: 263-265.
5. Shankar A, Syamala S, Kalidindi S. Insufficient Rest or Sleep and Its Relation to Cardiovascular Disease, Diabetes and Obesity in a National, Multiethnic Sample. *PLoS One* 2010; 5: e14189.
6. Mezick EJ, Matthews KA, Hall M, Strollo PJ Jr, Buysse DJ, Kamarck TW et al. Influence of race and socioeconomic status on sleep: Pittsburgh Sleep-SCORE project. *Psychosom Med* 2008; 70: 410-416.

7. Rowshan Ravan A, Bengtsson C, Lissner L, Lapidus L, Björkelund C. Thirty-six-year secular trends in sleep duration and sleep satisfaction, and associations with mental stress and socioeconomic factors--results of the Population Study of Women in Gothenburg, Sweden. *J Sleep Res* 2010; 19: 496-503.
8. Blanco M, Kriber N, Cardinal DP. Encuesta sobre dificultades del sueño en una población urbana latinoamericana. *Rev Neurol* 2004; 39: 115-119.
9. Ministerio para el Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2008. [en línea]. Caracas: MPPS; 2010. [acceso 28 de Junio de 2012]. Disponible en: http://www.bvs.org.ve/anuario/anuario_2008.pdf
10. Méndez-Castellanos H. Sociedad y Estratificación. Método Graffar-Méndez Castellano. Caracas: Fundacredesa; 1994.
11. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.
12. World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization; 1995.
13. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
14. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2571.
15. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease?. *Am J Cardiol* 2005; 96: 399-404.
16. Rana JS, Boekholdt SM. Should we change our lipid management strategies to focus on non-high-density lipoprotein cholesterol?. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25: 622-626.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1: S62-69.
18. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 757-765.
19. Strine TW, Chapman DP. Associations of frequent sleep insufficiency with health-related quality of life and health behaviors. *Sleep Med* 2005; 6: 23-27.
20. Wheaton AG, Perry GS, Chapman DP, McKnight-Eily LR, Presley-Cantrell LR, Croft JB. Relationship between body mass index and perceived insufficient sleep among U.S. adults: an analysis of 2008 BRFSS data. *BMC Public Health* 2011; 11: 295-301.
21. Institute of Medicine. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
22. Castellanos AC, Canino MV, Vessuri H. Mujeres pobres en el torbellino del cambio social: Un estudio de caso de la dinámica privado/público. *Rev Venez de Econ y Ciencias Sociales* 2007; 13: 209-231.
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perceived insufficient rest or sleep among adults - United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 1175-1179.
24. Bouscoulet LT, Vázquez-García JC, Muiño A, Márquez M, López MV, Montes de Oca M et al. Prevalence of Sleep Related Symptoms in Four Latin American Cities. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 579-585.
25. Bonnet M, Arand D. How Much Sleep Do Adults Need?. [en línea]. Arlington: National Sleep Foundation; 2010 [acceso 01 de Julio de 2012]. Disponible en: <http://www.sleepfoundation.org/article/white-papers/how-much-sleep-do-adults-need>
26. Krueger PM, Friedman EM. Sleep duration in the United States: a cross-sectional population-based study. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1052-1063.
27. Luckhaupt SE, Tak S, Calvert GM. The prevalence of short sleep duration by industry and occupation in the National Health Interview Survey. *Sleep* 2010; 33: 149-159.
28. Rueda-Sánchez M, Díaz-Martínez LA, Osuna-Suárez E. Definición, prevalencia y factores de riesgo de insomnio en la población general. *Rev Fac Med* 2008; 56: 222-234.
29. Hall M, Bromberger J, Matthews K. Socioeconomic status as a correlate of sleep in African-American and Caucasian women. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 896: 427-430.
30. Gellis LA, Lichstein KL, Scarinci IC, Durrence HH, Taylor DJ, Bush AJ et al. Socioeconomic status and insomnia. *J Abnorm Psychol* 2005; 114: 111-118.
31. Regal AR, Amigo MC, Cebrián E. Sueño y mujer. *Rev Neurol* 2009; 49: 376-382.

32. Fotis Kapsimalis, Meir Kryger. Sleep Breathing Disorders in the U.S. Female Population. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18: 1211-1219.
33. Blümel JE, Cano A, Mezones-Holguín E, Barón G, Bencosme A, Benítez Z et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas* 2012 Jun 18. [Epub ahead of print].
34. Espinoza M, Leal U, De Freitas L, Oroño F, Acosta E, Castrillo S, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes adultos de la población de San Diego, Valencia-Estado Carabobo. *Informed* 2008; 10: 83-93.
35. Ruiz-Fernández N, Espinoza M, Barrios E, Reigosa A. [Cardiometabolic factors in a community located at Valencia city, Venezuela]. *Rev Salud Pública (Bogotá)* 2009; 11: 383-94. [Article in Spanish]
36. Jennings JR, Muldoon MF, Hall M, Buysse DJ, Manuck SB. Self-reported sleep quality is associated with the metabolic syndrome. *Sleep* 2007; 30: 219-223.
37. Kaneita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, Ohida T. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep* 2008; 31: 645-652.
38. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1044-1049.
39. Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity, obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Respirology* 2012; 17: 223-236.

PREVALENCIA DE COMPLICACIONES MICROVASCULARES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1: ASOCIACIÓN CON CONTROL METABÓLICO, EDAD Y DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD.

Briceño Yajaira¹, Maulino Nora², Gaffaro de Valera Loida², Marcano Henry², Pérez Marvelys², Paoli-Valeri Mariela¹

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela. ²Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Niños "J. M. de los Ríos" Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(3): 152-161

RESUMEN

Objetivo: determinar la frecuencia de complicaciones microvasculares (CM) en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), y su asociación con control metabólico, edad y tiempo de evolución.

Métodos: se revisaron 253 historias de pacientes con DM1 (2004-2006). Se recolectó: edad, sexo, estadio puberal, duración de la diabetes, control metabólico (promedio HbA1c) y presencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía.

Resultados: de los pacientes, 118 eran masculinos (46,6%) y 135 femeninos (53,4%), 8,7% preescolares, 31,7% escolares y 59,6% adolescentes. El 23,2% tenía buen control metabólico, el 76,8% mal control. Se estudió la presencia de complicaciones en 116 pacientes, 61 (52,6%) presentaron alteración, 4 (3,5%) tuvieron retinopatía, 57 (49,1%) nefropatía y 26 (22,4%) neuropatía. Las complicaciones mostraron asociación significativa con la duración de la enfermedad ($p < 0,003$), la edad ($p < 0,009$), el desarrollo puberal ($p < 0,007$) y fueron más frecuentes en los pacientes con mal control (no significativo). La edad fue la variable explicativa más importante de la presentación de complicaciones ($R^2: 0,200$; RRI: 1,227; IC: 1,108 a 1,358; $p = 0,0001$).

Conclusión: las CM en este grupo de pacientes con DM1 tuvieron una prevalencia similar a la reportada en la literatura, y se asociaron con mayor duración de la enfermedad y mayor edad. Se deben proponer estrategias para mejorar el control metabólico.

Palabras claves: diabetes mellitus tipo 1, control metabólico, complicaciones crónicas.

ABSTRACT

Objective: to determine the frequency of microvascular complications (MC) in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM1), and its association with metabolic control, age and time of evolution.

Methods: records of 253 patients with DM1 (2004-2006) were reviewed. Age, sex, pubertal status, duration of diabetes, metabolic control (mean HbA1c) and presence of MC (retinopathy, nephropathy and neuropathy) were collected.

Results: of the patients, 118 were male (46.6%) and 135 female (53.4%), 8.7% preschoolers, 31.7% schoolchildren and 59.6% adolescents. Good metabolic control was observed in 23.2% and poor control in 76.8%. The presence of complications was studied in 116 patients, 61 (52.6%) showed alterations, 4 (3.5%) had retinopathy, 57 (49.1%) nephropathy and 26 (22.4%) neuropathy. Complications were significantly associated with disease duration ($p < 0.003$), age ($p < 0.009$), pubertal development ($p < 0.007$) and were more common in patients with poor control (not significant). Age was the most important explanatory variable of the presence of complications ($R^2: 0.200$; Odd's ratio: 1.227, IC: 1.108 to 1.358, $p = 0.0001$).

Conclusion: the MC in this group of patients with DM1 had a prevalence similar to that reported in the literature, and were associated with longer duration of disease and older age. It should propose strategies for improving metabolic control.

Key words: type 1 diabetes mellitus, metabolic control, chronic complications.

Artículo recibido en: Julio 2012. Aceptado para publicación en: Agosto 2012.

Dirigir correspondencia a: Dra. Yajaira Briceño: jmendoya@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la niñez, con una prevalencia de alrededor del 0,2% en menores de 20 años, y representa un problema de salud pública a nivel mundial. Datos de grandes estudios epidemiológicos indican que la incidencia de DM 1 se ha incrementado de 2 a 5% en el mundo, principalmente en menores de 5 años de edad¹. Se reportan incidencias tan bajas como 0,1/100.000 por año en China y en Venezuela, 2,4/100.000 en Japón, intermedias, de 10 a 20/100.000 por año en Estados Unidos, y tan altas como 36,5/100.000 por año en Sardinia y en Finlandia². En Latinoamérica se espera un aumento del 14% en los próximos 10 años³. A pesar de la tendencia familiar, que se aprecia en aproximadamente 10% de los casos, no existe un patrón reconocido de herencia⁴.

La hiperglucemia juega un papel importante en el desarrollo de complicaciones microvasculares en adolescentes y adultos con DM1, por lo que el adecuado control metabólico es uno de los pilares fundamentales del tratamiento intensivo en la diabetes^{5,6}. En los pacientes adolescentes, el tratamiento intensivo comparado con el tratamiento convencional reduce el riesgo y progresión de retinopatía en 53%, neuropatía clínica en 60% y microalbuminuria en 54%. La diferencia en valores de HbA1c fue de 8,1% en el grupo intensivo vs. 9,8% en el convencional^{4,7,8}.

Se ha determinado que las complicaciones crónicas de la diabetes en los adultos generalmente tienen su aparición después de diez o más años de evolución de la enfermedad, sin embargo existen pocos datos sobre esta situación en niños y adolescentes⁹.

En general, las complicaciones crónicas son infrecuentes en el niño e incluso en el adolescente con larga evolución de la enfermedad, aunque complicaciones incipientes pueden detectarse desde 2 a 5 años después del diagnóstico. La infancia y la adolescencia son períodos durante los cuales la educación y el tratamiento intensivo pueden prevenir o retardar la aparición de complicaciones¹⁰. El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de complicaciones microvasculares en niños y adolescentes con DM1, y establecer su asociación con el control metabólico, la edad y el tiempo de evolución de la diabetes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo donde se obtuvieron los datos de las historias clínicas de 253 pacientes con diagnóstico de DM1, que asistieron a la consulta de la unidad de diabetes del Hospital de Niños "J.M. de los Ríos" durante un período de 3 años (2004 - 2006).

Procedimiento: De cada historia clínica se obtuvieron los siguientes datos: edad del paciente, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, índice de masa corporal (IMC), estadio de Tanner, grado de control metabólico de acuerdo a los niveles de HbA1c, evaluación nefrológica, oftalmológica y neurológica. Para determinar el estado nutricional se consideró: obesidad si el IMC era $>P97$ según edad y sexo en las curvas para niños y adolescentes venezolanos realizadas por FUNDACREDESA (López y Landaeta 1991)¹¹, sobrepeso si el IMC era $> pc 90$ y $\leq pc 97$, normopeso: si el IMC se encontraba entre $pc 10$ y 90 , bajo IMC: si el IMC se encontraba $< pc 10$. Para determinar el grado de control metabólico se promediaron los valores de HbA1c (realizada mediante Turbidimetría), efectuados cada 4 meses y reportados a lo largo de todas las consultas; se consideró un buen control en preescolares, un valor de HbA1c $< 8,5\%$, en escolares $< 8\%$ y en adolescentes $< 7,5\%$ ¹².

La evaluación nefrológica fue realizada por nefrólogos pediatras, se determinó microalbuminuria, confirmada por hallazgo de 2 o 3 muestras anormales en un periodo de 3 a 6 meses, proteinuria en orina de 24 hs, creatinina sérica y clearance de creatinina; en la evaluación nefrológica se consideró nefropatía desde la presencia de hiperfiltración, con microalbuminuria que puede ser transitoria o persistente, proteinuria, disminución del filtrado glomerular hasta la presencia de enfermedad renal terminal. La evaluación oftalmológica se realizó por medio del fondo de ojo, practicado por médicos oftalmólogos, y se consideró retinopatía el hallazgo de cualquier lesión sugerente de retinopatía no proliferativa (microaneurismas, hemorragias intraretinales en forma de manchas, edema retinal, exudados céreos o lipídicos, dilataciones venosas que pueden adoptar la forma de rosarios venosos, anormalidades intraretinales microvasculares, manchas algodonosas, anormalidades arteriolares y áreas de cierre capilar) o

proliferativa (formación de vasos retinales de neoformación o Neovasos o su complicación). La evaluación neurológica fue realizada por examen clínico incluyendo presencia de dolor, parestias, alteración de la sensación vibratoria (diapasón), valoración de los reflejos rotulianos y prueba de sensibilidad con monofilamento, y en algunos casos, por velocidad de conducción nerviosa y electromiografía, realizados por médicos neurólogos y médicos fisiatras. Todos los pacientes se realizaban monitoreo ambulatorio de glucemias capilares y recibían tratamiento intensivo de insulina para adecuado manejo de la hiperglucemia, unos con insulinas convencionales y otros con análogos de acción ultrarrápida y lenta; ninguno estaba bajo el régimen de bomba de infusión subcutánea de insulina.

Análisis Estadístico: Las variables cuantitativas se presentan en promedio y desviación estándar y las categóricas en número y porcentaje. La asociación entre las

variables categóricas se estableció mediante la aplicación del chi cuadrado y la diferencia estadística entre las variables cuantitativas se determinó con la prueba T de student para muestras no pareadas. Se realizó una matriz de correlación de Pearson entre las variables estudiadas y se aplicó el análisis de regresión logística uni y multivariante, con la presencia de complicaciones crónicas como variable dependiente, para determinar la variable explicativa de los eventos. Los datos obtenidos fueron procesados en el programa estadístico SPSS, versión 15. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la **tabla I** se presentan los datos de edad, sexo, duración de la DM1, control metabólico, IMC y presencia de complicaciones crónicas de los pacientes clasificados en preescolares, escolares y adolescentes. Se evaluaron 253 pacientes, de los cuales 118 correspondieron

Tabla I. Distribución de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de acuerdo a edad, sexo, duración de la diabetes, control metabólico, e IMC.

Variable	Preescolares n=22(8,7)	Escolares n= 80(31,6)	Adolescentes n = 151(59,7)	Total n = 253(100)
Masculino	12 (4,7)	31 (12,3)	75 (29,6)	118 (46,6)
Femenino	10 (4,0)	49 (19,4)	76 (30,0)	135 (53,4)
Edad (años)	5,12 ± 1,54	9,83± 1,35*	16,18 ± 2,69*	13,21 ± 4,44
Duración DM (años)^b	2,10 ± 1,09	3,36 ± 2,14	7,09 ± 4,17*	5,48 ± 3,98
Buen Control^a	9 (3,9)	19 (7,8)	26 (11,2)	54 (23,2)**
Mal Control	11 (4,7)	52 (22,3)	116 (50,0)	179 (76,8)
IMC:				
Bajo	1 (0,4)	9 (3,6)	18 (7,1)	28 (11,1)
Normal	20 (7,9)	70 (27,7)	115 (45,5)	205 (81,0)
Sobrepeso	1 (0,4)	1 (0,4)	12 (4,7)	14 (5,5)
Obesidad	--	--	6 (2,4)	6 (2,4)
Complicación^b				
Presente	4 (3,4)	5 (4,3)	52 (44,8)	61 (52,6)***
Ausente	5 (4,3)	18 (15,5)	32 (27,6)	55 (47,4)

Datos en N° (%) y X ± DS. ^aSegún HbA1c en 233 pacientes. ^bRealizado en 116 pacientes.

* $p=0,0001$ vs escolar y preescolar ** chi cuadrado: $p=0,02$ *** chi cuadrado: $p=0,003$

al sexo masculino (46,6%) y 135 al femenino (53,4%), veintidós (8,7%) eran preescolares, 80 (31,7%) escolares y 151 (59,6%) adolescentes; hubo 11 pacientes mayores de 19 años de edad, que fueron incluidos en el grupo de adolescentes porque estaban en control en la consulta de diabetes desde edades más tempranas. En relación a la pubertad, 86 (34%) eran prepúberes (estadio I de Tanner), 69 (27,3%) estaban con pubertad en evolución (estadios II y III) y 98 (38,7%) eran puberales (estadios IV y V). Con respecto a la duración de la diabetes se determinó una media de $5,48 \pm 3,98$ años con un rango entre 0,5 y 20,40 años. En cuanto al control metabólico, la HbA1c se realizó en 233 pacientes; se determinó que 54 pacientes (23,2%), se ubicaron en buen control y 179 sujetos (76,8%) en mal control, de los cuales 4,7% eran pre-escolares, 22,4% escolares y 50% eran adolescentes. Se observó una asociación estadística significativa entre mal control y mayor edad cronológica (chi cuadrado: $p=0,02$). Se observó que 28 (11,1%) tenían un IMC bajo, 205 (81%) normal, 14 (5,5%) sobrepeso y 6 pacientes (2,4%) tenían obesidad; no hubo asociación estadística entre el IMC y la edad, aunque se debe señalar que todos los obesos eran adolescentes. Se evaluó la presencia de complicaciones en 116 pacientes, encontrando que 61 pacientes (52,6%) tenían alguna complicación, la mayoría, el 44,8% eran adolescentes (chi cuadrado: $p=0,003$). En el análisis de correlación se encontró una relación positiva y significativa de los valores de HbA1c con la duración de la DM1 ($r=0,236$; $p=0,0002$) y con el IMC ($r=0,191$; $p=0,003$).

En la **Fig. 1** se presenta la distribución de los pacientes de acuerdo a la presencia de complicaciones crónicas y a la edad. De los 253 pacientes a 116 (46%) se les realizó la evaluación para determinar la presencia ó no de complicaciones crónicas microvasculares. Se encontró retinopatía solo en 4 pacientes (3,5%), todos adolescentes, nefropatía en 57 pacientes (49,1%), que fue la complicación más frecuente, 4 eran preescolares, 4 escolares y 49 (42,2%) adolescentes y la neuropatía se observó en 26 pacientes, que representa el 22,4%, todos excepto uno eran adolescentes (21,6%). La nefropatía y la neuropatía mostraron asociación significativa con las mayores edades (Chi cuadrado: $p=0,002$ y $p=0,009$, respectivamente).

En la **figura 2** se presenta la asociación entre

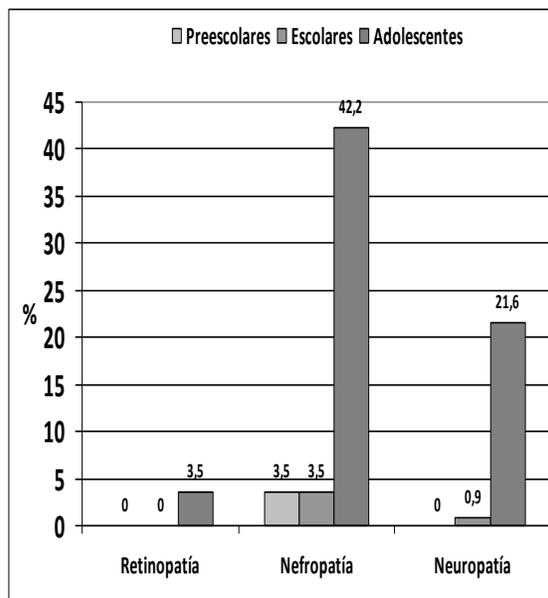


Fig. 1.- Distribución de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de acuerdo a la presencia de complicaciones crónicas y la edad. (%). Análisis realizado en 116 pacientes. Chi cuadrado: * $p=0,009$ ** $p=0,002$

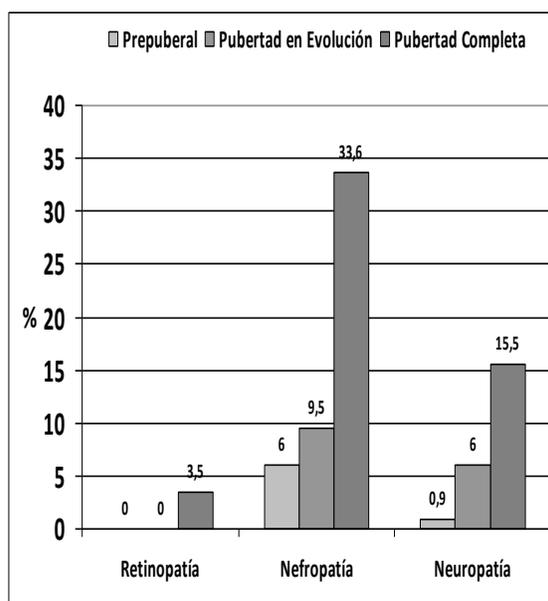


Fig. 2.- Distribución de los pacientes con DM1 de acuerdo a la presencia de complicaciones y al estadio puberal. Análisis realizado en 116 pacientes. (%). Chi cuadrado: ** $p=0,0001$ * $p=0,007$

la presencia de complicaciones crónicas y el desarrollo puberal. Se observa que los 4 casos de retinopatía estaban en pubertad (Tanner IV y V). Entre los afectados de nefropatía, el 6% eran prepuberales ($n=7$), 9,5% tenían pubertad en evolución (Tanner II y III) ($n=11$) y la mayoría, 33,6% tenían pubertad completa ($n=39$). Entre los afectados con neuropatía,

uno era prepúber (0,9%), 7 (6%) estaban con pubertad en evolución y 18 (15,5%) con pubertad completa. Fue evidente una asociación estadística significativa entre la presencia de nefropatía y neuropatía con el mayor desarrollo puberal (Chi cuadrado: $p=0,0001$ y $p=0,007$ respectivamente).

En relación al sexo, se observa en la **figura 3** que no hubo diferencia significativa en la presentación de las complicaciones, siendo afectados con retinopatía el 2,6% de los varones ($n=3$) y 0,9% de las hembras ($n=1$). Entre aquellos con nefropatía, el 25,9% ($n=30$) eran varones y el 23,3% ($n=27$) hembras. Con neuropatía, estaban afectados 13 de cada sexo (11,2%).

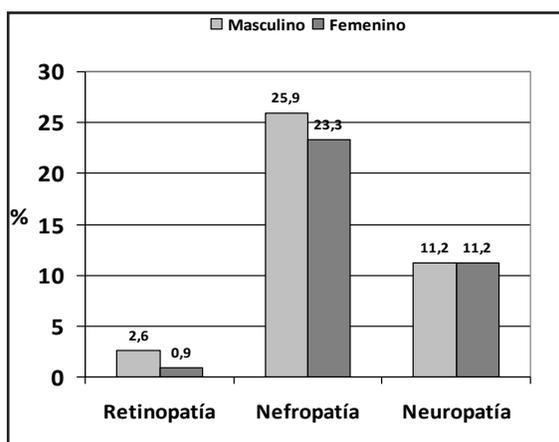


Fig. 3.- Distribución de los pacientes con DM1 de acuerdo a la presencia de complicaciones y el sexo. Análisis realizado en 116 pacientes. (%).

Con respecto a la duración de la diabetes, se observa una asociación claramente significativa de presentación de las complicaciones en pacientes con más de 5 años de enfermedad. La retinopatía solo se presentó después de 10 años de evolución ($p=0,0001$). La nefropatía se encontró en 14 pacientes (12,1%) de los que tenían menos de 5 años de enfermedad, todos con microalbuminuria, en 25 (21,6%) entre 5 y 10 años de evolución y en 18 pacientes (15,5%) en los que tenían más de 10 años de enfermedad ($p=0,003$); de los 57 pacientes con nefropatía que iniciaron con microalbuminuria, cinco pacientes evolucionaron a macroalbuminuria, en 34 desapareció la microalbuminuria a los dos años de seguimiento, y sólo un adolescente en mal control metabólico presentó hipertensión arterial. Ninguno de los pacientes presentó enfermedad renal terminal. La neuropatía estuvo presente en 22,4% de los pacientes, solo 2 pacientes (1,7%) tenían menos de 5 años,

15 (12,9%) tenían 5 a 10 años y 9 pacientes (7,8%) tenían más de 10 años de evolución de la enfermedad ($p=0,001$). En 77,6% no se reportaron alteraciones en la velocidad de conducción ni en la electromiografía (**Fig. 4**).

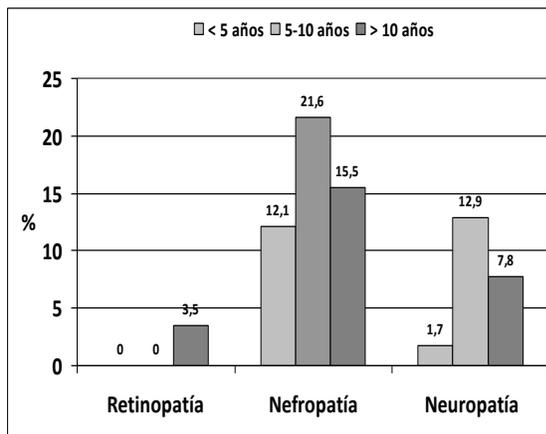


Fig. 4.- Distribución de pacientes con DM1 de acuerdo a la presencia de complicaciones y la duración de la diabetes. Análisis realizado en 116 pacientes. (%). Chi cuadrado: * $p<0,003$ ** $p=0,0001$

En la **Figura 5** se muestra la asociación entre el control metabólico y la presencia de complicaciones crónicas en 112 pacientes que tenían las evaluaciones completas. La mayoría de estos pacientes, 92 (82,1%) tenían mal control metabólico. Se observa que las complicaciones crónicas fueron más frecuentes en los pacientes con mal control metabólico. Entre los que tenían retinopatía, la mayoría, 3 de 4 pacientes (2,7% del total) estaban en mal control. Entre los afectados con nefropatía, 45 de 54 pacientes (40,2% del total) tenían mal control y entre

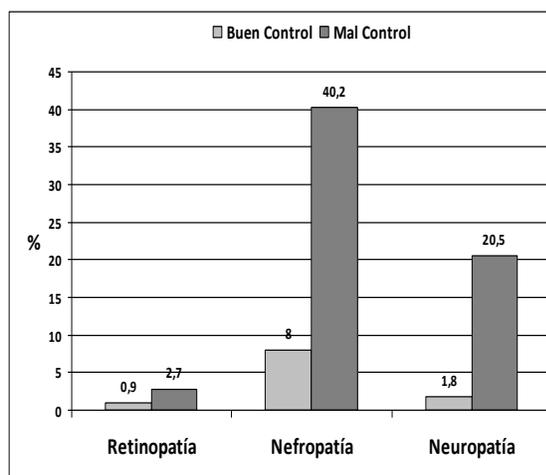


Fig.5.- Distribución de los pacientes con DM1 de acuerdo a la presencia de complicaciones y el control metabólico. Análisis realizado en 112 pacientes. (%).

los que cursaban con neuropatía, 23 de 25 pacientes (20,5% del total) estaban en mal control metabólico. Esta asociación no mostró significancia estadística, ya que la mayoría de aquellos pacientes sin complicaciones, también tenían con más frecuencia un mal control metabólico.

Se aplicó el análisis de regresión logística para determinar las variables explicativas de la presentación de complicaciones crónicas en este grupo de pacientes; en el análisis univariante se encontró que la duración de la DM, el estadio de Tanner y la edad, fueron significativas, mientras que la HbA1c no tuvo una influencia significativa. En el análisis multivariante, con inclusión de las variables significativas, se comprobó que la duración y el estadio de Tanner perdieron su significancia estadística, mientras que la variable edad continuó manteniendo su significancia ($p=0,0001$), quedando ésta como la variable explicativa más importante de la presentación de complicaciones, con un R^2 de 0,200, esto es una explicación del 20% de las complicaciones y un Exp(B) o riesgo relativo indirecto de 1,227, con un intervalo de confianza de 1,108 a 1,358 (**Tabla II**).

Tabla II. Análisis de Regresión logística con la presencia de complicaciones crónicas de la DM1 como variable dependiente

Variable	Univariante	Multivariante	
	Valor p	Valor p	
Duración DM	0,0001	0,075	
Estadio Tanner	0,001	0,777	
HbA1c	0,178	--	
Edad	0,0001	0,0001	$R^2=0,200$ Exp(B)=1,227 I.C=1,108- 1,358

DISCUSIÓN

En este estudio se presentan los hallazgos de complicaciones crónicas microvasculares en un grupo de 253 niños y adolescentes con DM1, cuya distribución por sexo y estado nutricional fue similar a lo descrito en estudios anteriores¹³. Las complicaciones microvasculares de la diabetes son más comunes en la DM tipo 1 que las macrovasculares¹⁴. Las complicaciones microvasculares causadas por la diabetes son muy raras en niños en los primeros años posteriores al diagnóstico. En este estudio se

investigó la relación de estas complicaciones con la edad, el estadio puberal, la duración de la diabetes y el control metabólico.

El mayor tiempo de evolución de la diabetes, la mayor edad y la pubertad son factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones. Los años prepuberales de la duración de la diabetes tienen un impacto significativamente menor, especialmente antes del comienzo de la adrenarquia^{10, 15,16}. En nuestro estudio se comprobó una mayor frecuencia de complicaciones microvasculares en aquellos diabéticos con mayor duración de la enfermedad, así como los de mayor edad y postpuberales, siendo la edad, la principal variable explicativa de la presentación de complicaciones.

El control glucémico mejora los resultados vasculares en DM 1, por ello es preocupante la alta frecuencia de mal control metabólico, principalmente entre nuestros adolescentes, hallazgo que ha sido reportado en otros estudios^{17,18}. Varios factores han sido implicados en este mal control glucémico en jóvenes, la resistencia insulínica asociada a la pubertad, el miedo a las hipoglucemias severas y los cambios psicológicos de la adolescencia, entre otros¹⁹. La exposición a la hiperglucemia por largo tiempo, previo al diagnóstico, puede ser un potencial factor contribuyente para el mal control metabólico, pero no todos los pacientes con mal control desarrollan complicaciones, ni el control estricto las previene completamente; se plantea que hay cierta predisposición genética para el desarrollo temprano de estas complicaciones²⁰. En nuestro estudio, aunque no hubo una asociación significativa, fue evidente la mayor frecuencia de complicaciones microvasculares en aquellos pacientes mal controlados.

EL DCCT (Diabetes Control and Complications Trial Research Group)⁷ muestra que el control glicémico intensivo reduce las complicaciones crónicas vasculares de la hiperglucemia en DM 1. Desafortunadamente las complicaciones de la diabetes continúan siendo la mayor causa de morbilidad y mortalidad en personas con DM 1. Se recomienda que todos los esfuerzos sean enfocados en alcanzar un adecuado control tan pronto como sea posible, esto es especialmente importante en los primeros años del diagnóstico de la diabetes para evitar en el futuro, el efecto deletéreo de la memoria metabólica; se debe estimular la modificación en los estilos y calidad

de vida de estos pacientes, implementándose adecuados programas educacionales, guías de tratamiento y protocolos de seguimiento estandarizados para garantizar una mejor atención sanitaria a los niños y adolescentes con diabetes, para prevenir complicaciones tanto agudas como crónicas, y mejorar su futura calidad de vida^{10,21}.

En cuanto a la retinopatía diabética (RD), la progresión puede ser rápida, especialmente en los adolescentes que tienen mal control metabólico, aparece en una tercera parte de los diabéticos con más de 15 años de enfermedad y es la primera causa de ceguera en los países industrializados en mayores de 25 años, y puede ser reversible en fases tempranas¹⁴. En la actualidad existen estudios en adolescentes y jóvenes (hasta 25 años) que refieren prevalencias de retinopatía variables entre un 10% y un 50%^{12,22-24}. En nuestro trabajo, de los 116 pacientes evaluados se reportó retinopatía diabética en el 3,5%; tres de los cuales estaban en mal control metabólico, todos adolescentes y con más de 10 años de evolución de la enfermedad. La baja frecuencia encontrada podría estar relacionada con los diferentes métodos diagnósticos, ya que en nuestro trabajo no se realizó angiografía con fluoresceína. Olsen y cols en Dinamarca²³ reportaron una incidencia de 57,8%. El estudio Wisconsin²⁵ publicado en 1994 refería incidencias de RD tras 10 años de seguimiento de un 78%.

Sin embargo, el estudio DCCT⁷ logra un gran descenso de RD en el grupo de diabéticos adolescentes sometidos a terapia intensiva frente a aquellos tratados con terapia convencional. Algunos trabajos prospectivos como el estudio Berlín¹⁴ realizado en 346 jóvenes diabéticos, encuentran diferencias en el tiempo de progresión a RD según el grado de control metabólico; este grupo valoró la existencia de retinopatía mediante angiografía con fluoresceína y refieren un tiempo medio de progresión a RD de 25 años en aquellos con HbA1c <7% frente a 12 años en los que presentaron valores de HbA1c >9%. En el estudio EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group) después de 10 años de seguimiento en adultos, la reducción del riesgo de progresión a retinopatía proliferativa fue del 56 al 59%, con prevalencias de 6,5% y 19% en el grupo de tratamiento intensivo y convencional respectivamente, sin embargo,

en el grupo de los adolescentes este efecto no fue tan marcado, con una reducción ajustada de 32%²⁶.

En un estudio realizado en Colombia, Pamplona, se refleja tendencia al descenso de RD con el mejor control, se reportó 16,4% de retinopatía, fundamentalmente de grado incipiente, en jóvenes con una evolución media de la enfermedad de 13±4 años y un riesgo de RD 5,8 veces menor en aquellos jóvenes con HbA1c <7% en la pubertad¹⁴.

En cuanto a la pesquisa de RD, se recomienda evaluación inicial oftalmológica, por un observador experimentado, tan pronto se haga el diagnóstico de DM1, para descartar cataratas o vicios refractivos mayores que requieren tratamiento; se recomienda durante el seguimiento, el descarte de RD cada 2 años en los puberales y cada 5 años en los prepuberales¹⁰. Otros autores refieren que la frecuencia de la pesquisa de retinopatía en general debe hacerse anualmente, o más frecuente si hay factores importantes de riesgo para la pérdida visual. Los que tienen más de 10 años de duración de la diabetes con antecedentes mínimos de retinopatía en la fotografía del fondo de ojo y control glucémico adecuado, pueden realizarse evaluación 2 veces al año^{10,20}.

La nefropatía diabética (ND) es la mayor causa de morbilidad y mortalidad entre adultos jóvenes con diabetes tipo 1. Esta complicación es la primera causa de insuficiencia renal terminal en adultos en los países desarrollados. En diabéticos, además de ser la causa más frecuente de fallo renal, se asocia a la aparición de complicaciones macrovasculares. El tiempo de evolución de la diabetes, tanto prepuberal como postpuberal, aumenta el riesgo de desarrollar microalbuminuria y, por tanto, aumenta el riesgo de nefropatía. El mal control metabólico y, especialmente, la hipertensión, sobre todo si existen antecedentes familiares, son otros factores claramente implicados¹⁴. En el estudio DCCT se mostraron tasas de excreción de albumina menor en los pacientes que se encontraban en el grupo de tratamiento intensivo en comparación con el grupo convencional, este efecto se mantuvo después de 10 años de seguimiento en el estudio EDIC²⁷.

En nuestro estudio se reportó una prevalencia de microalbuminuria de 8% entre los diabéticos en buen control, probablemente transitoria, al

igual que lo descrito en estudios previos donde se describen incidencias entre 4 y 20%²³. En los pacientes en mal control metabólico se encontró nefropatía en 40,2%, similar a la de otros estudios, alrededor de 40%^{23,28}; la gran mayoría eran adolescentes y con una evolución de la enfermedad entre 5 y 10 años. Para descartar nefropatía se debe hacer determinación de microalbuminuria anual tras dos años de diabetes en los adolescentes y tras cinco años en los prepuberales. Pruebas anormales deben ser repetidas, ya que la microalbuminuria puede ser transitoria. Cuando la microalbuminuria es persistente, se recomienda realizar descarte de retinopatía, neuropatía y alteraciones en los lípidos^{10,14}. Se recomienda tomar la tensión arterial en cada consulta o al menos una vez al año e indicar inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en niños con hipertensión arterial, ya que han demostrado ser efectivos y seguros en estudios realizados a corto plazo. Aunque es controversial, la mayoría de los autores también recomienda la administración de IECA a pacientes normotensos con microalbuminuria persistente, como protector renal, ya que retrasa la evolución a nefropatía franca y disminuye la excreción renal de albumina, con el inconveniente de que la interrupción del tratamiento conlleva un rápido aumento de la misma²⁶.

La neuropatía diabética es una de las complicaciones tardías de la diabetes que produce morbilidad significativa, clínicamente es muy infrecuente en la edad pediátrica, pero estudios de conducción nerviosa periférica y de función autonómica han demostrado la existencia de alteraciones subclínicas en una proporción de los pacientes pediátricos con DM1^{9,19}. La diabetes puede afectar el sistema nervioso autonómico y periférico. La polineuropatía diabética afectaría entre 40 a 50% de la población con DM 1 con más de 10 años de evolución de su enfermedad. En el estudio de Nelson²⁹ se estima que la neuropatía diabética se presenta en la mitad de todos los niños con diabetes con más de 5 años de duración de la enfermedad y cerca del 25% en los diabéticos de reciente diagnóstico. Olsen y cols²³ reportan que solo 0,5% de pacientes jóvenes con evaluaciones neurológicas alteradas al inicio, desarrollarán neuropatía diabética permanente en un periodo de 5 años. En el estudio del Reino Unido³⁰ no hubo

neuropatía diabética en los pacientes menores de 20 años. El riesgo relativo de neuropatía entre los diabéticos es siete veces superior al de la población general³¹.

En nuestro trabajo no se hizo evaluación de los casos de neuropatía autonómica. El factor modificable de mayor importancia para prevenir la neuropatía, es la hiperglucemia, que debe normalizarse lo antes posible²⁸. Para detectar la neuropatía se incluyen el interrogatorio anual sobre historia de dolor, parestesias, estudio de la sensación vibratoria (diapasón), valoración de los reflejos rotulianos y prueba de sensibilidad con monofilamento¹⁴; la evolución posterior de dichos hallazgos es variable y, aparte de la optimización del control glucémico, solo en determinadas ocasiones está aprobado el uso de Gabapentina para el dolor neuropático severo en niños y adolescentes mayores de 12 años. Con respecto a la utilización de antidepresivos como la Amitriptilina su uso no está aprobado en niños^{28,32}.

Con base a nuestros resultados se concluye que en este grupo de pacientes con diabetes tipo 1 hubo una frecuencia de complicaciones crónicas (52,6%) similar a la reportada en la literatura, altamente asociada a una mayor edad y duración de la enfermedad. Se observó un alto porcentaje de pacientes en mal control metabólico, por lo que se deben implementar estrategias para mejorar esta situación, así como protocolos de estudio para el descarte de complicaciones crónicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Chong J, Craig M, Cameron F, Clarke C, Rodda C, Donath S, Werther G. Marked increase in type 1 diabetes mellitus incidente en children aged 0-14 yr in Victoria, Australia, de 1999 a 2002. *Pediatr Diabetes* 2007;8:67-73.
2. Karvonen M, Sekikawa A, LaPorte R, Tuomilehto J, Tuomilehto E. Type 1 Diabetes: Global Epidemiology. National Public Health Institute, Helsinki, Finland. The Epidemiology of Diabetes mellitus. An International Perspective. Edited by Jean-Ekoud Paul Zimmet and Rhys Williams. 2001. John Wiley & Sons Ltd.
3. Franco L, Gouvea S. Epidemiology of Diabetes mellitus in Latin America. Universidade de São Paulo, Brasil. Edited by Jean-Maric, Paul Zimmet and Rhys Williams. 2001. John Wiley & Sons Ltd.

4. Donaghue K, Chiarelli F, Totta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatr Diabetes* 2009;10 (Suppl.12):195-203.
5. Herrera Pombo. Historia natural de la diabetes mellitus En: Tratado SED de Diabetes Mellitus. Sociedad Española de Diabetes. Editorial Médica Panamericana, España. 2007: 1-5.
6. Powers A. Diabetes mellitus. En Harrison Endocrinología. Larry J. McGraw-Hill. Interamericana de España, S.A.U: 2007: 307-310.
7. DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177-188.
8. Nordwall M, Arnqvist H, Bojestig M, Ludvigsson J. Good glycolic control remains crucial in prevention of late diabetic complications- the Linköping Diabetes Complications Study. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 166-176.
9. Laron Z, Phillip M, Kalter-Leibovici O. Diabetes mellitus (III) complicaciones en La infancia y la adolescencia. En: Argente A, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Segunda Edición. Ediciones Doyma. Barcelona. 2000: 1267-1288.
10. Glastras S, Mohsin F, Donaghue K. Complications of Diabetes Mellitus in Childhood. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:1735-1753.
11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care*; 2012; 35 (1) 40.
12. López M, Landaeta M. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas: Fundacredesa; 1991.
13. Chlillarón J, Goday A, Flores-Le-Roux J, Benaiges D, Carrera M, Puig J, Cano-Pérez J, Pedro-Botet J. Estimated Glucosa Disposal Rate in Assessment of the Metabolic Syndrome and Microvascular Complications in Patients with Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 10 (9): 3530-3534.
14. Oyarzábal M. Mesa Redonda Complicaciones crónicas de la diabetes tipo 1. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. X Jornada de Diabetes del Niño y del Adolescente de la SEEP. Zaragoza. 2005: 49-60.
15. Valensi P, Giroux C, Seeboth B, Raymond J. Diabetic Peripheral Neuropathy: Effects of age, duration of diabetes, glicemics control, and vascular factors. *J Diabetes Complications* 1997; 11: 27-34.
16. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chang AK, Hing SJ, Cutler LR, Howard NJ, Silink M. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003; 26:1224-1229.
17. Majaliwa E, Munubhi E, Ramaiya K, Mpembeni R, Sayiwa A, Mohn A Chiarelli F. Survey on acute and chronic complications in children and adolescents with type 1 diabetes at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Diabetes Care* 2007; 30 (9) 2187-2192.
18. Paris CA, Imperatore G, Klingensmith G, Petitti D, Rodriguez B, Anderson AM, Schwartz ID, Standiford DA, Pihoker C. Predictors of Insulin Regimens and Impact on Outcomes in Youth with Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr.* 2009; 155:183-9.
19. Molina Font J, Fernandez Garcia J. Complicaciones de la diabetes mellitus. En: Pombo, M. Tratado de Endocrinología Pediátrica: Cuarta Edición.: McGraw-Hill. Interamericana de España, S.A.U: 2009:770-780.
20. Hamilton J, Brown M, Salver R, Daneman D. Early onset of severe diabetes mellitus-related microvascular complications. *J Pediatr* 2004; 144: 281-283.
21. Olsen B, Sjoliet A, Hougaard P, Johannesen J, Borch-Johnsen K, Marinelli K, Thorsteinsson B, Pramings S, Mortensen H, and the Danish Study Group of Diabetes in Childhood. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with Type 1 diabetes. Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 295-300.
22. Cho Y, Craig M, Hing S, Gallego P, Poon M, Chang a Donaghue K. Mycrovascular complications assessment in adolescents with 2-to 5- yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatr Diabetes* 2011;12; 682-689.
23. Olsen B, Johannesent A, Sjoliet A, Borch-Johnsent K, Hougaards P, Thorsteinsson B, Pramings S, Marinelli K, Mortensen H, and the Danish Study Group of Diabetes in Childhood. Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with Type 1 diabetes mellitus. *British*

- Diabetic Association. *Diabetic Med.* 1999;16:79-85.
24. Svensson M, Eriksson J, Dahlquist G. Early Glycemic Control, Age at Onset, and Development of Microvascular Complications in Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 4: 955-962.
 25. Klein R, Klein BE y cols. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 (9):1217-1228.
 26. DCCT/EDIC. Trial Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group Prolonged Effect of Intensive Therapy on the Risk of Retinopathy Complications in Patients With Type 1 Diabetes mellitus 10 Years After the Diabetes Control and Complications Arch Ophthalmol. 2008;126(12):1707-1715.
 27. DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
 28. Rubio O, Argente J, Diabetes mellitus en niños y adolescentes: Complicaciones crónicas y enfermedades asociadas. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66 (3):282-289.
 29. Nelson D, Mah J, Adams C, Hui S, Crawford S, Darwish H, Stephure D Pacaud D. Comparison of conventional and non-invasive techniques for the early identification of diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*; 2006; 7:305-310.
 30. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom Hospital Clinic Population. *Diabetes* 1989;38:1456-61.
 31. Cabezas-Cerrato J. Neuropatía Diabética. En: Tratado SED de Diabetes Mellitus. Sociedad Española de Diabetes. Editorial Médica Panamericana, España. 2007: 603-607.
 32. Vidal M. A, Martínez-Fernández E, Martínez-Vázquez de Castro J, Torres L. M. Neuropatía diabética. Eficacia de la amitriptilina y de la gabapentina *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2004;11: 490-504.

EFECTO DE LA COMBINACIÓN FIJA DE VILDAGLIPTINA/METFORMINA O SITAGLIPTINA/METFORMINA SOBRE LA LIPEMIA POSTPRANDIAL EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.

María Alejandra Vergel Yaruro¹, Alba Salas Paredes², Lenys Buela², Lenin Valeri¹, Gabriela Arata-Bellabarba³, Elsy M. Velázquez-Maldonado¹

¹ Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Hospital Universitario de Los Andes, ²Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Dpto. Bioanálisis Clínico, ³ Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción. Dpto de Fisiopatología, Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(3): 162-169

RESUMEN

Objetivo: evaluar el efecto de la combinación fija de vildagliptina o sitagliptina con metformina sobre la lipemia postprandial (PP) en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) previamente tratados solo con metformina.

Métodos: cincuenta y siete pacientes con DM2 tratados con metformina y dieta, con valores de HbA1c entre 6,5-8,5% participaron en estudio aleatorizado, doble ciego de 8 semanas. Los participantes recibieron una carga oral de grasa antes y después de 8 semanas de la administración aleatorizada de combinación fija vildagliptina/metformina (grupo 1; n=29) o sitagliptina/metformina (grupo 2; n = 28). Muestras de sangre se tomaron basalmente y a intervalos de 2 horas durante 8 horas después de la ingestión de la carga grasa.

Resultados: la respuesta PP integrada de triglicéridos (AUC-TG) disminuyó en el 76% de los pacientes del grupo 1 y en el 64% del grupo 2. El perfil lipídico en ayunas no mostró cambios significativos post tratamiento. La glucosa en ayunas y 2h PP y la HbA1c disminuyeron significativamente en ambos grupos (p<0,01) acompañado de una disminución del IMC y la presión arterial (p<0,01). No se observaron efectos adversos.

Conclusiones: además de mejorar el control glucémico, el tratamiento con combinación fija de vildagliptina/metformina o sitagliptina/metformina tiene un efecto beneficioso similar sobre la lipemia PP, lo cual es importante para mejorar el riesgo cardiometabólico de los pacientes con DM2.

Palabras clave: lipemia postprandial, vildagliptina, sitagliptina, DM2.

ABSTRACT

Objective: to assess the effect of fixed combination of vildagliptin/metformin and sitagliptina/ metformin on postprandial lipemia (PP) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2).

Methods: fifty-seven patients with DM2 previously treated with metformin and diet and HbA1c between 6,5-8,5% participated in a 8 weeks randomized, double blind study. An oral fat load was performed at baseline and 8 weeks after treatment with fixed combination of vildagliptin/metformin (grupo 1; n=29) or sitagliptin/metformin (group 2; n=28) twice a day. Blood samples were taken at baseline and at 2 hours interval during 8 hours after oral fat load.

Results: integrated postprandial triglyceride response (AUC-TG) decreased in 76% of patients of group 1 and 64% of group 2. Fasting lipoprotein profile did not show significant changes post treatment. Both fasting and 2h postprandial glucose and HbA1c showed a significant decrease in both groups, in association with a decrease of body mass index and blood pressure (p<0,001). No adverse effects were observed.

Conclusions: besides improving glucose control, fixed combination of vildagliptin/metformin or sitagliptina/metformin treatment has a beneficial effect postprandial lipemia which is important to improve the cardiometabolic risk of type 2 patients.

Key words: postprandial lipemia, vildagliptin, sitagliptin, DM2.

Artículo recibido en: Agosto 2012. Aceptado para publicación en: Agosto 2012.

Dirigir correspondencia a: Dra. Elsy M. Velázquez-Maldonado, email: elsyvm@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está asociada con un aumento de la morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV), con un riesgo 2-4 veces más alto para desarrollar enfermedad coronaria¹ y de 3-8 veces para mortalidad por esta causa². Este riesgo aumentado se ha relacionado a la coexistencia de resistencia a la insulina, hipertensión arterial, obesidad, hiperglucemia y dislipidemia³.

Estudios epidemiológicos han sugerido que la hipertrigliceridemia, tanto en ayunas como en estado postprandial es un factor de riesgo importante para el desarrollo de ECV tanto en diabéticos como no diabéticos, sin embargo, la concentración postprandial de triglicéridos (TG) se ha considerado como un mejor predictor de eventos cardiovasculares que la concentración en ayunas⁴⁻⁷.

El tratamiento de la DM2 tradicionalmente se ha enfocado sobre el control glucémico dirigido a reducir las complicaciones microvasculares, sin embargo, el objetivo terapéutico también debe incluir la reducción del riesgo de complicaciones macrovasculares, como la enfermedad coronaria, infarto del miocardio y enfermedad cerebro vascular, las cuales son causas importantes de muerte en pacientes con DM2. El tratamiento farmacológico actual incluye una variedad de medicamentos que actúan a través de diversos mecanismos de acción, sin embargo, la eficacia a largo plazo es limitada dada la naturaleza progresiva de la enfermedad. Los agentes farmacológicos aprobados más recientemente incluyen los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4, (DPP4, enzima involucrada en la degradación del GLP-1) los cuales ejercen sus efectos a través de potenciar la señalización del receptor de incretina. La sitagliptina y la vildagliptina, inhibidores selectivos de la DPP4, mejoran el control glucémico por aumentar las concentraciones de GLP-1 y la función del islote pancreático en respuesta a la glucosa oral y en los pacientes con DM2 aumentan la secreción de insulina y suprimen la secreción del glucagón⁸⁻¹⁰. Además del efecto sobre el control glucémico, se ha demostrado que el GLP-1 reduce la absorción de TG a nivel intestinal y la producción de apoproteínas¹¹; el GIP aumenta el aclaramiento de los quilomicrones¹² y reduce la concentración de TG posterior a una carga

grasa¹³. El efecto de los inhibidores de la DPP4 sobre el metabolismo de las lipoproteínas ha sido evaluado recientemente. Matikainen y cols. demostraron que el tratamiento con vildagliptina a pesar de no inducir cambios significativos en los lípidos en ayunas, mejora la respuesta postprandial de TG y el metabolismo de las partículas de lipoproteínas ricas en TG y apo B-48 posterior a la carga de grasa¹⁴; resultados similares han sido observados recientemente con sitagliptina¹⁵ y alogliptina sola o en combinación con pioglitazona¹⁶.

La metformina, biguanida usada ampliamente en el tratamiento de la DM2, también reduce los TG tanto en ayunas como en el estado postprandial¹⁷⁻²⁰. Poco se conoce sobre el efecto del tratamiento con combinación fija de vildagliptina o sitagliptina sobre la lipemia postprandial en diabéticos. El propósito del presente estudio es evaluar el efecto de estas combinaciones fijas de tratamiento sobre la concentración postprandial de TG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los participantes fueron reclutados de la consulta externa de Endocrinología del Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. Cincuenta y siete pacientes de ambos sexos en edad comprendida entre 29 y 69 años y con DM2 menor de 10 años de duración y con valores de HbA1c entre 6,5-8,5% bajo tratamiento con dieta y metformina (1500mg/d) en los últimos 3 meses previos al estudio. Los pacientes se comprometieron para no modificar su dieta y ejercicio durante el curso del estudio. Se excluyeron los pacientes con descompensación metabólica (HbA1c > 8,5% o glucosa en ayunas > 250mg/dL), tratamiento con otros hipoglucemiantes orales o insulina, diabetes mellitus tipo 1, dislipidemia severa previa o bajo medicación hipolipemiente en los 3 meses previos al estudio, evidencia clínica y paraclínica de ECV, renal o neoplasias malignas, hepatopatías crónicas, enfermedades sistémicas o endocrinopatías conocidas afectar el metabolismo lipídico e historia de abuso de alcohol o drogas. La muestra inicial fue de 67 pacientes, de los cuales se retiran 7 participantes: 3 por intolerancia gástrica, 2 por incumplimiento del protocolo, uno por diagnóstico de bronquitis y un paciente que falleció por infarto del miocardio. El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética local de acuerdo a los principios de la

Declaración de Helsinki. Todos los participantes fueron informados de las características del estudio y dieron su consentimiento escrito antes de iniciar el mismo.

Cincuenta y siete sujetos que cumplieron los criterios de elegibilidad fueron instruidos para suspender el tratamiento previo con metformina y mantener su dieta y ejercicio habitual; en forma aleatoria y a doble ciego se inició tratamiento con combinación fija de vildagliptina/metformina (Grupo 1; 50/850mg, Galvus-Met, Novartis, de Venezuela) ó sitagliptina/metformina (Grupo 2; 50/850 mg, Janumet, Merck Sharp & Dohme, Venezuela), una tableta antes del desayuno y de la cena, durante 8 semanas. La adherencia al tratamiento fue de 98%, evaluada cada 2 semanas hasta el final de estudio a través del conteo de tabletas residuales. La evaluación clínica integral y se registraron el índice de masa corporal (IMC; Kg/m²), circunferencia abdominal (CA) y presión arterial por método auscultatorio con manómetro de mercurio y en posición sentada después de 5 minutos de reposo.

Después de un ayuno de 12 horas, se tomaron muestras de sangre venosa de la vena ante cubital los 0, 2, 4, 6 y 8 horas posterior a la ingestión de una sobrecarga oral de grasa de 1363 calorías: 16% proteínas, 66% grasa, 18% carbohidratos y colesterol: 239mg. La ración de alimento fue ingerida dentro de un intervalo de 20 minutos y su contenido incluyó: 190 g de queso blanco, 100 g de crema de leche, 80 g de pan blanco y 240 ml de leche completa líquida. Las muestras se colectaron en tubos con EDTA.

En el plasma fresco se cuantificó la concentración de colesterol total (CT), TG y colesterol de la lipoproteína de alta densidad (cHDL) por método colorimétrico directo en espectrofotómetro automatizado (Biosystems, USA). La concentración plasmática de glucosa y péptido C fue medida en ayunas y 2 horas después de la ingestión de la carga oral de grasa. La glucosa plasmática se cuantificó por método enzimático y el péptido C por quimioluminiscencia (Immulite 1000, USA). Este protocolo se realizó en condiciones basales y después de 8 semanas del tratamiento.

Los datos se presentan como medias \pm error estándar de la media (EEM). La respuesta lipémica postprandial integrada se calculó como el área bajo la curva según el método

trapezoidal. De acuerdo a la variación del AUC-TG posterior al tratamiento se consideraron 2 tipos de respuesta: positiva: descenso de $>15\%$; negativa: $< 15\%$ respecto al valor basal. La diferencia entre los promedios de los distintos tiempos de la prueba y entre los grupos se calculó por el análisis de varianza ANOVA y el DSL como análisis post-hoc para evaluar la diferencia entre los grupos. La interrelación entre las variables se evaluó por el análisis de correlación lineal de Pearson. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado para significancia estadística. Los datos se procesaron con el programa estadístico SPSS versión 15.0.

RESULTADOS

Como se muestra en la **tabla I**, los dos grupos de estudio fueron similares en todas las variables con excepción de la edad que fue significativamente más alta en el grupo tratado con sitagliptina/metformina ($p < 0,05$).

Posterior al tratamiento, independientemente de la combinación utilizada, se observó un descenso significativo en la concentración plasmática de glucosa en ayunas y 2 horas postprandial; la glucosa en ayunas disminuyó 18mg/dL y 21mg/dL post tratamiento con vildagliptina/metformina y sitagliptina/metformina respectivamente; la glucosa postprandial se redujo en 29mg/dL y 28mg/dL respectivamente. La HbA1c disminuyó significativamente en ambos grupos de tratamiento, sin embargo, el delta de HbA1c fue de $0,84 \pm 0,26$ para el grupo 1 y de $0,74 \pm 0,21$ para el grupo 2, sin diferencias significativas entre los grupos. La concentración plasmática de péptido C aumentó significativamente tanto en ayunas como a las 2 horas postprandial, sin diferencias entre los grupos.

En la población total, el delta de HbA1c se relacionó significativamente con los valores post tratamiento del péptido C en ayunas y 2h PP ($r=0,82$, $p < 0,001$; $r=0,38$, $p < 0,05$ respectivamente). Tanto el IMC como la CA disminuyeron significativamente en ambos grupos, sin diferencias entre ellos. La presión arterial sistólica disminuyó en el 72,4% del grupo tratado con vilgagliptina/metformina (-7mmHg) y en el 57,1% del grupo tratado con sitagliptina/metformina (-3mmHg). La presión arterial diastólica disminuyó en el 72,4% del grupo tratado con vilgagliptina/metformina (-7mmHg) y en el 60,71% del grupo tratado

Tabla I. Efectos del tratamiento de 8 semanas con combinación fija de vildagliptina/metformina (50/850 mg, B.I.D.) y sitagliptina/metformina (50/850 mg, B.I.D) sobre variables demográficas y metabólicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Media \pm EEM).

	Vildagliptina/Metformina		Sitagliptina/Metformina	
	(n= 29)		(n= 28)	
	Media \pm EEM		Media \pm EEM	
	Antes	Después	Antes	Después
Edad (años)	49,90 \pm 1,68		55,43 \pm 1,60**	
IMC (Kg/m²)	30,31 \pm 0,86	29,95 \pm 0,81*	31,40 \pm 1,22	30,91 \pm 1,24*
CA (cm)	99,80 \pm 2,26	98,61 \pm 2,24*	100,63 \pm 2,95	98,61 \pm 2,88*
Glucosa Ayunas (mg/dL)	125 \pm 7,84	107,14 \pm 3,96**	126,64 \pm 7,99	105,64 \pm 3,70*
Péptido C Ayunas (ng/mL)	1,94 \pm 0,30	4,24 \pm 0,54*	2,06 \pm 0,31	5,39 \pm 0,84*
Glucosa 2-h (mg/dL)	160 \pm 12,5	131 \pm 6,3***	159,3 \pm 13,6	131,3 \pm 8,1*
Péptido C 2-h (ng/mL)	4,31 \pm 0,57	6,4 \pm 0,44 ***	5,54 \pm 0,81	7,00 \pm 0,68 ***
TG (mg/dL)	168,5 \pm 16,3	165,2 \pm 12,8	156,4 \pm 13,5	155,9 \pm 11,9
CT (mg/dL)	195,3 \pm 5,3	181,6 \pm 3,9	194,1 \pm 8,1	181,4 \pm 6,5
cHDL (mg/dL)	41,2 \pm 1,6	39,4 \pm 1,9	42,1 \pm 1,9	40,2 \pm 1,7
HbA1c (%)	6,86 \pm 0,31	6,02 \pm 0,14***	6,67 \pm 0,29	5,92 \pm 0,18***
AUC-TG (mg/dL/h)	2206 \pm 197	2013 \pm 160	1924 \pm 56	1723 \pm 137**

CA: circunferencia abdominal, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, TG: triglicéridos, CT: colesterol total, cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad, AUC-TG: área bajo la curva triglicéridos.

*p< 0,001; ** p< 0,05; *** p < 0,01 antes vs después vildagliptina/metformina vs .sitagliptina/metformina

con sitagliptina/metformina (-3mmHg); no se observó diferencias significativas entre los grupos. El análisis global de ambos grupos mostró que la presión arterial sistólica disminuyó en el 65% de los pacientes y la diastólica en el 67%. El perfil lipídico en ayunas no mostró cambios significativos en ninguno de los grupos de tratamiento. La concentración de TG aumentó significativamente posterior a la carga oral de grasa y no mostró cambios significativos en los grupos estudiados; sin embargo, el AUC-TG disminuyó significativamente en el grupo tratado con sitagliptina/metformina (**Tabla I**).

La evaluación de la respuesta individual en cada grupo de tratamiento demostró que la respuesta postprandial expresada como AUC-TG disminuyó significativamente en el 76% del grupo tratado con vildagliptina/metformina y en el 64% de los tratados con sitagliptina/metformina. En los pacientes con esta respuesta positiva se demostró que tanto la concentración plasmática de TG como el AUC-TG en

respuesta a la carga oral de grasa disminuyeron significativamente en ambos grupos, sin variaciones significativas entre los mismos (Fig. 1 y 2). La disminución de la respuesta

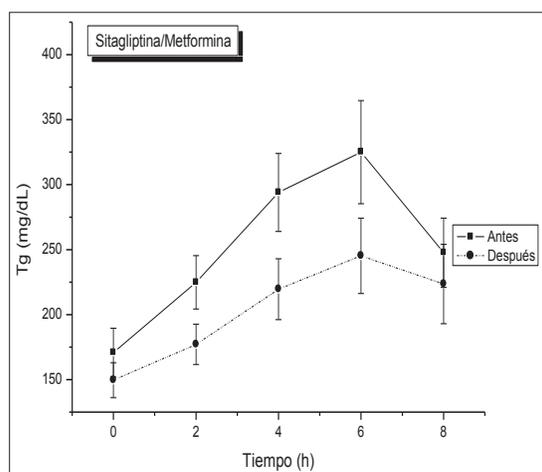


Fig. 1.- Concentración plasmática de triglicéridos (Media \pm EEM) durante la prueba de sobrecarga oral de grasa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con respuesta positiva al tratamiento con Sitagliptina/Metformina (50/850mg BID).

de TG a la carga de grasa no se relacionó con el cambio metabólico de la glucosa y HbA1c.

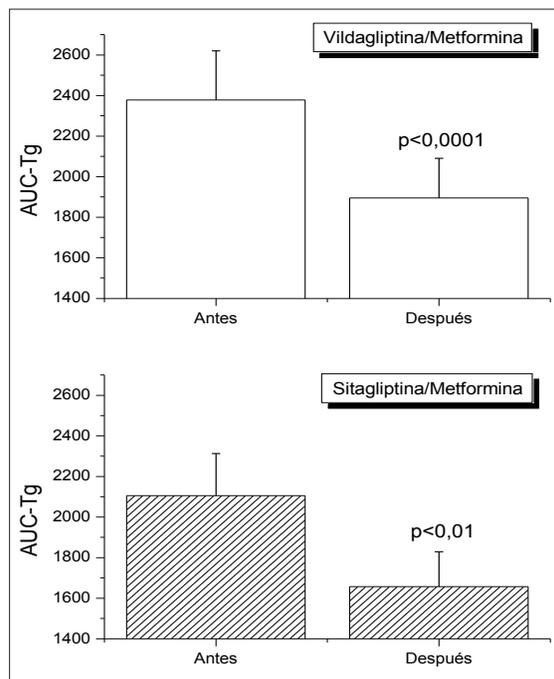


Fig. 2.- AUC-Tg durante la prueba de sobrecarga oral de grasa (Media \pm E) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con respuesta positiva al tratamiento con Vildagliptina/Metformina (50/850mg BID) o Sitagliptina/Metformina (50/850mg BID).

DISCUSIÓN

Estudios previos han demostrado que el tratamiento con vildagliptina¹⁴ sitagliptina¹⁵ y alogliptina¹⁶ como monoterapia mejoran el metabolismo postprandial de las lipoproteínas en pacientes con DM2. En este estudio longitudinal, prospectivo y doble ciego, el tratamiento con combinación fija vildagliptina/metformina (50/850mg) o sitagliptina/metformina (50/850mg) demostró que la combinación sitagliptina/metformina durante 8 semanas resultó en una disminución significativa del AUC-TG sobre la respuesta lipémica PP.

Estudios previos con monoterapia con vildagliptina¹⁴, sitagliptina¹⁵ y alogliptina¹⁶ han demostrado un descenso del AUC-TG y quilomicrones, asociado con un aumento en la concentración de GLP-1, supresión de la secreción inapropiada de glucagón y disminución tanto de la concentración de la glucosa en ayunas y postprandial, como de la Hb glucosilada. En el estudio de 6 semanas con sitagliptina (100mg/d), Tremblay y cols¹⁵ también demostraron un descenso en la respuesta postprandial en las lipoproteínas ricas

en TG tanto de origen hepático, sin cambios significativos en los lípidos en ayunas²⁴. En nuestro estudio, al igual que lo observado con vildagliptina y sitagliptina, no se observaron cambios significativos en la concentración plasmática de TG y cHDL en ayunas, lo cual si fue observado posterior al tratamiento con alogliptina.¹⁶

Es importante señalar que el análisis de cada grupo de estudio mostró que el AUC-TG disminuyó en el 79,3% de los pacientes tratados con vildagliptina/metformina y en el 63,3% de los tratados con sitagliptina/metformina, lo que sugiere que ambas combinaciones terapéuticas reducen la respuesta postprandial de TG, con variaciones individuales de cada paciente. Estudio reciente de Eliasson y cols. demostró que la administración de alogliptina sola o combinada con pioglitazona produjo reducciones significativas similares en la respuesta lipémica PP total, con una mejoría en la concentración de TG en ayunas¹⁶.

Este cambio favorable en ayunas fue también observado por Rosenstock y cols. posterior al tratamiento combinado de sitagliptina y pioglitazona durante 24 semanas²¹. En nuestro estudio de 8 semanas de tratamiento con combinación fija sitagliptina/metformina, a pesar de que la concentración de TG en ayunas no se modificó, el AUC-TG disminuyó significativamente, no sabemos si la metformina tiene un efecto más beneficioso sobre la lipemia postprandial que la pioglitazona.

Por otra parte, es interesante señalar que cuando ambos grupos de tratamiento fueron analizados en conjunto, se observó que el 70% de los pacientes, independientemente del tratamiento, mostraron una reducción significativa del AUC-TG, lo cual fue observado en el 76% de los pacientes tratados con vildagliptina y en el 64% de los tratados con sitagliptina. Estas variaciones en la respuesta también han sido observadas en relación al control glucémico; un estudio previo reportó que solo un 45,4% de los pacientes tratados con sitagliptina logran el objetivo terapéutico de Hb glucosilada²¹.

Es difícil determinar cuál sería la posible razón por lo cual existen estos tipos de respuesta en relación a la lipemia postprandial. Este efecto beneficioso de las gliptinas sobre la lipemia PP fortalece su rol en el tratamiento del paciente con DM2 ya que bajo condiciones de resistencia

a la insulina el estado de hiperlipemia postprandial es exagerado y prolongado y contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica^{22,23}.

Además de los efectos metabólicos sobre la glucosa y metabolismo lipídico, las incretinas tienen efectos sobre la presión arterial, los cuales han sido catalogados como neutrales o beneficiosos^{24,25}. La sitagliptina ha sido asociada con descensos mínimos en la presión arterial en sujetos no diabéticos hipertensos²⁵.

En nuestro estudio ambos tratamientos mejoraron la presión arterial hasta un 70% de los pacientes. Respecto al control metabólico de la DM2, en nuestro estudio, independientemente del grupo de tratamiento, la concentración plasmática de glucosa en ayunas y postprandial así como la HbA1c disminuyeron significativamente²⁶. El descenso porcentual de HbA1c posterior al tratamiento con inhibidores de DPP4 varía entre 0,5 - 1%^{21, 26,27-30}; en nuestro trabajo el descenso obtenido está dentro del rango observado en estudios previos (0,84% vs 0,74% para vildagliptina y sitagliptina respectivamente). Ha sido previamente descrito que los inhibidores de DPP4 además de disminuir la glucosa postprandial, también pueden disminuir los valores de glucosa en ayunas, en un grado incluso más alto que otros agentes utilizados para mejorar el estado glucémico postprandial, lo cual fue observado en este estudio con variaciones de 18 y 21 mg/dL en ayunas y 29 y 28 mg/dL a las 2h postprandial respectivamente.

El estudio de D'Alessio y cols, demostró que el tratamiento con vildagliptina, mejora significativamente la sensibilidad y la respuesta de la insulina a la glucosa, y la secreción máxima de la célula β estimulada por la arginina.²⁶ En el estudio de Tremblay y cols.¹⁵, tanto la glucosa en ayunas como la HbA1c disminuyeron significativamente, lo cual se relacionó con un aumento en la sensibilidad a la insulina y respuesta de la célula β , a través del cambio significativo en el HOMA_{IR} como índice de resistencia a la insulina. En nuestro estudio, el delta de HbA1c se relacionó significativamente con la concentración de péptido C tanto en ayunas como a las 2h en la población total,

lo que indica que el mejor control metabólico conlleva a una mejoría funcional de la célula β . Respecto al efecto del tratamiento con combinación fija vildagliptina/metformina o sitagliptina/metformina sobre las variables antropométricas, ambos tratamientos indujeron una disminución significativa en el IMC y PA. Este efecto es importante porque nuestros pacientes fueron instruidos para no modificar su dieta y/o actividad física previa. Se ha demostrado que los agonistas del GLP-1 favorecen la pérdida de peso por disminuir el consumo de alimento al aumentar la saciedad y además, disminuir el vaciamiento gástrico^{31, 32}. El efecto de los inhibidores de la DPP4 sobre el peso y/o composición corporal ha sido demostrado ser neutral²⁷, aunque en el estudio de Nauck y cols. se demuestra que el tratamiento con sitagliptina reduce significativamente tanto el peso corporal como el PA, lo cual sugiere que al menos, parte del efecto reductor de peso podría atribuirse a una reducción de la grasa visceral²⁸.

En conclusión, este estudio muestra que el tratamiento con combinación fija de vildagliptina o sitagliptina con metformina en pacientes con DM2 induce una disminución de la respuesta postprandial de TG en un 70% de los pacientes, acompañada de un mejor control de la glucosa y apoya el concepto que las incretinas no solo mejoran el metabolismo glucídico sino también, el estado lipémico postprandial.

El tratamiento con gliptinas debe ser considerado como una buena opción terapéutica para pacientes DM2, particularmente aquellos tratados con metformina y diagnóstico reciente de esta enfermedad.

AGRADECIMIENTO

Este estudio recibió soporte financiero y administrativo por parte del Proyecto ADG M-10, CDCHT, Universidad de Los Andes, Mérida,

Conflicto de intereses

Durante la realización de este artículo, ninguno de los autores tuvo vinculación con alguna actividad que pudiera generar conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
2. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
3. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Micht W, Smith SC Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-1146.
4. Boquist S, Ruotolo G, Tang R, Björkegren J, Bond MG, de Faire U, Karpe F, Hamsten A. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation* 1999;100:723-728.
5. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N, Warnet JM, Rosselin GE. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-304.
6. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309-316.
7. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299-308.
8. Panina G. The DPP-4 inhibitor vildagliptin: robust glycaemic control in type 2 diabetes and beyond. *Diabetes ObesMetab* 2007; 9(Suppl1): 32-39.
9. Herman GA, Bergman A, Stevens C, Kotey P, Yi B, Zhao P, Dietrich B, Golor G, Schrodter A, Keymeulen B, Lasseter KC, Kipnes MS, Snyder K, Hilliard D, Tanen M, Cilissen C, De Smet M, de Lepeleire I, Van Dyck K, Wang AQ, Zeng W, Davies MJ, Tanaka W, Holst JJ, Deacon CF, Gottesdiener KM, Wagner JA. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J ClinEndocrinolMetab* 2006; 91: 4612-4619.
10. Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, Bergman A, Yi B, De Smet M, Snyder K, Hilliard D, Tanen M, Tanaka W, Wang AQ, Zeng W, Musson D, Winchell G, Davies MJ, Ramael S, Gottesdiener KM, Wagner JA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo controlled studies with single oral doses. *ClinPharmacolTher* 2005; 78:675-688.
11. Qin X, Shen H, Liu M, Yang Q, Zheng S, Sabo M, D'Alessio DA, Tso P. GLP-1 reduces intestinal lymph flow, triglyceride absorption, and apolipoprotein production in rats. *Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol* 2005;288:G943-G949.
12. Wasada T, McCorkle K, Harris V, Kawai K, Howard B, Unger RH. Effect of gastric inhibitory polypeptide on plasma levels of chylomicron triglycerides in dogs. *J Clin Invest* 1981;68:1106-1107.
13. Ebert R, Nauck M, Creutzfeldt W. Effect of exogenous or endogenous gastric inhibitory polypeptide (GIP) on plasma triglyceride responses in rats. *HormMetab Res* 1991;23:517-521.
14. Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, Foley JE, Taskinen MR. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:2049-2057.
15. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *ObesMetab* 2011;13: 366-373.
16. Eliasson B, Möller-Goede D, Eeg-Olofsson K, Wilson C, Cederholm J, Diamant M, Taskinen MR, Smith U. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia* 2012;55:915-925.
17. Jeppesen J, Zhou MY, Chen YD, Reaven GM. Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1093-1099.
18. Weintraub MS, Charach G, Grosskopf I. Effects of fibric acid derivatives and metformin on postprandial lipemia. *Atherosclerosis* 1998; 141(Suppl 1): S71-75.

19. Emral R, Köseoğlulari O, Tonyukuk V, Uysal AR, Kamel N, Corapçioğlu D. The effect of shortterm glycemic regulation with gliclazide and metformin on postprandial lipemia. *ExpClinEndocrinol Diabetes* 2005; 113: 80-84.
20. James AP, Watts GF, Mamo JC. The effect of metformin and rosiglitazone on postprandial lipid metabolism in obese insulinresistant subjects. *Diabetes ObesMetab* 2005; 7: 381-389.
21. Rosenstock J, Brazg R, AndrywkPJ, Lu K, Stein P; for the Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group study. *ClinTher*2006;28:1556-1568.
22. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 229-236.
23. Mero N, Malmström R, Steiner G, Taskinen MR, Syväne M. Postprandial metabolism of apolipoprotein B-48- and B-100-containing particles in type 2 diabetes mellitus: relations to angiographically verified severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 150: 167-177.
24. Mudaliar S, Henry RR. Incretin therapies: Effects beyond glycemic control. *Am J Med* 2009; 122: S23-36.
25. Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC, Davies MJ, Gottesdiener km, Wagner JA, Herman GA. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. *JClinPharmacol* 2008; 48: 592-598.
26. D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, Prigeon RL, Martin JM, Tharp WG, Saylan ML, He Y, Dunning BE, Foley JE, Pratley RE. Treatment with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. *J ClinEndocrinolMetab* 2009; 94: 81-88.
27. Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with Type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *DiabetObesMetab* 2005; 7: 692-698.
28. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind non-inferiority trial. *Diabetes ObesMetab* 2007; 9: 194-205.
29. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptinmonotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res ClinPract* 2007; 76: 132-138.
30. Aschner P, Kipnes MS, LuncefordJK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2632-2637.
31. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, Guan X, Holcombe JH, MacConell L. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2943-2952.
32. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, Schmiegel WH. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997; 273:E981-988.

PREÁMBULO

Como se anunció en el primer número del Volumen 10 del 2012, el Comité Editor de la Revista continúa con la publicación de una serie de artículos especiales, fundamentalmente protocolos de diagnóstico y tratamiento de diferentes patologías, aplicados en las unidades de endocrinología de los principales centros de salud del estado venezolano. El objetivo es lograr que todos los especialistas puedan conocerlos, contrastarlos, discutirlos, plantear posibles controversias para obtener un resultado final que sea una propuesta nacional y cuyo fin primordial es el de mejorar la práctica clínica y la utilización de los recursos sanitarios. En este número se incluyen 2 artículos de esta serie.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN ADULTOS Y ESTADO HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

María A. Vergel, Jueida Azkoul, Marisol Meza, Alba Salas, Elsy Velázquez M, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida-Venezuela (ENDO-MER).

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(3): 170-175

RESUMEN

Las principales complicaciones agudas de la diabetes tipo 2 son la cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH); estas entidades son causadas por la deficiencia absoluta o relativa de insulina, que se acompaña de depleción de la volemia con o sin anomalías del equilibrio ácido base. Entre los factores precipitantes se describen: diagnóstico reciente de diabetes mellitus e incumplimiento del tratamiento, enfermedades cardiovasculares, transgresiones alimentarias, infecciones, estrés emocional y drogas. Ambos desórdenes se asocian con complicaciones potencialmente letales, si no se diagnostican y se tratan de forma oportuna. Las diferencias y similitudes de estas dos complicaciones se describirán en el siguiente artículo, basado en revisión bibliográfica y pautas clínicas de la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA). Se incluyen criterios diagnósticos, tratamiento, seguimiento, criterios de resolución y complicaciones.

Palabras clave: cetoacidosis diabética, estado hiperglucémico hiperosmolar.

ABSTRACT

The main acute complications in type 2 diabetes mellitus (DM2) are the diabetic ketoacidosis (CAD) and hyperosmolar hyperglycemic status (EHH). These conditions are due to an absolute or relative insulin deficiency leading to volemia depletion with or without acid-basic equilibrium abnormalities. The main triggering factors include the onset of diabetes, oral or insulin treatment withdrawal, cardiovascular diseases, food transgressions, infections, emotional stress and drugs. The early diagnosis and treatment may prevent lethal complications. This review is focused on published literature and clinical guidelines from the Endocrinology Unit of the Autonomous Institute University Hospital of the Andes, Mérida, Venezuela. It includes the diagnosis, treatment, resolution and complications criteria.

Key words: adults diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemic status

Artículo recibido en: Julio 2012. **Aceptado para publicación en:** Agosto 2012.

Dirigir correspondencia a: Elsy M. Velázquez-Maldonado, email: elsyvm@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH) son las principales complicaciones metabólicas agudas de la diabetes, causadas por la deficiencia absoluta o relativa de insulina. El diagnóstico y tratamiento precoz evita el desarrollo de complicaciones que amenacen la vida del paciente¹⁻⁴. La base terapéutica implica la identificación de la causa precipitante, la corrección de la hiperglucemia y de los trastornos hidroelectrolíticos, lo cual, debe ser dirigido por un equipo médico multidisciplinario, particularmente durante las primeras horas de tratamiento^{1,3-5}. En vista de lo señalado, se presentan las pautas clínicas de la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes para el diagnóstico y manejo de los pacientes con CAD y EHH. Para tal fin, se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos relacionados, considerándose ensayos clínicos, revisiones de expertos y metanálisis.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA.

Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.

La CAD es un síndrome caracterizado por hiperglucemia, cetosis y acidosis², lo cual es consecuencia de la deficiencia absoluta o relativa de insulina asociada a un exceso de hormonas

contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento)^{2,3,6,7}. Entre los factores precipitantes se destacan los siguientes: diagnóstico reciente de diabetes mellitus, omisión de la insulina, transgresiones alimentarias, infecciones, embarazo, trauma, estrés emocional, ingesta excesiva de alcohol, infarto agudo del miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Cushing, hipertiroidismo, drogas y raramente, feocromocitoma⁶.

La incidencia anual de CAD varía entre 4,6 y 8 episodios por cada 1000 pacientes diabéticos y la mortalidad oscila entre 1 y 5%^{2,3,7,8}.

Cuando la hiperglucemia excede la capacidad tubular de reabsorción de glucosa se produce glucosuria, diuresis osmótica y pérdida de solutos (sodio, cloro y potasio). Paralelamente, la deficiencia de insulina y las concentraciones elevadas de glucagón, favorecen la lipólisis y con ello, el incremento de ácidos grasos libres circulantes, los cuales son sustratos para la síntesis de cuerpos cetónicos; éstos se comportan como ácidos débiles que al acumularse conducen a la acidosis metabólica⁷. Por otra parte, los ácidos grasos agravan la resistencia periférica a la acción de la insulina y con ello la hiperglucemia. Así, el desbalance hormonal conduce a diuresis osmótica, deshidratación y acidosis metabólica.

Tabla I. Valores de Laboratorio en CAD

Glucosa (mg/dl)	250 – 600
Sodio (mEq/L)	125 – 135
Potasio (mEq/L)	Normal – alto
Fósforo	Disminuido
Anión Gap [Na – (Cl + Hco3)]	Aumentado > 30
Creatinina	Ligeramente aumentada
Urea	Ligeramente aumentada
Hematología	Hematocrito elevado, Leucocitosis <25.000 /mm ³ , VSG elevada
Amilasas	Elevadas
Uroanálisis	Cetonuria – glucosuria – sedimento indicativo de infección

Debe realizarse electrocardiograma y Rx de Toráx.

Adaptado de las referencias ^{7, 11-13}.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Las manifestaciones clínicas derivadas de la deshidratación incluyen: sequedad de piel y mucosas, taquicardia, extremidades frías, llenado capilar lento, debilidad muscular, hipotensión arterial y oliguria. La taquipnea o respiración de Kussmaul se presenta cuando el pH sanguíneo desciende a un valor entre 7,1-7,2⁹. El exceso de cuerpos cetónicos circulantes, se asocia con dolor abdominal, náuseas, vómitos y aliento cetónico. Tanto la deshidratación como la cetosis causan alteraciones del estado de conciencia que evolucionan progresivamente desde un estado de somnolencia hasta el estupor y finalmente coma^{1,10}. En la **tabla I** se muestran los valores de laboratorio en la CAD^{7, 11-13}.

En la **tabla II** se resumen los criterios de severidad para CAD. Dependiendo de los parámetros bioquímicos, la CAD puede ser clasificada de acuerdo a su severidad en leve, moderada o severa^{2,7,12}.

Tabla II. Clasificación de la CAD de acuerdo a la severidad

	Leve	Moderada	Severa
Glucemia (mg/dl)	>250	>250	>250
pH arterial	7,25-7,30	7,00-7,24	<7,00
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15-18	10-15	<10

Adaptado de las referencias ^{2,7,12}.

La presencia de cuerpos cetónicos en plasma y orina, así como una osmolaridad plasmática <320 mosm/L (fórmula: $[2(\text{Na}) + [\text{glucemia}/18]]$), permiten establecer la diferencia entre CAD y EHH ya que en este último caso no existe cetonemia ni cetonuria y la osmolaridad plasmática es >320 mosm/L^{2,7}.

Un parámetro que puede ser evaluado en estos pacientes es el anión Gap, el cual refleja la concentración de productos ácidos no medibles en plasma, pero cuya inclusión no es indispensable como criterio diagnóstico en la CAD. Sin embargo, es de gran utilidad en pacientes adultos con deshidratación y acidosis para descartar otras causas como: ingestión de metanol, acidosis urémica, acidosis láctica, cetosis por malnutrición, cetoacidosis alcohólica, toxicidad por paraldehído, hierro,

isoniazida, etanol, etilenglicol y salicilatos².

TRATAMIENTO

I. HIDRATACIÓN: Debe realizarse en dos etapas: corrección de volemia y mantenimiento. En la CAD el déficit de agua se estima en 6 L aproximadamente. La corrección debe realizarse con una primera expansión utilizando solución salina (SS 0,9%)¹⁴, a razón de 1000-1500 cc vía intravenosa en la primera hora; una vez evaluados los signos vitales y el estado de hidratación del paciente, si el caso lo amerita, se administra una segunda expansión con 500 cc de solución salina en la segunda hora, si no, se iniciará la hidratación de mantenimiento; ésta dependerá del estado de hidratación, concentración de electrolitos séricos y diuresis; lo ideal es reponer la mitad del déficit de agua estimado en un periodo de 12 a 24 horas^{1,4,5}. Una vez que la glucemia ha disminuido a concentraciones ≤ 250 mg/dL debe cambiarse la SS 0,9% por solución 0,45% con dextrosa, lo cual garantiza un aporte adecuado de glucosa para su consumo periférico y evita el desarrollo de hipoglucemia que comprometa la vida del paciente, mientras se logra inhibir la lipólisis y la cetogénesis con la administración continuada de insulina⁷.

II. POTASIO: El objetivo terapéutico es mantener su concentración plasmática entre 3,5 – 5,0 mEq/L. Se recomienda su administración junto con la infusión de insulina a razón de 20 mEq/L, y se ajustará de acuerdo a sus concentraciones séricas: si es < 3,5 mEq/L, se deben administrar 40 mEq por cada litro de solución y si el valor se encuentra entre 3,5 y 5,0 mEq/L se deben administrar 20-30 mEq por litro de solución³. La cantidad total de potasio a administrar en un día, no debe exceder los 200 mEq¹⁵. La suplementación de potasio está contraindicada si hay oliguria (diuresis < 40 ml/h), concentración sérica de potasio >5 mEq/L y signos al ECG de hiperkalemia (ondas T estrechas y picudas), los cuales reflejan concentraciones séricas >6,5 mEq/L; valores superiores a 7,5 mEq/L cursan con acortamiento del intervalo QT, ensanchamiento del QRS, acortamiento del intervalo PR y reducción en la amplitud de la onda P¹⁵⁻¹⁸.

III. INSULINA: La insulino terapia debe incluir un bolo endovenoso y una infusión continua de insulina, ambos calculados a razón de 0,1 U/kg peso de insulina cristalina^{3,19}. La infusión se

prepara con 250 cc de SS 0,9% con adición de 50 unidades de insulina cristalina y se administra a una velocidad de 0,1 U/kg/h. La glucemia debería disminuir un 10%/hora¹; si no hay el descenso esperado, se debe duplicar el goteo, y si el descenso es ≥ 70 mg/hora, el goteo se debe disminuir a la mitad^{1,8}. Si hay hipotensión o hipokalemia ($K^+ < 3,3$ mEq/L) debe diferirse el uso de insulina hasta que se haya corregido este desorden. La resolución de la acidosis toma más tiempo que la normalización de la glucemia, se debe mantener insulina para inhibir lipólisis y cetogénesis, administrando glucosa para evitar hipoglucemia y hasta alcanzar los criterios de resolución de CAD^{3,4,7,10}.

IV. BICARBONATO: Se debe administrar cuando el pH arterial sea $\leq 6,9$ una vez corregida la deshidratación^{2,3,5,7,19}. Se recomienda utilizar una infusión de 1 a 2 mEq/kg durante 1 hora o hasta que el pH sea $\geq 7,0$ ^{1,5}. La dosis a administrar en 24 horas se calcula a través de la siguiente fórmula: $(HCO_3^- \text{ ideal} - HCO_3^- \text{ real}) \times 0,3 \times Kg^{11}$, de lo cual será administrado sólo un 1/3 de la dosis.

SEGUIMIENTO Y CRITERIOS DE RESOLUCIÓN:

La evaluación clínica debe incluir la cuantificación de glucemia, pH arterial, electrolitos, urea y creatinina cada dos horas. Con el objeto de evitar punciones arteriales repetidas para la evaluación del pH, se recomienda su medición en sangre venosa; la adición de 0,03 al valor del pH venoso puede indicar un valor equivalente al pH arterial⁴.

La tolerancia oral se debe probar cuando el paciente se encuentre hidratado, con pH $> 7,3$, bicarbonato > 18 mEq y glucemia < 250 mg/dL⁵, que son los criterios de resolución de la CAD; si hay buena tolerancia oral, se cumplirá la dosis de insulina subcutánea; la infusión de insulina se debe mantener por dos horas después del inicio de la tolerancia oral. La dosis de insulina subcutánea para pacientes debutantes se calcula a 0,5 U/kg/día, distribuidas en tres dosis preprandiales de insulina cristalina y una dosis nocturna de insulina NPH o análogos de acción ultra lenta (insulina glargina o detemir). Después de 24 horas se puede iniciar el esquema combinado de insulina de acción rápida e intermedia en 2 dosis/día, fraccionado en 2/3 de la dosis antes del desayuno y 1/3 antes de

la cena o dosis múltiples de ser necesario. Los análogos de insulina de acción rápida (Aspart, Lispro y Glulisina) también pueden usarse para el inicio del esquema combinado. En pacientes diabéticos conocidos con insulino terapia previa, el cálculo de la dosis se hará tomando como referencia el esquema utilizado previo a la hospitalización.

ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO (EHH)

El EHH se caracteriza por hiperosmolaridad plasmática, la cual es consecuencia de la deshidratación grave secundaria a la diuresis osmótica inducida por el aumento sostenido de las cifras de glucemia, usualmente ≥ 600 mg/dl³.

La incidencia anual de EHH es de 1/1000 pacientes diabéticos y la mortalidad es de 5-20%^{3,7,8}. Al igual que en la CAD, el EHH se caracteriza por un aumento de las hormonas contrarreguladoras, pero con mayor grado de deshidratación que en la CAD y una hiperosmolaridad marcada.

Estos pacientes característicamente tienen concentraciones bajas de insulina aunque suficientes para inhibir la lipólisis y la cetogénesis, pero insuficientes para reducir la gluconeogénesis o permitir la captación periférica de glucosa¹⁵.

El EHH ocurre principalmente en pacientes con DM2, la cual es no conocida en un 30-40% de los pacientes. Los factores precipitantes son las infecciones, enfermedades cardiovasculares (infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca, embolismo pulmonar), fármacos (glucocorticoides, tiazidas, β bloqueantes), pacientes que dependen del cuidado de otras personas para la ingesta de agua, incumplimiento del tratamiento hipoglucemiante o un inadecuado monitoreo de la glucemia. Los síntomas y signos son propios de la hiperosmolaridad y la deshidratación marcada (poliuria con posterior oliguria, polidipsia, pérdida de peso, sequedad de mucosas, hipotensión arterial, confusión, letargia, entre otras manifestaciones). El compromiso del estado de consciencia se correlaciona con el grado de hiperosmolaridad (afasia, déficit motor y sensitivo, convulsiones y coma)^{1,8}. En la tabla III se detallan los criterios diagnósticos del EHH.

Tabla III. Criterios diagnósticos de EHH.

Glucemia (mg/dL)	>600
pH arterial	>7,30
Bicarbonato sérico (mEq/L)	>15
Osmolaridad plasmática efectiva (mOsm/L)	>320

Adaptado de las referencias ^{2,5,7,12}.

TRATAMIENTO

I. HIDRATACIÓN: Se iniciará con SS 0,9%, 1000-1500 cc vía intravenosa en la primera hora. Según las condiciones hemodinámicas del paciente, se indicará hidratación de mantenimiento con 500 cc SS 0,9% en la segunda hora⁵. Si las concentraciones de sodio son ≥ 145 mEq/L posterior a la expansión, se considerará el uso de soluciones hipotónicas (solución 0,45% sin dextrosa)⁷. El resto de los fluidos; dependerá del déficit de agua libre y es aproximadamente de 9 a 10 litro en estos paciente, y debe ser restituido en un periodo de 24 a 48 horas, a una tasa de infusión de 200 a 300 cc hora^{1,4,5,13}.

II. POTASIO: El objetivo terapéutico es mantener su concentración plasmática entre 3,5-5 mEq/L. Se recomienda su administración junto con la infusión de insulina a razón de 20 mEq/L, y se ajusta de acuerdo a las concentraciones séricas. Si la concentración es $< 3,5$ mEq/L, se debe administrar 40 mEq por cada litro de solución. Si el valor se encuentra entre 3,5 y 5 mEq/L se debe administrar 20-30 mEq^{1,3}.

III. INSULINA: La insulino terapia debe incluir un bolo intravenoso seguido de una infusión continua de insulina, ambos calculados a razón de 0,1 U/kg de peso de insulina cristalina^{3,19}. La infusión se prepara con 250 cc de SS 0,9% a la cual se le adicionan 50 unidades de insulina cristalina y se administra a razón de 0,1 U/kg/h. La glucemia debería disminuir un 10 %/hora¹; la velocidad de infusión se debe duplicar si no hay el descenso esperado o disminuir a la mitad si el descenso es ≥ 70 mg/hora^{1,8}. Una vez que la glucemia ha disminuido a concentraciones ≤ 250 mg/dl debe cambiarse la SS 0,9% de mantenimiento por solución 0,45% con dextrosa, para evitar episodios de hipoglucemia que comprometa la vida del paciente⁷.

SEGUIMIENTO Y CRITERIOS DE RESOLUCIÓN:

La evaluación clínica de los pacientes debe incluir la cuantificación de glucemia, electrolitos al menos cada dos horas. El objetivo terapéutico para la resolución del EHH es corregir la deshidratación y con ello obtener una osmolaridad plasmática efectiva < 320 mOsm/L, glucemia < 250 mg/dL y un adecuado nivel cognitivo¹, posterior a lo cual puede iniciarse la tolerancia oral⁵.

COMPLICACIONES

La mortalidad en estos pacientes suele ser del 21-24% de los casos. Entre las complicaciones más frecuentes se describen la hipoglucemia e hipokalemia, las cuales pueden evitarse mediante la observación estrecha y la reposición oportuna. En el 1% de los casos puede presentarse edema cerebral, paro lo cual se consideran como factores de riesgo la reposición excesiva de líquidos, el uso de soluciones hipotónicas y la disminución rápida de la glucemia. Entre otras complicaciones se encuentran la acidosis hiperclorémica y la trombosis venosa^{5,7,19}.

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

Yajaira Zerpa, Mariela Paoli-Valeri, Yajaira Briceño, Andrés Bermúdez, Lilia Uzcátegui, Mayela Guillén, Roald Gómez-Pérez, Marly Vielma, Jenny Rivera, Isabel Benítez, Miguel Sánchez, Marcos Lima, Yorgi Rincón, Víctor Gil, Magda Luna, José Zerpa, Miguel Aguirre, Yanire Mejía, Julio Pacheco, Yorly Guerrero, Yubriangel Reyes, Sonia Araujo, Gabriela Arata-Bellabarba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kitabchi AE, Razavi L. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA) and Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS) 2009 En: <http://www.endotext.org/diabetes/diabetes24/diabetesframe24.htm> 28/01/2012.
2. Charfen MA, Fernández-Frackelton M. Diabetic ketoacidosis. Emerg Med Clin N Am 2005; 23: 609–28.
3. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Statement American Diabetes Association. Diabetes

- Care 2009; 32: 1335-43.
4. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 725–51.
 5. Asociación Latinoamericana de Diabetes. ALAD. Guía de Diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Complicaciones agudas severas de la DM2. 2007; 39-42.
 6. McGill JB. Diabetes mellitus type 1. *The Washington Manual, Endocrinology*. 2d ed. 2009: 238-49.
 7. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2. Venezuela 2003: 75 – 86.
 8. Nugent BW. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23: 629–48.
 9. Kandel G, Aberman A. Selected developments in the understanding of diabetic ketoacidosis. *Can Med Assoc J*. 1983; 128: 392–397.
 10. Estopiñán V, Martínez JA. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la cetoacidosis diabética en el paciente adulto. *Endocrinol Nutr* 2006; 53 (Supl 2):14-6.
 11. Einsenbarth G, Polonsky K, Buse J. Diabetes mellitus tipo 1. En: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P. Williams Tratado de Endocrinología. Elsevier Saunders. Barcelona. España. 11ª edición. 2009. Capítulo 31. 1421-1425.
 12. Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 2007;83:79–86.
 13. Powers AC. Diabetes mellitus. En: Larry J, eds. *Harrison's Endocrinology*. Chapter 17. New York: Mc Graw-Hill; 2006: 283 – 331.
 14. Dhatriya KK. Diabetic ketoacidosis. *BMJ* 2007;334:1284-5.
 15. Campistol JM. Capítulo 223: Alteraciones del metabolismo del potasio. En: Farreras P, Rozman C, 15 eds. *Medicina interna*. Madrid:Elsevier; 2006: 1847-1852.
 16. Montagne B, Quellet J. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hiperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:324-330.
 17. Palmer B. Acid-Base and electrolyte teaching case. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hiperkalemia. *Am J Kidney Dis* 2010;56:387-393.
 18. Ziakas A, Basagiannis C, Stiliadis I. Pseudoinfarction pattern in a patient with hiperkalemia, diabetic ketoacidosis and normal coronary vessels: a case report. *J Med Case Reports* 2010, 4:115.
 19. Chaithongdi N, Subauste JS, Koch CA, Geraci SA. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies. *Hormones*. 2011;10:250-260.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DEL PIE DIABÉTICO.

Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Yorgi Rincón, Víctor Gil, Julio Pacheco, Isabel Benítez, Miguel Sánchez, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología Mérida-Venezuela (ENDO-MER).

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(3): 176-187

RESUMEN

Las úlceras del pie en los pacientes diabéticos constituyen un gran problema de salud pública que genera un alto costo para el paciente, sus familiares y los sistemas de salud. Son la principal causa de amputación no traumática de las extremidades inferiores. El pie diabético es considerado un síndrome clínico de origen multifactorial que incluye factores neuropáticos, angiopáticos e infecciosos que producen daño tisular y determinan el pronóstico de la extremidad. En la evaluación del pie diabético resulta clave el reconocimiento de la úlcera, presencia de infección, así como el estado vascular de la extremidad, de allí la importancia del uso de clasificaciones que estandaricen las diversas definiciones, permitan evaluar el curso clínico y los resultados de distintas terapias. El tratamiento del pie diabético debe enfocarse principalmente en los mecanismos patogénicos desencadenantes, ameritando atención multidisciplinaria para lograr el mejor pronóstico para el paciente. El objetivo principal es la implementación de terapia antibiótica que debe ir acompañado de debridamiento quirúrgico, así como, terapia coadyuvante ante la presencia de isquemia y dolor neuropático. En el presente artículo, basados en niveles de evidencia científica y en la práctica clínica de la Unidad de Endocrinología del IAHULA, se presenta el protocolo para el manejo del pie diabético que incluye sistemas de clasificación, evaluación clínica, paraclínica y tratamiento médico y quirúrgico.

Palabras claves: pie diabético, úlcera, neuropatía, infección.

ABSTRACT

Foot ulcers in diabetic patients are a major public health problem that generates a high cost to the patient, family and health systems. They are the main cause of non-traumatic amputation of lower limbs. The diabetic foot is considered a clinical syndrome of multifactorial origin, including neuropathic, angiopathic and infectious factors, producing tissue damage and determining the prognosis of the limb. In diabetic foot assessment, it is critical to identify the ulcer, the presence of infection and the vascular status of the limb. For that reason, it is important to use standard classifications with accepted definitions to evaluate the clinical course and the results of different therapies. The diabetic foot treatment should focus primarily on the triggering pathogenic mechanisms, requiring care multidisciplinary to achieve the best outcome for the patient. The main therapies are the initiation of antibiotics along with surgical debridement, and adjuvant therapy for the ischemia and neuropathic pain. In this paper, based on levels of scientific evidence and clinical practice in the Unit of Endocrinology, IAHULA, we present the protocol for the management of the diabetic foot, including classification systems, clinical, paraclinical evaluation and medical and surgical treatment.

Key words: diabetic foot, ulcer, neuropathy, infection.

INTRODUCCIÓN

Las úlceras y amputaciones de las extremidades constituyen un gran problema de salud pública que genera un alto costo para el paciente, sus familiares y los sistemas de salud pública, por tanto, una comprensión adecuada de la etiopatogenia de la ulceración del pie es

fundamental para lograr la reducción de la incidencia, morbilidad y mortalidad de esta patología⁽¹⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define pie diabético como la infección, ulceración y destrucción de tejidos profundos de la extremidad inferior, asociados con

Artículo recibido en: Julio 2012. Aceptado para publicación en: Agosto 2012.

Dirigir correspondencia a: Dra. Yorgi Rincón. E-mail: yorgi2000@hotmail.com

alteraciones neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica⁽²⁾. Actualmente es considerado como un síndrome clínico y una complicación crónica grave de la diabetes mellitus (DM), de etiología multifactorial, que incluye la presencia de neuropatía sensitivo-motora, angiopatía, edema y afectación de la inmunidad, que originan infección, ulceración y gangrena de las extremidades inferiores ameritando hospitalización prolongada y, en algunas ocasiones, amputaciones que incapacitan parcial o definitivamente al paciente⁽³⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La úlcera del pie constituye una de las complicaciones más frecuentes de los individuos con diagnóstico de DM apareciendo en un 15% de los pacientes diabéticos, quienes tienen 15 a 40 veces más riesgo de amputación en comparación con los no diabéticos, y los hombres, al menos 50% más que las mujeres. La incidencia anual total es de 2-3% y de 7% en los pacientes con neuropatía⁽⁴⁾. Después de una amputación en la extremidad inferior, la incidencia de una nueva úlcera y/o amputación contralateral a los 2-5 años es del 50% y la sobrevida luego de una cirugía radical será del 50% y 40% a los 3 y 5 años, respectivamente⁽⁵⁾.

CLASIFICACIÓN

Diversas son las causas que permiten el desarrollo del pie diabético así como también su forma de presentación y evolución clínica, por tanto, es importante contar con un sistema de clasificación de las lesiones del pie diabético que estandarice las diversas definiciones, permita evaluar el curso clínico y los resultados de distintos tratamientos⁽⁶⁾.

Con este propósito, se han creado distintas clasificaciones mundialmente aceptadas, dentro de las cuales se incluye la de Wagner, Texas, PEDIS, San Elián entre otras; desde el punto de vista práctico en la Unidad de Pie Diabético del Servicio de Endocrinología del IAHULA se utilizan las clasificaciones de Wagner y San Elián.

La clasificación de Wagner (**tabla I**), se basa en la profundidad, presencia de osteomielitis o gangrena y la extensión de la necrosis tisular, sin embargo, esta clasificación no toma en cuenta dos parámetros de importancia crítica como la isquemia y la infección^(7,8).

Tabla I. Clasificación de Wagner

Grado 0	Ausencia de úlcera. Pie en riesgo (deformidad, hiperqueratosis)
Grado 1	Úlcera superficial
Grado 2	Úlcera profunda que incluye tendón y cápsula articular
Grado 3	Úlcera profunda con abscesos, osteomielitis o sepsis articular
Grado 4	Gangrena localizada (antepié o talón)
Grado 5	Gangrena extensa

Adaptado de referencia⁷.

Más recientemente se crea la clasificación de San Elián (**tabla II**) que más que una clasificación y puntaje, es un sistema diagnóstico-terapéutico que permite evaluar la evolución de las úlceras y el impacto del tratamiento de acuerdo a la gravedad de la herida⁽¹¹⁾. Se toman en cuenta 10 factores que contribuyen a la gravedad y progreso de curación de la herida del pie diabético.

FISIOPATOLOGÍA

Aunque las lesiones del pie diabético pueden ser diferentes, la vía fisiopatológica para la aparición de la úlcera y sus complicaciones es muy similar y está determinada por diversas condiciones. Esquemáticamente existen factores predisponentes que incluyen la neuropatía, macro y microangiopatía y artropatía; factores precipitantes que incluyen los traumas mecánicos y la higiene local y por último, factores agravantes como la infección que ocasiona mayor extensión del daño tisular y determina el pronóstico de la extremidad⁽¹²⁾.

La neuropatía está presente en más del 90% de las úlceras y juega el rol primordial en el desarrollo y progresión del pie diabético. La forma más común de neuropatía es la polineuropatía metabólica, una condición caracterizada por disfunción sensitivo-motora y autonómica de localización distal, simétrica, crónica y de inicio insidioso⁽⁴⁾. La neuropatía sensitiva se comporta como el desencadenante de las lesiones debido a la pérdida de sensibilidad a estímulos químicos, térmicos o mecánicos; la neuropatía motora produce debilidad muscular con atrofia de los músculos interóseos y del tibial anterior, ocasionando deformidad de los dedos (dedos en garra o en martillo), hiperqueratosis y callosidades en la región plantar con mayor frecuencia en los puntos de apoyo (cabeza de metatarsianos). Por último, la neuropatía autonómica condiciona una piel fina, seca, atrófica, con fisuras, que facilita el

Tabla II. Clasificación topográfica y grados de gravedad del pie diabético San Elián

Factores Anatómicos Topográficos	Localización o zona de la herida inicial	1. Falángica o digital con o sin extensión al resto del pie. 2. Metatarsal con o sin extensión al resto del pie. 3. Tarsal en talón y medio pie, con o sin extensión a todo el pie.
	Aspecto Topográfico	1. Dorsal o plantar 2. Lateral 3. Más de 2 aspectos
	Nº de zonas afectadas	1. Una 2. Dos 3. Todo el pie (heridas múltiples)
Factores agravantes	Izquemia (índice Tobillo/Brazo)	0. No isquemia: 0.91 – 1.21 1. Leve: 0.7 – 0.9 2. Moderada: 0.51 – 0.69 3. Grave o crítica: < 0.5
	Infección	0. No infección 1. Leve: Eritema < 2cm, induración, calor, dolor y secreción purulenta. 2. Moderada: Eritema > 2cm. Afectación de músculo, tendón, hueso o articulación. 3. Grave: Respuesta inflamatoria sistémica
	Edema	0. No edema 1. Perilesional 2. Sólo el pie y/o la extremidad afectada 3. Bilateral secundario a enfermedad sistémica
	Neuropatía	0. No neuropatía 1. Disminución de la sensibilidad protectora o vibratoria. 2. Ausencia de la sensibilidad protectora o vibratoria. 3. Neuro-osteoartropatía diabética (Artropatía de Charcot).
Factores de afección tisular de la herida	Profundidad	1. Superficial (Sólo piel) 2. Úlcera profunda (Toda la dermis) 3. Todas las capas (Incluye hueso y articulación)
	Área en cm ²	1. Pequeña < 10cm ² 2. Mediana de 10 – 40cm ² 3. Grande > de 40cm ²
	Fases de cicatrización	1. Epitelización 2. Granulación 3. Inflamación

Grado	Gravedad	Puntaje inicial	Pronóstico
I	Leve	< 10	Probable curación exitosa de la herida
II	Moderada	11- 20	Riesgo de pérdida del pie; la respuesta dependerá de la terapia utilizada y de la respuesta biológica del paciente
III	Severa	21 – 30	Condición con riesgo de pérdida de la extremidad y la vida, independientemente de la terapéutica empleada y la respuesta del paciente

Adaptado de referencia ¹¹.

ingreso de gérmenes y con ello el desarrollo de la infección^(13,14).

La macroangiopatía diabética en conjunto con la polineuropatía diabética, hace que la evolución de las lesiones sea más tórpida y de difícil manejo. Aparece de forma precoz, con distribución multisegmentaria, bilateral y distal. Existe controversia sobre la importancia de la microangiopatía en la fisiopatología del pie diabético, sin embargo, esta produce alteración en la regulación del flujo sanguíneo, aumento del flujo microvascular y de la presión capilar, disfunción endotelial, esclerosis microvascular, hialinosis arteriolar, alteración en las respuestas vasculares, disminución de la tensión transcutánea de oxígeno y, por lo tanto, isquemia, con aparición de úlceras y defectos en la cicatrización y curación de la misma⁽³⁾.

La osteoartropatía neuropática (Pie de Charcot) es una condición progresiva caracterizada por luxación articular, fracturas patológicas y destrucción severa de la arquitectura del pie. Esta condición resulta en una deformidad debilitante y más aún en amputación. El diagnóstico inicial es a menudo clínico, se basa en la presencia de edema unilateral profundo, aumento de la temperatura, eritema, efusión articular y resorción ósea en un pie con pérdida de la sensibilidad y piel intacta⁽¹⁵⁾.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La exploración del pie del paciente diabético debe ir dirigida a detectar aquellos signos y síntomas que a largo plazo puedan favorecer a la aparición de lesiones o úlceras y con ello aumentar las probabilidades de amputación.

La evaluación debe estar centrada en los siguientes aspectos^(2,3,16):

1.- Historia clínica general: Debe incluir datos referentes a la duración de la enfermedad, control glucémico, evaluación cardiovascular, renal y oftalmológica, estado nutricional, hábitos psico-biológicos, tratamiento farmacológico actual, cirugías y hospitalizaciones previas.

2.- Historia clínica del pie: Tipo de calzado utilizado, deformidades, presencia de hiperqueratosis, infecciones previas, síntomas neuropáticos (parestias, disestesias) así como, síntomas de claudicación o dolor en la

región gemelar durante la caminata o en reposo a través de la clasificación de Fontaine⁽¹⁷⁾.

3.- Historia clínica de las heridas: Localización, duración, evento desencadenante, recurrencia, infección, cuidado de las heridas, antecedente de cirugía o trauma previo, presencia de edema uni o bilateral, pie de Charcot previo o activo.

4.- Exploración física: Se recomienda una revisión sistemática y ordenada con el objetivo de identificar un pie en riesgo (Wagner 0), lo que permite realizar un abordaje diagnóstico terapéutico oportuno y eficaz⁽³⁾. Esta revisión debe realizarse en todo paciente diabético una vez al año y en caso de la presencia de factores de riesgo debe ser cada 1 a 6 meses⁽¹⁸⁾. Durante la exploración del pie es de importancia observar las características clínicas de las úlceras presentes que nos permita diferenciar la etiología isquémica o neuropática (tabla III)

Tabla III. Diagnóstico diferencial entre las úlceras neuropáticas y neuroisquémicas

Úlcera neuropática	Úlcera neuroisquémica
Indolora	Dolorosa
Pulsos normales	Pulsos ausentes
Aspecto en sacabocados	Márgenes irregulares
Localizada en la planta del pie	Habitualmente localizada en los dedos
Presencia de callosidades	Callosidades ausentes o infrecuentes
Pérdida de la sensibilidad, reflejos y sensibilidad vibratorio	Hallazgos sensoriales variables
Flujo sanguíneo aumentado (comunicaciones arteriovenosas)	Flujo sanguíneo disminuido
Venas dilatadas	Venas colapsadas
Pie seco, caliente	Pie frío
Aspecto rojizo	Aspecto pálido, cianótico
Deformidades óseas	No deformidades óseas

Adaptado de referencia¹⁹.

4.1.- **Evaluación Dermatológica y Osteomuscular:** Se debe estudiar la presencia de anhidrosis, hiperqueratosis, callosidades, deformidades, fisuras, lesiones interdigitales, eccemas y dermatitis, atrofia del tejido celular subcutáneo, ausencia de vello y turgencia de la piel. Así mismo, edema, onicopatías, presencia de hallux valgus, varus, dedos en garra o martillo, presencia de pie cavo, plano, prono y supino; atrofia de la musculatura interósea, ausencia del signo del abanico (imposibilidad de separar los dedos entre sí) y asimetría de la temperatura plantar^(3,16).

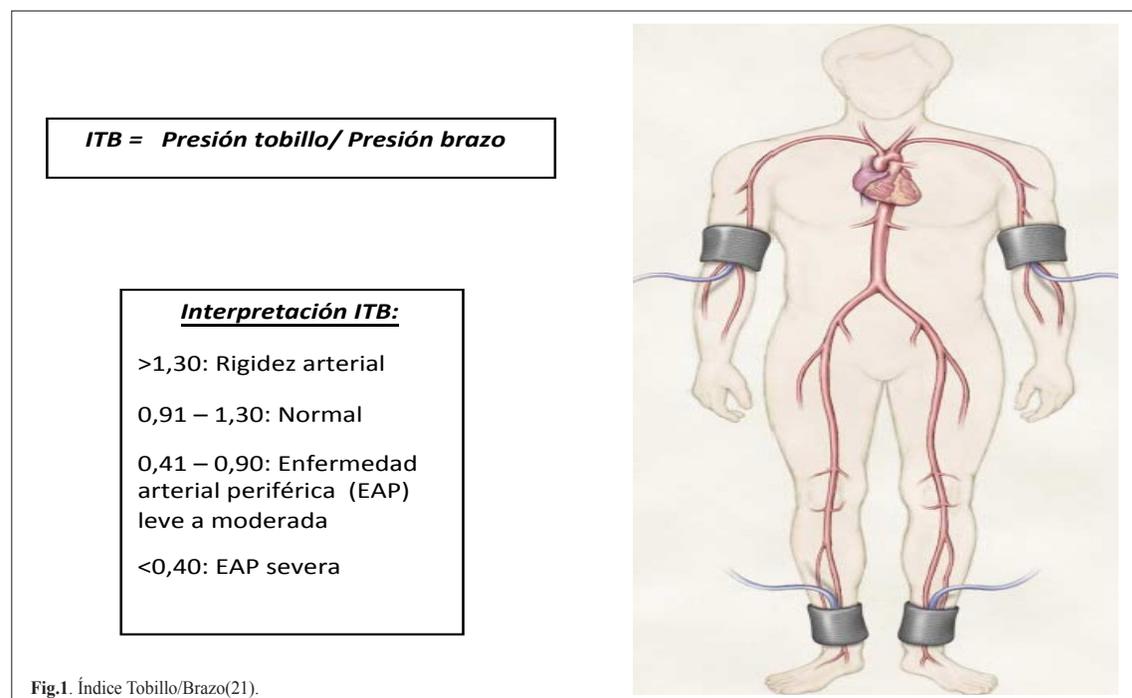
4.2.- **Exploración Neurológica:** Se debe evaluar la sensibilidad táctil superficial a través de la sensibilidad epicrítica, algésica y térmica; la sensibilidad profunda consciente evaluando sensibilidad vibratoria con el diapasón de 128Hz, sensibilidad barestésica con el monofilamento de Semmes-Weinstein (MSW) de 5,07 con 10 g de presión y artrocinética a través de los movimientos de flexión dorsal y plantar de los dedos; la exploración de la sensibilidad profunda inconsciente se realiza a través del tono muscular, reflejos rotulianos, aquileanos y alteraciones en la musculatura intrínseca del pie^(2,3,16).

El test del MSW debe realizarse con el paciente en decúbito supino, presionando el filamento hasta que se doble ligeramente y como mínimo debe aplicarse en la cara plantar del 1ro, 3ro y

5to dedo de cada pie, sobre la cabeza del 1ero, 3ro y 5to metatarsiano, en el talón y entre la base del 1er y 2do dedo en su cara dorsal.

4.3.- **Exploración Vascular:** El grupo arterial más afectado en la DM es el fémoro-poplíteo-tibial y por tanto el grupo muscular con más frecuencia claudicante es el gemelar. Se debe valorar presencia o ausencia palpatoria de los pulsos tibiales, poplíteos y femorales, soplos en la arteria femoral común y en la aorta abdominal, temperatura y coloración en la cara dorsal y plantar de los pies, cianosis, palidez e hiperemia. Esta evaluación se debe complementar con estudios arteriales invasivos y no invasivos para determinar la perfusión de la extremidad inferior, según sea el caso incluirá: Índice Tobillo/Brazo (ITB), Ultrasonido Dúplex Arterial, Angiografía con contraste de miembros inferiores, Angiotomografía y Angioresonancia⁽²⁰⁾.

El índice tobillo brazo deberá ser realizado con doppler en personas mayores de 50 años o de menor edad si presentan factores de riesgo, y si es normal deberá repetirse cada 5 años. Se calcula como una relación entre la presión sistólica máxima de la arteria tibial posterior o pedia y la presión sistólica máxima de la arteria braquial ipsilateral. Un índice tobillo/brazo cercano a 1 (>0,9) se considera normal y un valor < 0,50 indica enfermedad arterial⁽²¹⁾ (**Fig. 1**).



El ultrasonido dúplex arterial es de utilidad en el diagnóstico de enfermedad arterial periférica (EAP), establecer la localización anatómica y severidad de la enfermedad; también es útil para seleccionar pacientes candidatos de revascularización endovascular o quirúrgica. La angiografía con contraste es el método definitivo para la evaluación anatómica de la EAP cuando la revascularización ya está planificada, sin embargo, tiene como desventaja que se trata de un procedimiento invasivo asociado a riesgo de infección, sangrado, complicaciones por el acceso vascular como disección o hematomas, alergia o nefropatía por contraste. La angiotomografía y angiografía también son útiles para la evaluación de la anatomía vascular y la presencia de estenosis significativa, además proporcionan información sobre la presencia de aneurismas, atrapamiento poplíteo y enfermedad quística de la adventicia; constituyen, al igual que la angiografía por contraste, un estudio definitivo para la evaluación del paciente previo a la revascularización⁽²⁰⁾.

4.-Evaluación de la Infección: Toda úlcera se considera infectada ante la presencia de secreción purulenta o al menos la presencia de dos o más de las manifestaciones cardinales de inflamación (hiperemia, calor local, edema o tumefacción y dolor o reblandecimiento de los tejidos) y ocasionalmente manifestaciones sistémicas. Dependiendo de la profundidad de la lesión, esta puede ser: celulitis, erisipela, fascitis necrotizante, mionecrosis y abscesos, pudiendo extenderse a estructuras osteoarticulares: artritis y osteomielitis. Luego de la inspección clínica se recomienda realizar estudios radiográficos con la finalidad de descartar osteomielitis, presencia de gas y cuerpos extraños entre otras alteraciones. Sin embargo, la osteomielitis aguda puede no mostrar signos de alteración radiográfica por lo que se sugiere la utilización de otros métodos diagnósticos como la resonancia magnética o estudios gammagráficos^(2,3). Seguidamente se deben identificar los agentes microbiológicos responsables de la infección a través de la toma de muestra para cultivo; las muestras se deben sembrar en medios y condiciones que permitan el crecimiento de la mayor parte de patógenos causantes de infección, incluyendo los de crecimiento lento y los anaerobios. Se define infección con la presencia de 10^5 UFC por cm^2 de muestra obtenida⁽²²⁾. La muestra se toma de

la base de la úlcera previo arrastre mecánico con suero fisiológico; en úlceras con tejido necrótico y tejido de granulación la muestra debe ser tomada en el lugar donde exista tejido viable. No debe tomarse la muestra con torundas sino con hisopos por el riesgo de contaminación con múltiples microorganismos que no participan en la patogénesis de la infección. En caso de lesiones tipo abscesos se puede obtener la muestra a través de aspiración percutánea con aguja fina^(10,23). En caso de osteomielitis el método estándar para diagnóstico es la biopsia ósea pues establece el diagnóstico definitivo e identifica el agente etiológico⁽¹³⁾.

La evaluación del proceso infeccioso se complementa con la solicitud de marcadores séricos de inflamación los cuales son importantes en la identificación de factores contribuyentes o que exacerban el proceso infeccioso incluyendo las alteraciones metabólicas como son química sanguínea, conteo de leucocitos, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva ultrasensible (PCRus). Un valor de VSG $> 60\text{mm/hora}$ y un valor de PCRus $>$ de $3,2\text{ mg/L}$ tiene una sensibilidad y especificidad de aproximadamente 70-80% para diagnóstico de osteomielitis^(24,25).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL PIE DIABÉTICO

El desarrollo de un proceso infeccioso sobre un pie con compromiso tanto neuropático como arterial constituye un elemento fundamental para el desarrollo del pie diabético, por tanto, el control de cada factor de riesgo es un blanco terapéutico en el intento de prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad y su resultado final que es la amputación⁽²⁶⁾.

En línea general el tratamiento antibiótico por sí solo no es suficiente para la erradicación del proceso infeccioso, sino que debe ir acompañado de un debridamiento quirúrgico amplio y profundo del tejido desvitalizado⁽⁶⁾.

El primer aspecto a tomar en cuenta para elegir el antibiótico adecuado es conocer los aspectos microbiológicos o gérmenes más comúnmente aislados en úlceras de pacientes diabéticos, ya que la instauración inicial del tratamiento se hará de forma empírica hasta obtener los resultados de los cultivos de secreción⁽¹⁰⁾. Las infecciones superficiales como erisipela y celulitis son causadas por cocos gram positivos, en especial *Streptococo beta*

hemolítico del grupo A, B, C y G y *Stafilococcus aureus*. En úlceras moderadas a severa así como en osteomielitis predomina la infección polimicrobiana incluyendo gérmenes como bacterias gram positivas anaerobia, aerobias facultativas y bacilos gram negativos dentro de los que se incluyen *Stafilococcus coagulans* negativo, *Enterococcus sp.*, *enterobacteria* como *Echierichia coli*, *Corinebacteria sp.*, *Pseudomona aeruginosa*, *Bacteroides fráglis* y *Peptostreptococcus* e incluso hongos (*Candidas pp.*)^(4,27). Otros dos gérmenes con alta prevalencia en infecciones de úlceras diabéticas son *S. aureus meticolino resistente* y *enterococo* resistente a vancomicina, lo que en la actualidad agrega mayor complejidad al tratamiento de esta patología.

La mayoría de las infecciones leves son monomicrobianas siendo suficiente el uso de antibióticos con alta biodisponibilidad oral, dentro de los cuales se incluye: amoxicilina-ácido clavulánico, fluoroquinolonas (levofloxacina, moxifloxacina), clindamicina, trimetropin-sulfametoxazol y linezolid. La mayor parte de estas infecciones sólo requiere 1 ó 2 semanas de tratamiento, debiéndose evaluar al paciente cada 48 a 72 horas. Las úlceras moderadas y severas usualmente son polimicrobianas, requieren hospitalización y la administración de terapia antibiótica parenteral. En nuestro servicio se recomiendan las siguientes combinaciones en este orden:

- Fluoroquinolonas + Metronidazol
- Cefalosporinas de tercera generación + Metronidazol
- Piperacilina-Tazobactam o Carbapenémicos + Linezolid o Vancomicina
- Ertapenem + Linezolid o Vancomicina
- Tigeciclina + Fluoroquinolonas o Amikacina

Al elegir una terapia determinada, debe tomarse en cuenta la función renal del paciente y el potencial efecto nefrotóxico de estos fármacos. La duración del tratamiento en infecciones severas oscila entre 3 y 4 semanas y debe ir acompañado de un adecuado control metabólico^(10,16,28).

Otro aspecto a tener en cuenta es la presencia de osteomielitis pues ello interviene en la elección del tratamiento farmacológico y

quirúrgico, así como, la duración del mismo. Por tanto es importante tener en consideración aquellos factores que predisponen al desarrollo de osteomielitis como son: úlceras extensas, profundas y crónicas, asentamiento de la úlcera sobre prominencias óseas o exposición ósea en el sitio de la lesión⁽¹³⁾. La cirugía conservadora asociada a antibióticoterapia es una opción atractiva en el tratamiento de la osteomielitis debido a que reduce los cambios en la mecánica del pie y minimiza la duración de la terapia antibiótica⁽²⁹⁾. Se recomienda iniciar antibióticoterapia por vía parenteral al menos durante una semana y luego según la evolución clínica y los resultados del cultivo evaluar la posibilidad de uso de la vía oral y tratamiento mínimo por 6 semanas aunque en algunos casos se aconseja por un período de 3 a 6 meses. Deben emplearse antibióticos que tengan buena disponibilidad y penetración ósea como las quinolonas, rifampicina y clindamicina⁽¹³⁾.

Como parte del tratamiento farmacológico del pie diabético debe incluirse la terapia para la onicomiosis, pues más que un problema cosmético, constituye un factor de riesgo para complicaciones serias como la amputación de extremidades. Los imidazoles son los agentes más activos contra los microorganismos que causan la onicomiosis; el Fluconazol, a dosis de 150 – 300 mg una vez a la semana por 6 a 9 meses ha mostrado eficacia y seguridad. El Itraconazol presenta menos efectos adversos y con 200 mg al día por 3 meses se ha observado una cura hasta del 79%, sin embargo, debido al alto costo, se han recomendado pulsos de tratamiento con igual efectividad; la dosis usada es 200 mg BID por 1 semana de cada mes por un lapso de 3 meses⁽³⁰⁾.

Otros tratamientos farmacológicos:

Isquemia: El objetivo primario en el tratamiento de la úlcera neuroisquémica es aliviar el dolor, mejorar función y calidad de vida de los pacientes, esto se logra al incrementar la circulación microvascular. El cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa, a dosis de 100mg dos veces al día, puede ser usado si la isquemia está asociada a claudicación intermitente, proporcionándole al paciente mejoría en la distancia al caminar, siempre y cuando la localización de la úlcera lo permita (nivel de evidencia A)^(4,20,31). El ácido acetilsalicílico (dosis de 75-162 mg/día) y otros antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel (75 mg/día)

son importantes en el tratamiento a largo plazo en pacientes con enfermedad arterial obstructiva en miembros inferiores pues reduce el riesgo de eventos aterotrombóticos, mejorando el curso o la evolución de la isquemia crítica⁽⁴⁾.

La pentoxifilina es un derivado metilxantínico usado en pacientes con claudicación intermitente a dosis de 400 mg 3 veces al día, que puede ser considerado como terapia de segunda línea después del cilostazol para mejorar la distancia al caminar, sin embargo, su efectividad clínica es marginal y no está bien establecida (nivel de evidencia C)^(20,32).

La decisión de revascularización de un paciente con claudicación debe estar basada en la severidad de los síntomas, incapacidad para realizar actividades de trabajo o actividades cotidianas, falla del tratamiento médico, ausencia de otras enfermedades que limiten el ejercicio como enfermedades respiratorias crónicas o angina, así como, una anatomía arterial favorable para revascularización endovascular o quirúrgica evaluada por estudios de imágenes⁽¹⁷⁾.

Dolor neuropático: El dolor neuropático afecta aproximadamente 16% de los pacientes con DM y trae consigo importantes implicaciones en la calidad de vida del paciente. La Sociedad Americana de Neurología, la Asociación Americana de Medicina Neuromuscular y Electrodiagnóstico y la Academia Americana de Medicina Física y Rehabilitación recomiendan la siguiente terapia farmacológica para el tratamiento del dolor neuropático, con el aval de la Asociación Americana de Diabetes^(33,34): *Nivel de evidencia A:* Pregabalina 300–600 mg/día. *Nivel de evidencia B:* Gabapentin: 900–3600 mg/día, Amitriptilina: 25–100 mg/día, Venlafaxina: 75 – 225 mg/día, Duloxetine: 60 – 120 mg/día, Dextrometorfano: 400 mg/día, Morfina, Tramadol: 210 mg/día, Capsaicina crema 0,075% QID.

El ácido alfa lipoico ha mostrado una reducción moderada del dolor neuropático (20-24% superior a placebo), sin embargo, la Sociedad Americana de Neurología no recomienda su uso por no haber evidencia suficiente al respecto. Esto fue parte de los hallazgos del estudio ALADIN III donde no hubo diferencias en los síntomas neuropáticos al comparar ácido alfa lipoico intravenoso y vía oral contra placebo⁽³⁵⁾. Contrario a esto, en el año 2006 se publicó el

estudio SYDNEY 2, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado donde se utilizó ácido alfa lipoico vía oral a distintas dosis en comparación con placebo; se demostró que el uso de esta terapia a 600 mg una vez al día mejora síntomas neuropáticos y proporciona una óptima relación riesgo-beneficio⁽³⁶⁾.

TRATAMIENTO LOCAL DEL PIE DIABÉTICO

El manejo local de la úlcera así como la selección de la técnica de abordaje de la misma y el proceso de debridamiento va a depender de varios factores, entre ellos: la etiología, las características morfológicas y la forma de presentación clínica de la úlcera. Cuando la infección afecta capas superficiales, el tratamiento local con limpieza y debridación mecánica es usualmente suficiente. Sin embargo, la presencia de infección severa requiere debridamiento quirúrgico; este último está indicado en abscesos profundos, fascitis necrotizante, gangrena gaseosa y síndrome compartamental. En ausencia de isquemia el debridamiento será extenso con la finalidad de remover la mayor cantidad de tejido necrótico; en presencia de isquemia, el drenaje de abscesos y tejido necrótico se debe realizar luego de procedimientos de revascularización^(13,37).

Los apósitos utilizados para debridamiento médico están diseñados para mantener la herida limpia y libre de contaminación al tiempo que promueven la cicatrización de la misma. En presencia de una úlcera o herida abierta con infección asociada se recomienda mantener un ambiente húmedo para prevenir la pérdida de vitalidad celular además que facilita la migración celular a través del lecho de la herida y promueve la angiogénesis y la síntesis de tejido conjuntivo⁽¹⁹⁾. La elección del apósito dependerá del grado de humedad e infección concomitante (**tabla IV**)^(16,38):

Larvaterapia: Aunque no tenemos experiencia en nuestro centro, este método es utilizado en centros especializados y es eficiente para la remoción del tejido necrótico a través del efecto beneficioso que sobre el pH del tejido y la remoción del mismo tienen las enzimas proteolíticas existentes en las larvas que destruyen bacterias durante el proceso digestivo y que además, favorece la granulación del tejido útil. Sustancias obtenidas de las larvas

Tabla IV. Apósitos para cuidado de heridas^(16,38)

Tipo	Indicaciones	Contraindicaciones
Compresas de gasa Gasa parafinada estéril (Cuticell®clasic, Jelonet®)	Heridas abiertas con escasa humedad (secas)	No definido
Hidrogel Cutimed® gel, Cutimed® sorbact gel)	Heridas secas o con mínimo exudado. Permite debridamiento de tejido necrótico, controla infección y aporta humedad que favorece cicatrización	Herida con exudado moderado o abundante
Espumas de poliuretano (CutimedSiltec®, Allevyn®)	Heridas húmedas (moderado y abundante exudado). Limpia superficie de la herida. De utilidad en heridas cavitarias y tunelizadas	Heridas secas
Hydrocoloides (Carboxicelulosa) (Aquacel®, Duoderm®)	Heridas con escasa a moderada secreción. Previene hidratación del tejido	Heridas con abundante exudado
Alginato de Calcio (Kaltostat®)	Heridas con exudado abundante	Heridas secas
Detergentes/Antisépticos (Bactigras®= Clorhexidina)	Heridas contaminadas o infectadas	Heridas con tejido de granulación
Antibióticos tópicos (Bacitracina, Mupirocin, Sulfadiazina)	Heridas contaminadas o infectadas	Heridas con tejido de granulación

muestran gran actividad contra patógenos gram positivos y negativos y más recientemente contra *S. aureus* meticilino resistente^(13,38).

Factores de Crecimiento: Los factores de crecimiento juegan un papel crítico, regulando todos los aspectos de la cicatrización de heridas, y en especial, el factor de crecimiento epidérmico favorece la síntesis de colágeno y la reepitelización de las heridas. En nuestro país se cuenta con Heberprot-P® (Ampolla de 75ug), un factor de crecimiento epidérmico recombinante para inyección intra y perilesional, 3 veces por semana, hasta un máximo de 8 semanas. Está indicado en úlceras Wagner III y IV, neuropáticas isquémicas, siempre y cuando el proceso infeccioso esté controlado. Los efectos benéficos se traducen en formación de tejido de granulación en grado variable⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL PIE DIABÉTICO

La cirugía sigue siendo la piedra angular del

tratamiento de las infecciones profundas de los tejidos blandos; no sólo es un elemento diagnóstico clínico y microbiológico sino también una parte esencial del tratamiento⁽¹⁹⁾. Para el tratamiento quirúrgico del pie existen cuatro tipos de intervenciones: a) Electivas: Tratamiento de deformidad dolorosa con neuropatía, b) Profiláctica: Reducir riesgo de ulceración en pacientes con neuropatía sin herida abierta, c) Curativa: Para ayudar en la cicatrización de una herida abierta y d) Emergente: Para limitar la progresión de una infección aguda⁽³⁾.

La cirugía electiva tiene por objetivo aliviar el dolor asociado a deformidades del pie como dedos en martillo, hallux valgus, espolones óseos y en pacientes sin neuropatía sensorial periférica; incluyen la artrodesis en la parte posterior del pie y tobillo así como alargamiento del tendón de Aquiles.

La cirugía profiláctica implica la corrección de un tendón subyacente, hueso o deformidad de

la articulación. La cirugía curativa va dirigida a osteotomías parciales en caso de osteomielitis o resección de articulaciones como una alternativa de amputación parcial; estas incluyen exostectomías (resección de tejido óseo parcial como cabeza de metatarsianos), artroplastia digital, sesamoidectomía, resección de varios metatarsianos o calcaneotomía parcial. Estas técnicas quirúrgicas pueden ir asociadas a injerto de colgajos para acelerar la cicatrización de heridas. Por último, la cirugía emergente incluye amputaciones amplias (transmetatarsiana, amputación de Chopart y Lisfranc, amputación de Syme, transtibial y transfemorales) y se realiza para detener la progresión de la infección, remover tejido ulcerado y necrótico y crear una extremidad lo más funcional posible^(12,16,42).

En nuestra unidad, se realizan cirugías curativas menores en asociación a tratamiento local de las heridas y uso del factor de crecimiento; en caso de pacientes con necrosis extensas de tejido o infecciones severas (Wagner V) se refieren a hospitalización y manejo en conjunto con los servicios de Medicina Interna, Cirugía Cardiovascular y Traumatología ante la necesidad de uso de antibióticos por vía parenteral así como tratamiento quirúrgico amplio.

La selección del nivel de amputación debe incorporar los siguientes objetivos:

- Creación de un muñón distal que sea fácilmente alojado en una prótesis, calzado modificado o cualquier otro aparato ortopédico.

- Creación de un muñón distal con escasa presión exógena y con ello evitar dehiscencias de sutura.

- Realizar una cirugía lo más distal posible que permita la curación primaria con un potencial de cicatrización razonable⁽¹⁶⁾.

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida-Venezuela (ENDO-MER).

Mariela Paoli-Valeri, Yajaira Zerpa, Yajaira Briceño, Lilia Uzcátegui, Elsy Velázquez, Mayela Guillén, Roald Gómez-Pérez, Marly Vielma, Jenny Rivera, Marcos Lima, Jueida Azkoul, Magda Luna, José Zerpa,

Miguel Aguirre, Yanire Mejía, Yorly Guerrero, Yubriangel Reyes, Marisol Meza, Gabriela Arata-Bellabarba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Unwin N. The diabetic foot in the developing world. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(Suppl 1):S31-S33.
2. Bonilla E, Planell E, Hidalgo S, Lázaro JL, Martínez L, Mosquera A, et al. Guía de Protocolos de Pie Diabético. Consejo General de Colegios Oficiales de Podólogos. 1ra. Edición. Madrid; 2011.
3. Castro G, Liceaga G, Arrijoja A, Calleja JM, Espejel A, Flores J, García T, et al. Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético. *MedIntMex*2009;25:481-526.
4. Lozano F, Clará A, Alcalá D, Blanes JI, Doiz R, Góñez del Castillo J, Barberán J, Zaragoza R, García JE. Consensus document on treatment of infections in diabetic foot. *Rev EspQuimioter* 2011;24:233-262.
5. 5° International Consensus On The Diabetic Foot And Practical Guidelines On The Management And Prevention Of The Diabetic Foot. IDF; 2007.
6. Boulton A, Cavanagh PR, Rayman G. Pie diabético. Manual Moderno. México 2007.
7. Giurini J, Lyons T. Diabetic Foot Complications: Diagnosis and Management. In *J Low Extrem* 2005;4:171-182.
8. Frykberg R. Diabetic Foot Ulcers: Pathogenesis and Management. *Am Fam Physician* 2002;66:1655-1662.
9. Armstrong D, Lavery L, Harkless L. Validation of a diabetic Wound Classification System. *Diabetes Care* 1998;21:855-859.
10. Lipsky B, Berendt A, deery G, Embil J, Joseph W, Karchmer A, LeFrock J, Lew D, Mader J, Norden C, Tan J. Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *ClinInfectDis* 2004;39:885-910.
11. Martínez-De Jesús F. A Checklist System to Score Healing Progress of Diabetic Foot Ulcer. In *J Low Extrem* 2010;9:74-83.
12. Antonucci R, Braver D, Giraud S, Santillán C, Sosa A, Waitman J, et al. Recomendaciones sobre prevención, diagnóstico y tratamiento del pie diabético. Sociedad Argentina de Diabetes 2009.

13. Bruges J, Márquez G, Macedo G, Ramos F, Valero K, Calvagno M, Schinca N, Gayoso R, Jubiz Y, Rivas Y. Guías ALAD de Pie diabético 2010;VOL. XVIII(Nº2):73-86.
14. Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Venezuela 2003.
15. Department of Health Western Australia. High Risk Foot Model of Care. Perth: Health Networks Branch, Department of Health, Western Australia; 2010.
16. Frykberg R, Zgonis T, Armstrong D, Driver V, Giurini J, Kravitz S, et al. Diabetic Foot Disorders: A Clinical Practice Guideline. *J Foot Ankle Surg* 2006;45: S1-S55.
17. ACC/AHA. Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *JACC* 2006;20:1-75.
18. Bakker K, Apelqvist J, Schaper N. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(Suppl 1):225-231.
19. Asociación Española de Cirujanos, Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, Sociedad Española de Medicina Interna y Sociedad Española de Quimioterapia. Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético. *Rev Esp Quimioterap* 2007;20:77-92.
20. Hirsch A, Haskal Z, Hertzner N, Bakal C, Creager M, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation* 2006;113:e463-e654.
21. Hiatt W. Medical Treatment Arterial Disease and Claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-1621.
22. Ratiff C, Rodeheaver G. Correlation of semiquantitative swab cultures to quantitative swab cultures from chronic wounds. *Wounds* 2002;14:329-333.
23. Beltrán C, fernández A, Giglio S, Biagini L, Morales R, Pérez J, aburto I. Tratamiento de la infección en el pie diabético. *Rev Chil Infectol* 2001;18:212-223.
24. Dinh T, Snyder G, Veves A. Current techniques to detect foot infection in the diabetic patient. *Int J Low Extrem Wounds* 2010 Mar;9:24-30.
25. Fleischer AE, Didky AA, Wood JB, Burn SE, Wrobel JS, Armstrong DG. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 2009;48:39-46.
26. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999;22:157-162.
27. Barberán J. Diabetic foot infections: the importance of bacterial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:315-316.
28. Scimeca C, Bharara M, Fisher T, Kimbriel H, Mills J, Armstrong D. An Update on Pharmacological Interventions for Diabetic Foot Ulcers. *Foot Ankle Spec* 2010;3:285-302.
29. Aragón-Sánchez J. Treatment of Diabetic Foot Osteomyelitis: A Surgical Critique. In *J Low Extrem Wounds* 2010;9:37-59.
30. Winston A, Miller J. Treatment of Onychomycosis in Diabetic Patients. *Clinical Diabetes* 2006;24(4):160-166.
31. O'Donnell M. The Vascular and Biochemical Effects of Cilostazol in Diabetic Patient With Peripheral Arterial Disease. *Vasc Endovascular Surg* 2009;43:132-143.
32. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifyline or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Inter Med* 1999;159:337-345.
33. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2011;76:1758-1765.
34. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012;35:S11-S63.
35. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, Kerum G, Malessa R, The ALADIN III Study Group. Treatment of Symptomatic Diabetic Polyneuropathy With the Antioxidant a-Lipoic Acid. *Diabetes Care* 1999;22:1296-1301.
36. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck P, Gurieva I, Low P et al. Oral Treatment With a-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care* 2006;29:2365-2370.
37. Bevilacqua N, Rogers L, Armstrong D. Diabetic foot surgery: classifying patients to predict complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(Suppl1):S81-S83.
38. Schultz G, Sibbald G, Falanga V, Ayello E, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Rep Reg* 2003;11:1-28.

39. Fernández-Montequín JI, Santiesteban L. Can Heberprot-P change the surgical concepts on treating diabetic foot? *Biotecnología Aplicada*. 2010;27:165-70.
40. Gil MR, López-Mola E, Álvarez H, Hernández A, Pérez C, Yera I, et al. Experiences in the nationwide program for the integral care of the patient with diabetic foot ulcer using Heberprot-P. *Biotecnología Aplicada*. 2010;27:147-50.
41. Hernández Rivero I Manuel Jorge, Llanes Barrios II José Agustín, Acosta Laperal III Daysi Silvia. Heberprot-P, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc* 2009;10:3-11.
42. Capobianco C, Stapleton J, Zgonis T. Surgical Management of Diabetic Foot and Ankle Infections. *Foot Ankle Spec* 2010;3:223-230.

III CONGRESO DE FENADIABETES, Julio 2012, Caracas-Venezuela. Resúmenes de trabajos de investigación

SÍNDROME METABÓLICO Y SUS COMPONENTES EN PERSONAL DE ADMINISTRACIÓN DE SALUD

Josefa Gutiérrez, Yesenia Ortega, Ysola Castejón, Migdy Ordoñez, Aleida Rivas

Programa Nacional de Salud Endocrino-Metabólica/Secretaría de Salud del Estado Falcón. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Falcon-Venezuela.

Objetivo: Conocer la prevalencia del Síndrome Metabólico (SM) y sus componentes.

Métodos: Se estudiaron 251 trabajadores de la Secretaría de Salud de Falcón, aplicando el Protocolo de Pesquisa de Diabetes, Hipertensión Arterial (HTA) y Enfermedad Renal del MPPS: factores de riesgo, peso, talla, cintura y presión arterial (PA). En ayunas se determinó en sangre venosa glucemia, triglicéridos, colesterol y fracciones. Se usaron los criterios ATP III para SM.

Resultados: La media de edad fue 39.76 años \pm 9.19. 62.94% eran mujeres. La media de IMC fue 29.03 \pm 5.64, PA sistólica 117.04 mm Hg \pm 17.07, PA diastólica, 74.94 mm Hg \pm 12.39,

cintura en mujeres 92.35 \pm 12.64 y en hombres 102.30 \pm 13.46, respectivamente. 76.50% presentaban obesidad o sobrepeso, 13.14% HTA y 52.58%, obesidad abdominal. La media de glucemia en ayunas fue 89.98 mg/dl \pm 40.79, con 4.78% de diabetes y 9.56% de glucemia alterada en ayunas.

La media de triglicéridos fue 142.18 mg/dl \pm 126.63, colesterol total, 185.20 \pm 48.41, HDL-c, 46.13 \pm 15.59, LDL-c, 111.73 \pm 42.37, presentando 78.48% algún tipo de dislipidemia. 25.89% reunían los criterios de SM.

Conclusiones: La prevalencia de SM y sus componentes fue elevada en adultos en edades medias de la vida.

DIABETES MELLITUS TIPO 2. UN DIAGNÓSTICO TARDÍO PARA PREVENIR LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Freddy Febres Balestrini, José Manuel Pereira, Pedro José Aguiar, María Alejandra Tamayo, Dianela Ávila, Karla Rivas, Fernando Sanz, María Inés Crespo, María del Valle Ortiz, Manlio Bravo, Nidia Rodríguez, María Florencia Alesio, Carlos León.

Institutes de Prevención Cardiometaabólica (ipcam), Caracas-Venezuela.

Objetivo: La enfermedad cardiovascular (ECV) en el diabético hasta ahora ha sido una enfermedad íntimamente ligada, desastrosa e incontrolable. Múltiples estudios demuestran la altísima morbilidad causada por las enfermedades cardiovasculares (2 a 4 veces mayor). Según estadísticas reportadas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (1), el 84 % de los diabéticos mayores de 65 años mueren en Estados Unidos por enfermedades cardiovasculares (64 % por enfermedades cardíacas y 16 % por enfermedad cerebrovascular).

Métodos: Se seleccionaron 760 personas aparentemente sanas, asintomáticas, sin diagnóstico previo de cardiopatía, que asistieron a realizarse una evaluación tutorial cardiometaabólica, formada por 239 mujeres y 521 hombres, con edades entre 30 y 79 años (promedio 51 años), de ellos, 61 % estuvo entre los 40 y 59 años. Todas las personas ingresaron el día de su evaluación a las 7 AM con ayuno de 12 horas. Durante las próximas 6 a 8 horas, se realizó la siguiente evaluación: 1) laboratorio: Hematología completa. Tolerancia glucosa con insulina, basal y a las 2 horas, o HbA1C en caso de diabetes. Perfil lipídico: (Colesterol, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, triglicéridos). Proteína C reactiva (PCR) ultra sensible. Perfiles: hepático, renal, tiroideo. Ácido úrico. VDRL. HIV. Relación albumina/creatinina en orina parcial. Orina y heces. 2) Espirometría. 3) ECG de reposo. 4) Peso y composición corporal. 5) Ecocardiografía transtorácica. 6) Intima media de ambas carótidas comunes. 7) Doppler de arterias del pie. 8) Ecografía abdominal y pélvica. 9) RX del Tórax AP y L. 10) Evaluación por odontólogo con odontodiagrama. 11) Consulta de medicina interna y endocrinología. 12) consulta de cardiología. La Enfermedad Cardiovascular subclínica (ECVS) se definió por una o más de las siguientes alteraciones (4,5): Enfermedad Arterial Periférica. Microalbuminuria. HVI por ecocardiografía. Alteración importante del ECG. Aterosclerosis en carótidas. Framingham \geq 20.

Resultados: Se encontró un incremento continuo en los parámetros de riesgo cardiometaabólico, en relación directa con el deterioro del metabolismo de la glucosa. Este "continuo cardiometaabólico", se inició en las personas con glucosa normal, aumentó con la glucosa alterada en ayunas, se elevó aún más con la tolerancia glucosada alterada y llegó al máximo en la diabetes establecida, donde sigue progresando hasta llevar al evento cardiovascular. El agravamiento progresivo del riesgo cardiometaabólico, se evidenció por el incremento de la hipertensión arterial, la dislipidemia, la microalbuminuria, el hígado graso, la periodontitis, la PCR ultrasensible, la enfermedad arterial periférica, la aterosclerosis de las arterias carótidas y el aumento del riesgo cardiovascular de Framingham. El deterioro de la salud cardiometaabólica que encontramos en el diabético establecido, se evidenció por 80 % de hipertensión arterial, 60 % de hipertrofia ventricular izquierda, 60 % de disfunción diastólica, 94 % de síndrome metabólico y 89 % de enfermedad cardiovascular subclínica.

Conclusión: Múltiples estudios han mostrado un aumento progresivo del riesgo cardiovascular a medida que se deteriora el metabolismo glucémico hasta llegar a la diabetes. Este incremento progresivo de riesgo cardiometaabólico, "continuo Cardiometaabólico", encontrado en nuestro estudio, nos hace pensar que la diabetes ya establecida, no es el momento más sensible para hacer regresar el daño cardiovascular acumulado; y que debemos intervenir más temprano con cambios de estilo de vida e intervención farmacológica al momento de diagnosticar la prediabetes.

El tratamiento intensivo en la prediabetes, utilizando las indicaciones sugeridas por el ADA, para el tratamiento de la diabetes establecida, podría ser la intervención más adecuada para prevenir la futura complicación cardiovascular del diabético e inclusive la misma diabetes.

EVALUACIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO/BRAZO EN PACIENTES DIABÉTICOS QUE ASISTEN A LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA Y ENFERMEDADES METABÓLICAS DEL HOSPITAL MILITAR “DR. CARLOS ARVELO”.

Vera Liliana, Carvajal Andrea, Miskiewicz Ana, Lares Mary.

Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Caracas, Venezuela

Objetivo: El índice tobillo/brazo (ITB) es un método utilizado para evaluar la enfermedad arterial periférica (EAP). En este estudio se evalúa el ITB y factores de riesgo asociados a EAP en pacientes diabéticos que asisten a la consulta de endocrinología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

Métodos: se evaluaron 65 pacientes diabéticos, entre 22 y 78 años, investigando factores de riesgo cardiovascular, control metabólico y cálculo del ITB. Se definió EAP como $ITB \leq 0.9$ **Resultados:** el promedio de edad fue $58,75 \pm 12,55$ años, 56,92% del sexo femenino, 43,07% masculino, 95,38% eran diabéticos tipo 2 y 4,6% tipo 1. 72,3% tenían HTA, 33,84% eran fumadores, 50% sedentarios y 49,23% tenían dislipidemia. El

53,84% presentó $ITB \leq 0.9$, de éstos 10,7% tenían diabetes de ≥ 10 años de evolución, 57,1% masculinos y 30,96% ≥ 60 años. En cuanto a otros factores de riesgo el 57,14% de los pacientes con $ITB \leq 0.9$ tenía HTA, el 34,28% eran fumadores y el 45,71% tenía dislipidemia.

Conclusión: la frecuencia de EAP es elevada en pacientes diabéticos y aumenta con la edad. En nuestro estudio no se encontró relación con tiempo de evolución de enfermedad, si se encontró asociación con HTA y en menor medida con tabaquismo y dislipidemia.

Palabras clave: índice tobillo/brazo, diabetes, riesgo cardiovascular, enfermedad arterial periférica.

ÍNDICE GLICÉMICO Y CARGA GLUCÉMICA DE LAS DIETAS DE PACIENTES ADULTOS DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS

Pablo Hernández, Claret Mata, Mary Lares, Yuly Velazco

Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Caracas, Venezuela

Objetivo: El Índice Glicémico (IG) y la Carga Glucémica (CG) son indicadores válidos del impacto de los alimentos en la respuesta de la glucosa plasmática.

En este trabajo se determinó el IG y CG de las dietas consumidas por pacientes adultos diabéticos y no diabéticos de la consulta de Endocrinología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

Método: Trabajo descriptivo, realizado en 23 pacientes diabéticos (D) y 20 pacientes no diabéticos (ND). Se aplicó una evaluación

nutricional antropométrica y se determinó el IG y CG de la dieta.

Resultados: Se encontró un predominio de IG moderado y alto (70% en ND y 88% en D), CG media y alta (75% en ND y 78,3% en D) y malnutrición por exceso (55% en ND y 70% en D) en ambos grupos.

Conclusiones: Se recomienda incluir la evaluación del índice glicémico y la carga glucémica en el protocolo de atención nutricional de los pacientes diabéticos, como indicadores de la calidad de la dieta.

JUEGO DIDÁCTICO SOBRE EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA PARA NIÑOS CON DIABETES.

Noel Rafael Martínez Useche, Carlos Gabriel Tasende Maulino, Graciela Malave, Moises Useche.

Unidad Educativa Colegio La Concordia, Caracas, Venezuela.

El objetivo del tratamiento de la diabetes tipo 1 es conseguir un adecuado control glucémico para conseguirlo la educación diabética juega un rol importantísimo. Dentro de las estrategias empleadas para educar niños y adolescentes con diabetes se encuentran los juegos didácticos que constituyen herramientas innovadoras para transmitir y afianzar conceptos y habilidades relacionadas con el control de la enfermedad, estimulan al niño y favorecen su concentración mucho más que la pasividad del modelo educativo unidireccional. Por lo cual nos planteamos como objetivo el diseño de un juego de mesa que les permita

a los niños con diabetes y a sus familiares adquirir los conocimientos básicos que necesitarán para aprender a controlar su condición, de una forma amena y divertida.

El juego: El 1, 2, 3, 4 de Leo Leo Insulín, busca afianzar los conocimientos relacionados con la diabetes en niños entre 9 y 11 años, el juego consta de cuatro categorías de preguntas tipo trivia (“cómo tratar la diabetes”, “conozcamos a la diabetes”, “cuidándonos y educándonos para estar bien” y “qué comer y cómo ejercitarnos” y la categoría “misterio”).

Instrucciones a los autores

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es una revista arbitrada e indexada y considera para su publicación trabajos relacionados con esta especialidad. Publica editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, comunicaciones breves, cartas dirigidas al editor, conferencias de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de patologías endocrino-metabólicas, resúmenes presentados en congresos y programas de formación promovidos por sociedades científicas nacionales o internacionales.

PREPARACION DEL MANUSCRITO

Primera página: Título del artículo: Corto, informativo y preciso. Nombre y apellido de los autores; afiliación institucional. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia. Título en inglés.

Resumen: Elaborado con un máximo de 300 palabras, debe reflejar de forma clara y precisa el contenido del artículo. La estructura del resumen depende del tipo de artículo. A continuación, palabras clave: de 3 a 10. Todos los trabajos deben incluir el resumen en inglés (Abstract).

Revisión bibliográfica: Se recomienda una extensión máxima de 20 páginas. Estructurar su contenido utilizando subtítulos. Incluir como máximo 40 referencias bibliográficas. La estructura del resumen debe ser continua.

Artículo original: Resumen: Objetivos, métodos, resultados, conclusiones.

Introducción: Se describen los fundamentos y objetivos del trabajo.

Materiales y Métodos: Señalar tipo de trabajo, diseño, muestra, descripción del procedimiento utilizado, de los métodos analíticos y estadísticos aplicados.

Los estudios en humanos deben ir acompañados con la carta de aceptación ética del comité de investigación; los realizados con animales de laboratorio deben indicar si se han seguido las normas respecto al uso y cuidados de los mismos.

Resultados: No repetir en el texto todos los datos incluidos en tablas y figuras.

Discusión y conclusiones: Evitar afirmaciones no contrastadas y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos.

Referencias Bibliográficas.

Caso clínico: Resumen: Objetivos, caso clínico y conclusiones.

Introducción: Intención o motivo de la presentación del caso.

Caso Clínico: Descripción con datos del paciente, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, datos positivos al examen físico, de laboratorio y de imagenología; diagnóstico planteado, tratamiento y evolución.

Discusión y conclusiones: Destacar la importancia de la presentación del caso y evitar afirmaciones y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos.

Referencias Bibliográficas.

Cartas al editor: Textos cortos en referencia a anteriores artículos publicados en la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Deberán expresar claramente la referencia del artículo previo con el que pretenden suscitar reflexiva y respetuosa controversia. La editorial remitirá copia de la carta al autor original, facilitando la publicación simultánea de la misma y su réplica si existiere. Su contenido debe estar resumido en un máximo de 500 palabras, se puede incluir una sola ilustración y 5 referencias. El contenido debe ser original y no haber sido publicado anteriormente. El comité editor de la revista decide acerca de la publicación de la misma. Los autores a quien se refiere la carta, pueden enviar su respuesta si la consideran pertinente y la misma será publicada.

Elaboración de Tablas: Deben ser autoexplicatorias, suplementar pero no duplicar el texto y presentarse en páginas separadas. Deben enumerarse con números romanos y tener un título breve y claro; cada columna debe contener un encabezado corto; todos los símbolos y abreviaciones utilizadas tienen que estar claramente definidas al pie de la tabla. Se elaboran en blanco y negro y NO se deben aplicar efectos de sombra, 3D, plantillas predefinidas con color de Power Point o Word.

Ilustraciones (figuras): Gráficos, diagramas y fotografías, deben agregar información y no duplicarla. Se numeran con números arábigos y la leyenda se coloca en la parte inferior. Se identifica la fuente si se ha tomado de otra publicación. Las figuras enviarlas en formato jpg o jpeg, no menores de 350k.

Abreviaturas y símbolos: La primera vez que aparezcan en el texto deben estar precedidas por el término completo

al que se refieren.

Unidades de medida: Emplear las unidades del Sistema Internacional (SI).

Referencias bibliográficas: éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Se deben abreviar los nombres de la revista según el estilo utilizado por el Index Medicus.

Artículo de revista: Apellidos e iniciales del nombre de todos los autor(es), título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. Am J Epidemiol 1986;124:1031-1035.

Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista: World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1992;70:17-23.

Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios etc: Koeberle F. Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103.L

Libros de autores individuales: Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217.

Un capítulo de libro: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472.

Informes y documentos completos sin autor: National Center for Health Services Research. Health technology assessment reports, 1984. Rockville, Maryland: National Center for Health Services Research; 1985; DHHS publication no (PHS) 85-3373. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA 22161.

Sitios en Internet: Pritzker TJ. An early fragment from Central Nepal. Ingress Communications. Disponible: <http://www.ingress.com/> ~Accesado 8 Junio 1995.

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

El trabajo debe ser enviado al Editor-Director por correo electrónico: rvdeme@gmail.com. El envío del manuscrito implica una declaración del autor de que el mismo no ha sido publicado previamente o está siendo simultáneamente evaluado en otra revista. Es indispensable que todos los autores firmen la planilla en relación con: Conflicto de intereses, autoría, responsabilidad científica, consenso y derechos de autor.

PROCESO EDITORIAL

Todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editor el cual, acusará recibo del mismo, informará de su evaluación y se reserva el derecho de aceptar, modificar o rechazar cualquier trabajo.

Los trabajos serán evaluados a ciegas por una terna arbitral. Para ello se recurre a evaluadores nacionales o internacionales, preferiblemente externos al comité editor de la revista. Los autores tienen la posibilidad de sugerir como posibles árbitros hasta 2 nombres de expertos en el área relacionada con el manuscrito. El comité editor se reserva el derecho de hacer correcciones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

Conflicto de intereses: Todos los autores de trabajos originales deben comunicar por escrito la existencia de la relación financiera o personal con cualquier entidad pública o privada de la cual se pudiera derivar algún posible conflicto de interés. El autor primer firmante del manuscrito de referencia, y el autor para correspondencia, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Autoría, responsabilidad científica y consenso: Solo aquellos individuos que han contribuido directamente al contenido intelectual del trabajo, diseño, adquisición de los datos, análisis e interpretación son incluidos como autores. Todos los autores deben manifestar por escrito su consenso para la versión enviada a publicación.

Derechos de autor: Una vez aceptado el trabajo, los autores ceden a la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo en exclusiva y con facultad de cesión a terceros, para un ámbito territorial mundial y por toda la duración de dichos derechos, el derecho a reproducir, editar, revisar, resumir, condensar y traducir el manuscrito, a distribuirlo y comunicarlo públicamente, incluida su puesta a disposición interactiva, para lograr su mayor difusión (Copyright). Los autores garantizan que es un trabajo propio, que no es copia, que no está o ha sido publicado con anterioridad y que los derechos de autor sobre el mismo no han sido previamente transferidos ni cedidos.