

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 09 - Número 01 - 2018
Periodicidad trimestral



01 Editorial
Aquellas viejas insulinas.
¿Qué fue de ellas?

**Juan Carlos Álvarez Torices,
Carlos Pérez Gutiérrez,
María José García Iglesias**

Página 2

02 Factores de riesgo
cardiovascular emergentes
frente a clásicos

**Carlos Brotons Cuixart,
Diana Fernández Valverde,
Irene Moral Peláez**

Página 10

03 Tratamiento ambulatorio
de la descompensación
hiperglucémica

Alicia Taboada Duro

Página 15

04 Un caso de neuropatía
somática

Lucio Gabriel Sánchez Cabrero

Página 19

05 A ver que yo me aclare...
¿Qué diabetes tiene?
Utilizando una nueva
clasificación de las diabetes

Josep Franch Nadal

Página 24



Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Director:
Pedro Muñoz Cacho

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal
Juan Martínez Candela

Comité editorial:
Sara Artola Menéndez
Javier Díez Espino
Francisco Javier García Soidán

Asesores:
Patxi Ezcurra Loiola
José Luis Martín Manzano
Manel Mata Cases
Javier Mediavilla Bravo
Jorge Navarro Pérez
Mateu Seguí Díaz
Rosario Serrano Martín

Web redGDPS:
www.redgdps.org



Avda. dels Vents, 9-13, esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal: B-15336-2010
ISSN: 2013-7923

© Copyright 2018: De los autores.
© Copyright de la edición 2018: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la fotografía de la portada refleja que la resistencia a la insulina en el sistema nervioso central favorece la ganancia de peso y el deterioro cognitivo.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail redaccion@redgedaps.org.

SUMARIO:

EDITORIAL

- Aquellas viejas insulinas. ¿Qué fue de ellas?** 2
Juan Carlos Álvarez Torices, Carlos Pérez Gutiérrez,
María José García Iglesias

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Factores de riesgo cardiovascular emergentes frente a clásicos** 10
Carlos Brotons Cuixart, Diana Fernández Valverde,
Irene Moral Peláez

HABILIDADES PRÁCTICAS

- Tratamiento ambulatorio de la descompensación hiperglucémica** 15
Alicia Taboada Duro

CASO CLÍNICO

- Un caso de neuropatía somática** 19
Lucio Gabriel Sánchez Cabrero

- A ver que yo me aclare... ¿Qué diabetes tiene?** 24
Utilizando una nueva clasificación de las diabetes
Josep Franch Nadal

Aquellas viejas insulinas. ¿Qué fue de ellas?

Juan Carlos Álvarez Torices¹, Carlos Pérez Gutiérrez², María José García Iglesias²

¹ Centro de Salud de Eras de Renueva. León. ² Departamento de Sanidad Animal. Universidad de León

Hoy en día estamos acostumbrados a usar los nuevos análogos basales para comenzar una insulización. Si no logramos nuestros objetivos, añadimos un análogo basal. En algunos casos llegamos al «basal bolus» o a cambiar a dos o, incluso, tres dosis de mezclas. En otros casos se puede utilizar la *neutral protamine Hagedorn* (NPH) humana mezclada o no. Todo ello con el apoyo de glucómetros, hemoglobinas glucosiladas, etc. Pero ¿cómo lo hacían nuestros antecesores? ¿Cómo se defendían esos compañeros que se han jubilado hace una decena de años? Pues no les era nada fácil.

LA PRIMERA INSULINA

En 1922 los Dres. Frederick Banting, Charles Best (en aquella época estudiante de medicina), James Collip y John Macleod descubrieron la insulina de aplicación clínica¹. Entonces empezó una nueva era en la diabetes. Una era que supuso que, por ejemplo, los niños con esta enfermedad pasaran de tener una supervivencia desde el diagnóstico de poco más de año y medio a casi 32 años². La insulina de los canadienses era la **insulina amorfa o insulina regular**. Es natural que un fármaco de esta índole se empezara a producir rápidamente en todo el mundo occidental y, en poco más de dos años, todos los países desarrollados fabricaban insulina³.

Pero era una insulina poco estable y con muchas impurezas. En 1926, el estadounidense John Jacob Abel logró (añadiendo ácido acético, piridina y zinc, con lo que conseguía que se formaran los cristales) crear cristales. Era la **insulina cristalina**, con un efecto ligeramente más tardío, algo menos intenso y más prolongado que el de la insulina regular⁴, la cual, al llevar menos proteínas extrañas, también producía menos reacciones alérgicas⁵. Por azares de las altas esferas de la ciencia médica nadie creyó que fuera posible cristalizar esta sustancia. Final-

mente, se introdujo en el mercado europeo gracias a la alemana Hoechst en 1936⁶. En Estados Unidos no lo hizo hasta 1950⁷. A esta insulina también se la denominó **insulina soluble** y pasó a ser el estándar insulínico y la base para fabricar el resto de las insulinas⁸. Aunque tenía (como la anterior) muy buenas cualidades para tratar el coma y los procesos agudos (para lo que siguió estando indicada durante décadas), presentaba el gran problema de que se necesitaban dos o tres inyecciones al día para el control crónico de la diabetes⁹.

OTRAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Es evidente que la mayoría de los pacientes prefieren otra forma de administración diferente a los pinchazos diarios. En apenas unos meses desde el descubrimiento de la insulina se intentó la vía oral, bien vehiculada en alcohol¹⁰ (Harrison, 1923; Winter, 1923), bien con ácido fosfotúngstico¹¹ o con hexilresorcinol¹². Los resultados fueron desastrosos. O no se absorbía, o había graves efectos secundarios por el vehículo empleado, o se necesitaban 22 UI por cada unidad pinchada para lograr un efecto similar, lo que implicaba un coste inasumible. La vía rectal, una forma de administración de fármacos a la que eran muy proclives nuestros antecesores en la profesión, también era inútil^{13,14}.

Asimismo, se buscó su utilidad mediante la aplicación percutánea¹⁵. El ungüento con base de lanolina o de manteca de cerdo lograba su absorción, pero se necesitaban cantidades ingentes y una vigorosa aplicación para una absorción mínimamente útil. También había una cierta absorción mediante la aplicación local en la vagina y en el saco escrotal¹⁶.

Por supuesto, no iban a faltar los estudios en cuanto al aparato respiratorio. Tanto en espray nasal sin sustancias

añadidas¹⁷ como vehiculada en etilenglicol y en trimetilenglicol¹⁸, lograban una mínima absorción que, además, era muy errática. Lo mismo pasaba cuando se inhalaba hasta los pulmones^{17,19}.

LOS CAMINOS HACIA LAS INSULINAS DE ACCIÓN LENTA

El Dr. Charles Best dijo en 1937 que el fracaso de otras vías tan solo dejaba la opción parenteral¹⁴. 80 años después todo sigue igual: primero, el reciente fracaso de las insulinas inhaladas (Exubera[®] retirada y Afrezza[®] con unas ventas casi nulas); segundo, el abandono por parte de Novo Nordisk de la investigación de la vía oral al aducir que se necesita tal cantidad de insulina para una pequeña absorción que la hace económicamente inviable²⁰ (¿pero eso no lo habían concluido hace casi 100 años?). La única opción razonable era intentar disminuir el número de pinchazos al día. Vamos, lo que es lo mismo, lograr una serie de insulinas de acción larga.

La primera vía estudiada fueron los lípidos. En 1923 los trabajos con lecitina fueron un desastre, pues el resultado tenía una absorción inestable y producía un intenso dolor²¹. El aceite de cacahuete daba los mismos problemas²². Con aceite de ricino no era tan dolorosa, pero seguía siendo inestable y se necesitaba de una fuerza hercúlea para inyectarla²². En 1931 con el Lypinsel, otra grasa que quedó para pomadas, más de lo mismo²³. La Durant-Insulin[®], obtenida al unirla a una serie de lipoides, resultó como la lecitina²⁴. Mejores resultados dio la Neoinsulin Degewop[®], que poseía una sustancia lipóidea básica y lograba una duración de 24 horas, pero no cuajó comercialmente²⁵. Más tarde también se trabajó con la implantación subcutánea de tabletas o *pellets* de insulina zinc protamina (PZI) con colesteroína. Su duración era de unos 100 días, pues se absorbía aproximadamente un 1 % diario y era errática²⁶.

Paralelamente, se trabajó con los polisacáridos. En 1923 los estudios con un 20 % de goma arábiga no dieron resultados positivos²⁷. Por lo menos hoy disfrutamos de ella en los caramelos masticables y en algunos vinos. La gelatina al 1 % cosechó mejores resultados, pero no se plasmaron en nada tangible en lo práctico²³.

Otra vía diferente era intentar disminuir su absorción actuando en la vascularización de la zona de inyección. Así, se unió a adrenalina a 1:50 000, como se hace hoy con algunos anestésicos. El efecto contra-insular de la epinefrina y la vasodilatación posterior daban muy malos resultados, junto con la peligrosidad de usarla en cardiopatas²⁸.

Pese a ello, Novo la puso en el mercado en 1935 y tuvo que retirarla de inmediato²⁹. Posteriormente, Novo seguiría empeñada en la misma vía, poniendo en el mercado la insulina con adrenalina y extractos del lóbulo posterior de la pituitaria. Era el Deposulin[®], comercializado en 1940⁶. Se lograba un efecto de unas 12 horas, pero algo errático³⁰. Presentaba los mismos problemas que la anterior y, finalmente se abandonó.

Las proteínas ya fueron otro cantar. Aunque inicialmente (concretamente en 1925) no dieron resultado³¹, en 1936 Hans Christian Hagedorn, Birger Norman Jensen, Ingrid Wodstrup-Nielsen y Niels B. Krarup publicaron un trabajo en el que demostraban que la insulina junto con la protamina (una proteína del grupo de las histonas y procedente del esperma del salmón) aumentaba su tiempo de acción hasta casi las 24 horas³². Con ella comenzó, y continúa hoy en día, una de las vías para el incremento del tiempo de acción de la insulina. Luego vinieron otras.

Con los metales se empezó en 1926. El níquel y el cobalto no lo lograron. El cloruro férrico básico parecía válido, pero no se aplicó a la clínica¹⁴. La solución vino dada por los canadienses Albert Madden Fisher y David Alymer Scott en 1935 con el metal más abundante en el páncreas, el zinc³³.

Al final las dos vías usadas fueron las de las proteínas y la del zinc, amén de la conjunción de ambas. Estas serán la base de todas las insulinas que describiremos a continuación.

Solo quedaba fuera de ellas el Surfen[®], un desinfectante tanto para uso doméstico como para las heridas. Desde 1938 Hoechst lo empleó para producir una insulina de acción larga. Provocaba menos reacciones alérgicas que la protamina. En España se llamaba Depot-insulina[®] Bayer. Su acción comenzaba a las 2 horas y duraba unas 20 horas²⁵. En Alemania se retiró de la comercialización en el año 2005³⁴.

LAS INSULINAS DE ACCIÓN LENTA CON TRASCENDENCIA CLÍNICA

La insulina protamina

Fue desarrollada en 1936 por Hans Christian Hagedorn et al.³². Se distribuía en dos botellas que había que mezclar y usar antes de los 15 días³⁵, aunque realmente duraba hasta seis meses³⁶. Se administraba antes del desayuno,

inicialmente con una dosis igual a la que se empleaba previamente de insulina regular^{37,38}. Duraba unas 12-14 horas. La complejidad de su preparación la hizo desaparecer rápidamente.

La insulina zinc protamina (PZI)

En 1937 se pone en el mercado esta insulina desarrollada por Scott y Fisher³⁹. El zinc estabilizaba la suspensión y evitaba que se pegara al vial de vidrio, por lo que permitía su distribución como un líquido ya reconstituido en un vial, estable durante al menos seis meses. Además, el zinc desempeñaba un papel en la formación de un compuesto de insulina y protamina¹⁴.

Con la PZI se lograba claramente un mejor control de la diabetes. Se observó que estaba dentro de los límites normales (menos de 120 mg/dl de glucemia) solo el 6,6 % de los pacientes en tratamiento con insulina regular, un 53,3 % con la insulina protamina y hasta un 70,0 % con la PZI. Eso sí, eran más frecuentes las hipoglucemias, y se necesitaba, por lo general, una cantidad menor de insulina³⁶. Se administraba normalmente por la mañana y los pacientes debían tomar un suplemento alimentario hacia las 9 o 10 de la noche para evitar la hipoglucemia nocturna⁴⁰. Había que tener cuidado, porque con ella las hipoglucemias no daban síntomas adrenérgicos y comenzaban generalmente con un cuadro neurológico⁴¹. El problema era que no cubría bien las primeras horas del día y, por lo tanto, había que usar insulina rápida; pero no se debían mezclar en la misma jeringa, pues reaccionaban entre ellas⁴². Vamos, que al final eran otra vez dos pinchazos.

La histona zinc insulina

La histona es una proteína procedente del timo, descrita en 1937 por los argentinos Alfredo Biasotti, Venancio Deulofeu y Jorge Mendive. Esta insulina fue comercializada en 1942 por Eli Lilly⁴³. Era de acción más rápida pero más corta que la PZI⁴⁰. No tuvo un gran éxito comercial.

La insulina globina zinc

La desarrollaron en 1939 Laszlo Reiner, Donald S. Searle y Everett H. Lang para los laboratorios británicos Burroughs Wellcome & Co.⁴⁴. Estaba en el mercado en 1944⁴⁵. La globina se aislaba partiendo de hemoglobina de buey. En los pacientes que necesitaban menos de 40 UI

valía con una sola inyección, pero si precisaban más o eran jóvenes requerían dos⁴⁵. Los pacientes necesitaban un suplemento a media tarde y no eran raras las reacciones alérgicas a la globina⁹.

Insulina isofánica o insulina *neutral protamine Hagedorn*

Fue desarrollada en 1946 por Charles Krayenbühl y Thomas Rosenberg para Nordisk, que la comercializó en 1950. Contiene solamente 0,50 mg de protamina por cada 100 UI de insulina, en lugar de los 1,25 mg que contenía la PZI, lo que permitía su mezcla con la insulina rápida en la misma jeringuilla (evidentemente, su gran ventaja)⁴⁶. La NPH era una modificación de la PZI más estable. Se combinaba la insulina y la protamina en unas proporciones de «isofano» (sin exceso de insulina o protamina) a pH neutro⁴⁷. Aún existe hoy en día, pero de origen humano.

Insulinas lente

En 1952 Novo formula las insulinas denominadas «lente», tanto de origen porcino como bovino, mediante la adición de zinc para dotar de una acción prolongada a la insulina⁴⁸. En 1953 estarían en el mercado⁴⁹.

El mérito de Knud Hallas-Møller, Jørgen Schlichtkrull y Karl Pedersen, sus descubridores⁵⁰, estuvo en haber podido demostrar que la insulina es poco soluble respecto al pH de la sangre cuando se la pone en contacto con pequeñas cantidades de zinc, pero siempre y cuando no estén presentes los aniones fosfato y citrato.

Por este proceso se conseguía, inicialmente, la forma amorfa denominada «semilente», que era la de acción más rápida y corta. Posteriormente, empleando la recristalización de esta insulina en tres ocasiones seguidas, se lograba la forma cristalina, con una acción mucho más retardada que la forma amorfa. Se la denominó «ultralente»⁹. Se dejó el nombre de «lente» a la mezcla de semilente y ultralente en la proporción de 3 a 7⁵¹. Cubrían todo el día, pero había que ponerlas una hora antes de desayunar por su inicio diferido⁹. Apenas producían fenómenos de alergia local⁵².

Tan solo no eran útiles para las personas con diabetes que llamaban «frágiles», cuyos requisitos de insulina variaban día a día o incluso durante el mismo día. Tampoco para quienes precisaban más de 80 UI al día, pues, al estar inicialmente solo disponible la concentración de 40 UI/ml, la cantidad

de líquido que se debía inyectar era muy grande. Con el conjunto de estas tres insulinas se podía controlar a un 90 % de los pacientes con diabetes⁹.

Desgraciadamente, en nuestro país la insulina lente no fue superior a la PZI, pues se necesitaba una mayor cantidad para el control de la glucemia con una sola inyección, probablemente debido a nuestras tan particulares costumbres en los horarios de las comidas⁵¹.

Este grupo, que llegaría a suponer durante unos años la tercera parte de la producción de insulina en el mundo²⁹, lograba una acción de, al menos, 24 horas sin hipoglucemias nocturnas⁵³.

No obstante, los cristales que formaban las insulinas lente eran bloques cuboidales que, si bien daban como resultado un tiempo de acción prolongado, tendían a alinearse en grupos regulares que causaban, en ocasiones, atascos en los dispositivos de administración de la insulina⁵⁴. Además, los niveles de insulina en la sangre se mantenían unas 24 horas, pero de una forma muy variable, por lo que la secreción basal se imitaba de una forma muy inconsistente⁵⁵.

Las nuevas insulinas rápidas: Actrapid® y Crystal II

En 1965 Novo introduce dos insulinas rápidas, Actrapid® y Crystal II. Parten de la premisa de que para muchos pacientes la insulina cristalina o regular disponible hasta la fecha tarda demasiado tiempo en actuar⁵⁶. Actrapid® se prepara a partir de insulina de cerdo recristalizada y se denominada también **insulina soluble neutra**⁵⁷, pues tiene un pH de 7. Su acción es más rápida que la de la insulina soluble, que debe pasar del pH de 3 al pH neutro antes de alcanzar su actividad biológica⁵⁸.

La insulina Crystal II tenía la misma composición química y pH que la Actrapid®, pero se preparaba cristalizando insulina de vaca, que se absorbía más lentamente. La preparación comercial (Rapitard®) llevaba una mezcla de Actrapid® y Crystal II y lograba una acción mixta en su duración⁵⁸.

EL CAMBIO EN LA INSULINA: LA INSULINA ULTRAPURIFICADA Y LA INSULINA HUMANA

En 1973 Novo introduce las insulinas ultrapurificadas para evitar tanto las alergias que producían las impurezas que iban en las soluciones como la presencia de otras formas de

insulina. Las denominaron monocomponente²⁹, y el nombre comercial de la insulina lente ultrapurificada era Monotard®. La compañía había demostrado que las proteínas que acompañaban a la insulina (un conjunto de hormonas pancreáticas como el polipéptido intestinal vasoactivo, el glucagón, el polipéptido pancreático y la somatostatina⁵⁹) eran la mayor fuente de problemas inmunológicos⁷. La competencia estadounidense (Lilly) rápidamente adoptó sus propias técnicas para la depuración de la insulina⁷.

Estas insulinas disminuían la lipotrofia. Es más, estimulaban la reacumulación de la grasa subcutánea cuando se inyectaban en el área afectada, de forma que mejoraban este tan indeseado efecto secundario^{60,61}. También eran débilmente inmunogénicas^{56,60,62}.

Finalmente, en 1978, Genentech produce la insulina biosintética «humana» con bacterias. La licencia la compran los laboratorios Lilly. El primer ensayo clínico se llevó a cabo en 17 voluntarios en julio de 1980 en el Guy's Hospital de Londres⁶³. Con ello se marca el principio del fin de las viejas insulinas.

¿Por qué fue el fin? Si bien el pico de acción de la insulina humana es casi igual, su duración es mucho menor; una duración que ya había disminuido desde la purificación (se sospechaba que los «contaminantes» la aumentaban)⁶⁴. El hecho más destacable es la comparación de la Ultratard® humana frente a la bovina, pues su tiempo de acción disminuye en casi un 50 %, de forma que pasa de las 35-53 horas a tan solo 12-18 horas, con lo que desaparece su gran ventaja: ser una insulina de una sola aplicación diaria⁶⁵. A mayores, siempre se ha sospechado que las insulinas humanas producen más hipoglucemias y muertes súbitas que las porcinas/bovinas, probablemente por existir diferencias en los mecanismos contrarreguladores que emplea el cuerpo para contrarrestar la reducción de la glucemia⁶⁶. Lamentablemente, al imponerse comercialmente la insulina humana, nunca se desarrollaron estudios en este sentido. O los tenían, y están escondidos en una caja fuerte a buen recaudo.

Por lo tanto, nos encontramos con una conclusión de cajón. La insulina de cerdo y de vaca, que difieren de la insulina humana en uno y tres aminoácidos, respectivamente⁶⁷, son análogos de insulina humana «naturales», con distintas propiedades, entre las que destaca la mayor duración en su acción, que es algo que se ha buscado sin cesar en los análogos sintéticos.

Por ello rogamos al lector que lea la tabla 1, donde se resumen las características de todas las viejas insulinas, bajo

Tabla 1. Características farmacológicas de las insulinas que a lo largo del tiempo han tenido una importancia relevante por su uso clínico. La gran variabilidad se debe a las diferentes marcas y lotes

Insulina	Nombre comercial	Inicio	Pico	Final
Rápidas				
Insulina amorfa*	Insulina + fabricante	15 minutos	1-2 horas	5-6 horas
Insulina cristalina*	Normal (Nordisk-Abelló)	20 minutos	2-4 horas	6-7 horas
Actrapid*	Actrapid MC®* (Novo) Velosulin®* (Nordisk)	15 minutos	2-4 horas	6-8 horas
Semilentas				
Insulina protamina	Retard-Leo (Nordisk)	¿?	¿?	12-14 horas
Insulina Surfén®	Depot-insulina Bayer	2 horas	¿?	20 horas
Insulina histona zinc	¿?	1-2 horas	6-8 horas	18-22 horas
Insulina globina zinc	Insulina globina (Gayoso Wellcome)	1-2 horas	8 horas	17-24 horas
Isofánica o <i>neutral protamine Hagedorn</i>	Retardada NPH (Novo) Insulatard (Nordisk)	1,5-2 horas	8-12 horas	18-24 horas
Insulina zinc amorfa semilente	Semilente MC (Novo)	1 hora	6-12 horas	12-16 horas
Rapitard®	Rapitard (Novo)	20 minutos	6-9 horas	14-20 horas
Lentas				
Insulina zinc protamina	Protamina Zinc (Novo)	3-4 horas	14-20 horas	24-36 horas
Insulina zinc cristalizada	Ultralente (Novo)	4-6 horas	12-16 horas	24-30 horas
Insulina zinc mixta	Lente (Novo), de vaca Monotard (Novo), de cerdo	1 hora	12-16 horas	24 horas

* Las características de las insulinas rápidas son por vía subcutánea o intramuscular. Por vía intravenosa su efecto es casi inmediato.

dicha perspectiva. Hay que tener en cuenta que la Actrapid® o la NPH que reflejamos en dicha tabla no son las actuales de origen humano. Por ello llamará la atención esas duraciones mucho más largas. Además, se puede apreciar que los rangos son muy amplios. Debido a los procesos de fabricación existentes por entonces, sus características variaban entre las diferentes marcas comerciales e, incluso, dentro de la misma marca, de un lote a otro⁶⁸.

¿DÓNDE ESTÁN LAS VIEJAS INSULINAS?

Actualmente, de los antiguos «análogos naturales» solo hay dos en el mercado, y se encuentran aprobados en el campo de la veterinaria. Son la insulina lente (Vetsulin®/Caninsulin® y la pluma VetPen®) y la insulina PZI (PZI-Vet®) de origen bovino (90 %)/porcino (10 %)⁶⁷. No obstante, no se recomienda la de origen bovino para perros porque produce muchos anticuerpos que pueden dificultar la respuesta al tratamiento⁶⁹; por ello, la insulina lente disponible hoy en día es de origen porcino⁷⁰. Cabe destacar que la insulina porcina y la canina son estructuralmente iguales, mientras que en el caso de los gatos su insulina difiere en dos aminoácidos. Sus propiedades son diferentes a las descritas para humanos (tabla 2).

Tabla 2. Características de las antiguas insulinas en el perro y en el gato

Tipo de insulina	Pico (horas)		Duración (horas)	
	Gato	Perro	Gato	Perro
Lente porcina	2 y 8	4 y 11	8 a 10	16
Insulina zinc protamina bovina/porcina	2 a 6	10 a 12	13 a 24	20

¿QUÉ NOS ENSEÑA NUESTRO PASADO?

Hace no tanto tiempo nuestros colegas y los pacientes portadores de una diabetes lo tenían muy complicado. Los médicos, porque había un sinfín de insulinas y tenían que valorar cuál y de qué marca era la que le iba mejor a cada paciente. Es más, ni siquiera tenían claro quién padecía diabetes, pues no fue hasta 1980 cuando hubo un claro consenso sobre los criterios diagnósticos⁷¹. El paciente, porque tenía que evitar equivocarse al administrarla. No debían confundirse entre las que eran claras o turbias y, en ocasiones, no debían equivocarse al emplear la jeringuilla, pues las había de distintas concentraciones, ya que todas

existían en concentraciones de 20 y 40 UI/ml y la rápida tenía, además, 80 UI/ml⁷². A esto se le sumaba que el autocontrol se hacía, cuando era posible, mediante las glucosurias. No había glucómetros ni hemoglobina glucosilada, pues no se descubrió hasta 1968⁷³. Sin embargo, lograban tener a un 80-90 % de los pacientes dentro de sus niveles óptimos, que eran glucemias en ayunas por debajo de 150 mg/dl y posprandiales menores de 200 mg/dl. Todo ello con unas insulinas fabricadas con unos márgenes de tolerancia amplios, quizá demasiado amplios⁷⁴. Lo cierto es que es para quitarse el sombrero ante el trabajo que hacía

el binomio paciente con diabetes/médico para el control de la glucemia.

La pregunta final es: ¿no serían esas insulinas, fabricadas con criterios de calidad y homogeneidad del siglo XXI, una alternativa más barata en los países que no se pueden permitir los precios actuales? ¿Los perfiles farmacológicos de estos análogos naturales no podrían competir con los análogos sintéticos? Probablemente, son dos preguntas de las que nunca sepamos la respuesta. Los caminos actuales de la insulina no van por ahí.

BIBLIOGRAFÍA

- Banting FG, Best CH, Collip JB, Macleod JJR, Noble EC. The effect of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits. *Am J Physiol* 1922;62:162-76.
- Joslin EP. Insulin, old and new, in the treatment of diabetes. *CMAJ* 1936;35:526-31.
- Owens DR. Human insulin: clinical pharmacological studies in normal man. New York: Springer; 2013.
- Abel JJ. Crystalline insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1926;12:132-6.
- Ortega Núñez A. Estado actual del tratamiento de la diabetes. *Rev Clin Esp* 1953;48:182-96.
- Revel AJ. The modern concept of diabetes. *J Kans Med Soc* 1940;41:8-12.
- Sönksen PH. The evolution of insulin treatment. *Clin Endocrinol Metab* 1977;6:481-97.
- Litter M. Farmacología del metabolismo: hidratos de carbono. En: Litter M (editor). *Farmacología experimental y clínica*. 6.ª ed. Buenos Aires: Editorial Librería El Ateneo; 1980. p. 991-1006.
- Nabarro DJN, Stowers JM. The insulin zinc suspensions. *Br Med J* 1953;2:1027-30.
- Harrison GA. Insulin in alcoholic solution by the mouth. *Br Med J* 1923;2:1204-5.
- Martini E. On the action of precipitated insulin administered by mouth. *J Physiol* 1931;72:199-200.
- Murlin JR, Gibbs CBF, Romansky MJ, Steinhausen TB, Truax FL. Effectiveness of per-oral insulin in human diabetes. *J Clin Invest* 1940;19:709-22.
- Woodyatt RT. The clinical use of insulin. *J Metab Research* 1922;2:793-801.
- Best CH. The prolongation of insulin action. *Ohio J Sci* 1937;37:362-77.
- Telfer SV. The Administration of insulin by inunction. *Br Med J* 1923;1:715.
- Fisher NF. The absorption of insulin from the intestine, vagina, and scrotal sac. *Am J Physiol* 1923;67:65-71.
- Gänsslen M. Über inhalation von insulin. *Klin Wochensubcutaneoushr* 1925;4:71.
- Major RH. The intranasal application of insulin, experimental and clinical experiences. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935;51:21-7.
- Heubner W, De Jongh S, Laquer E. Über inhalation von insulin. *Klin Wochensubcutaneoushr* 1924;3:2342-3.
- Hirschler B. How drug price pressure helped sink Novo's insulin pill. 2016. Disponible en: URL: <https://www.reuters.com/article/us-novo-nordisk-insulin-pill/how-drug-price-pressure-helped-sink-novos-insulin-pill-idUSKBN13B22I> [último acceso: 8 de diciembre de 2017].
- Suranyi L, Szalai F. Influence of lipoids on increasing potency of action of insulin. *Klin Wochensubcutaneoushr* 1930;9:2159.
- Leyton O. The administration of insulin in suspension. *Lancet* 1929;213:756-759.
- De Oya JC. Las insulinas de efecto prolongado. *Rev Clin Esp* 1940;1:170-4.
- Umber F, Störing FK, Glet E. Klinische und Ambulante Erfahrungen mit Verschiedenen Insulindepotpräparaten an 250 Diabetikern. *Klin Wochensubcutaneoushr* 1938;17:190-6.
- Rodríguez-Miñón JL. Las insulinas de acción lenta. Sus indicaciones y manejo en el tratamiento de la diabetes. *Rev Clin Esp* 1943;10:56-64.
- Vargas L. Subcutaneous implantation of insulin in diabetes mellitus. *Lancet* 1949;253:598-601.
- Burgess N, Campbell JMH, Osman AA, Payne WW, Lond BS, Poulton EP. Early experiences with insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Lancet* 1923;202:777-82.
- Wermer P, Monguio J. Antagonism of insulin and pituitrin. Clinical cases. *Klin Wochensubcutaneoushr* 1933;12:748.
- Novo Nordisk. *Novo Nordisk history*. 3rd ed; Bagsværd, Denmark. Novo Allé. 2011.

30. Holland G, Weyer M. Treatment of diabetes mellitus with depot insulin (deposulin). *Munchener Medizinische Wochenschrift* 1938;85:215-8.
31. De Jongh ES, Laqueur E. Einfluss des Trockengehalts (Reinheitsgrad) auf die Wirkung des Insulins. *Biochem Zeit* 1925;163:371.
32. Hagedorn HC, Jensen BN, Krarup NB, Wodstrup I. Protamine insulinate. *JAMA* 1936;106:177-80.
33. Fisher AM, Scott DA. CXXXII. Zinc content of bovine pancreas. *Biochem J* 1935;29:1055-8.
34. Sanofi. Hintergrundinformationen 'die geschichte des insulins'. Disponible en: URL: <http://www.sanofi.de/1/de/de/layout.jsp?cnt=EE51B94B-B64F-4A28-A3EE-62C1197572A2> [último acceso: 17 de noviembre de 2017].
35. Rabinowitch IM, Fowler AF, Corcoran AC. Observations on the action of protamine and insulin in the treatment of diabetes mellitus. *CMAJ* 1936;35:124-9.
36. Rabinowitch IM, Foster JS, Fowler AF, Corcoran AC. Clinical experiences with protamine-zinc-insulin and other mixtures of zinc and insulin in diabetes mellitus. *CMAJ* 1936;35:239-52.
37. Root HE. Protamine Insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1936;52:40-51.
38. Kerr RB, Best CH, Campbell WR, Fletcher AA. Protamine insulin. *CMAJ* 1936;34:400-1.
39. Scott DA, Fisher AM. The prolongation of insulin action by protamine and zinc. *Proc Am Soc Biol Chem* 1936;8:LXXXVIII.
40. MacBryde CM, Roberts HK. A new modified protamine zinc insulin: comparison with histone zinc insulin, clear, and standard protamine zinc insulins. *J Clin Invest* 1943;22:791-7.
41. Sherrill JW. Clinical experiences and experiments with protamin-zinc insulin: the potential danger of hypoglycaemia. *Cal West Med* 1938;49:13-20.
42. Fisher AM. Insulin preparations. *CMAJ* 1955;73:1-8.
43. Joslin EP. The use of insulin in its various forms in the treatment of diabetes. *Bull NY Acad Med* 1942;18:200-16.
44. Rabinowitch IM, Fowler AF, Bensley EH, Gordon AL, Mountford M. Globin insulin. *CMAJ* 1947;56:595-605.
45. Pugh DW. The indications for globin insulin. *Br Med J* 1950;2:657-8.
46. Burnham DKB. Insulin and insulin mixtures-NPH insulin. *Calif Med* 1951;75:412-5.
47. Owens DR. Insulin preparations with prolonged effect. *Diabetes Technol Ther* 2011;13(Suppl 1):S5-14.
48. Gualandi-Signorini AM, Giorgi G. Insulin formulations: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2001;5:73-83.
49. Hale D. Novo Nordisk history. København; Corporate Communications Denmark; 2002.
50. Hallas-Møller K, Petersen K, Schlichtkrull J. Crystalline and amorphous insulin-zinc compounds with prolonged action. *Science* 1952;116:394-8.
51. Rodríguez-Miñón JL. Nuestra experiencia terapéutica con las nuevas insulinas zinc. *Rev Clin Esp* 1954;54:174-80.
52. Murray I, Wilson RB. The new insulins-lente, ultralente, and semilente. *Br Med J* 1953;2:1023-6.
53. Lawrence RD, Oakley W. A new long-acting insulin; a preliminary trial of lente Novo insulin. *Br Med J* 1953;1:242-4.
54. Strakosch C. The discovery of insulin. Brisbane: University Endocrine Department. Greenslopes Private Hospital; 2004. Disponible en: URL: http://www.historicgreenslopes.com/documents/Booklet_The%20Discovery%20of%20Insulin%2006.pdf [último acceso: 10 de octubre de 2017].
55. Binder C, Lauritzen T, Faber O. Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care* 1984;7:188-99.
56. Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M. Insulin Rapitard and insulin Actrapid. *Acta Med Scand* 1965;177:103-13.
57. Montgomery DAD. Modern insulin and insulin therapy. *Ulster Med J* 1978;47:39-43.
58. Clarke FB, Munro JF, Duncan LJP. Time-action studies and clinical trial of Actrapid and Crystal II Novo insulins. *Br Med J* 1965;2:265-7.
59. Bloom SR, Adrian TE, Mitchell SJ, Barnes AJ, Kohner EM. Dirty insulin, a stimulant to autoimmunity (Abstract). *Diabetologia* 1976;12:381.
60. Bruni B, D'Alberto M, Osenda M, Ricci C, Turco GL. Clinical trial with monocomponent lente insulins. Preliminary report. *Diabetologia* 1973;9:492-8.
61. Teuscher A. Treatment of insulin lipoatrophy with monocomponent insulin. *Diabetologia* 1974;10:211-4.
62. Deckert T, Andersen OO, Poulsen JE. The clinical significance of highly purified pig-insulin preparations. *Diabetologia* 1974;10:703-8.
63. Borgeño CA, Zinman B. Insulins: past, present, and future. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2012;41:1-24.
64. Owens DR, Jones IR, Birtwell AJ, Burge CTR, Luzio S, Davies CJ, et al. Study of porcine and human isophane (NPH) insulins in normal subjects. *Diabetologia* 1984;26:261-5.
65. Tattersall RB. Bovine insulina (letter). *Br Med J* 1992;305:831.
66. MacPherson JN, Feely J. Insulin. *Br Med J* 1990;300:731-6.
67. Zerrenner D, Peterson M, Crawford MA. The evolution of insulin therapy. *Compend Contin Educ Vet* 2007;29:522-36.
68. Belmonte MM, Colle E, De Belle R, Murthy DYN. Variability of NPH insulin preparations. *CMAJ* 1971;104:133-8.
69. Rucinsky R, Cook A, Haley S, Nelson R, Zoran DL, Poundstone M. AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2010;46:215-24.
70. Thompson A, Lathan P, Fleeman L. Update on insulin treatment for dogs and cats: insulin dosing pens and more. *Veterinary Medicine: Research and Reports* 2015;6:129-42.
71. World Health Organization. World Health Organization expert committee on diabetes mellitus: second report.

[Informe técnico 646.] Genève: World Health Organization; 1980.

72. Hirsh B. Standardization of insulin. Br Med J 1958;1:828-9.

73. Rahbar S. An abnormal haemoglobin in red cells of diabetics. Clin Chim Acta 1968;22:1628-34.

74. United States Pharmacopeial Convention, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Información de medicamentos. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 1989.

Factores de riesgo cardiovascular emergentes frente a clásicos

Carlos Brotons Cuixart, Diana Fernández Valverde, Irene Moral Peláez

Unidad de Investigación. Equipo de Atención Primaria Sardenya-Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau. Barcelona

FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS

La hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes y el tabaquismo son factores de riesgo mayores y causales de morbi-mortalidad cardiovascular. Estos factores «clásicos» se utilizan comúnmente para evaluar el riesgo cardiovascular absoluto en las consultas de Atención Primaria y especializada.

El estudio que ha descrito más recientemente la carga de estos factores de riesgo cardiovascular clásicos en la población española es el «Estudio de nutrición y riesgo cardiovascular en España» (ENRICA), realizado en el año 2010. Se trata de un estudio descriptivo, transversal y de base poblacional representativa de la población general española mayor de 18 años, donde se establecen la prevalencia, el conocimiento, el tratamiento y el control de cada uno de los principales factores de riesgo cardiovascular.

Hipertensión arterial

La hipertensión, definida como unas cifras de presión arterial sistólica/diastólica obtenidas de forma protocolizada en la clínica $\geq 140/90$ mmHg, o estar tratado con medicamentos antihipertensivos, es un problema de salud pública importante debido a su alta prevalencia en muchos países, especialmente en las personas mayores. La prevalencia de la hipertensión en la población general adulta de España se estima que es del 33 %¹.

Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia, considerada como cifras de colesterol total superiores a 200 mg/dl, o bien recibir un tratamiento farmacológico hipolipemiente, es el factor de riesgo más prevalente y afecta aproximadamente al 50 % de la población adulta española². Aun considerando cifras de colesterol total altas (≥ 250 mg/dl), la elevada prevalencia de la

hipercolesterolemia persiste (alrededor del 43 % de los varones y el 40 % de las mujeres en población de entre 35 y 74 años).

Diabetes

En España, la prevalencia de diabetes en población general mayor de 18 años oscila entre un 7 y un 13 %, según algunos estudios de base poblacional³. Un estudio realizado en Cataluña⁴ mostró que únicamente un 13 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que estaban en prevención primaria y un 12 % de los pacientes en prevención secundaria tenían buen control de los principales factores de riesgo cardiovascular (hemoglobina glucosilada ≤ 7 %, presión arterial $\leq 130/80$ mmHg y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) < 130 mg/dl en prevención primaria y < 100 mg/dl en prevención secundaria).

Tabaquismo

La prevalencia global de tabaquismo en el año 2012 en España fue del 23,62 % y provocó 60 456 muertes. El 15,23 % de las muertes ocurridas en España en el 2012 es atribuible al consumo de tabaco⁵.

CARGA DE LOS FACTORES DE RIESGO EN ATENCIÓN PRIMARIA

El reciente estudio IBERICAN, estudio longitudinal centrado en el análisis del riesgo cardiovascular en adultos atendidos en Atención Primaria en España, muestra que la prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular es elevada, y su control, escaso⁶. Así, el 50,3 % de los sujetos tiene dislipemia; el 47,4 %, hipertensión; el 29,7 %, sedentarismo; el 28,2 %, obesidad abdominal; el 19 %, diabetes; y el 18 % fuma. El grado de control de dislipemia, hipertensión y diabetes fue

del 25,8 %, el 58,5 % y el 75,9 %, respectivamente. El 15,6 % de los sujetos tiene antecedentes de enfermedad cardiovascular, el 7,8 % de cardiopatía isquémica, el 4,6 % de ictus, el 9,6 % de microalbuminuria, el 5,5 % de fibrilación auricular y el 2,9 % de insuficiencia cardíaca.

FACTORES DE RIESGO EMERGENTES

En las últimas décadas se han identificado otros factores de riesgo (los denominados factores de riesgo emergentes) con implicaciones clínicas potencialmente importantes para la prevención cardiovascular, ya sea a través de la mejora en la predicción del riesgo o para tratar las enfermedades cardiovasculares (tabla 1). Este interés viene dado por el hecho de que los factores de riesgo clásicos no explican la variación interindividual del riesgo cardiovascular. Por

Tabla 1. Factores de riesgo emergentes de las enfermedades aterotrombóticas

- **Biomarcadores lipídicos:**
 - Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad
 - Triglicéridos
 - Lipoproteína (a)
 - Apolipoproteína A1 y B
 - Lipoproteína asociada a fosfolipasa A2
- **Biomarcadores inflamatorios:**
 - Proteína C reactiva
 - Interleucinas 1, 6 y 18
 - Factor de necrosis tumoral α
- **Biomarcadores de hemostasia y trombosis:**
 - Fibrinógeno
 - Factores de coagulación II, V y VIII
 - Antígeno del factor von Willebrand
 - Activador de plasminógeno tisular
 - Inhibidor del activador del plasminógeno 1
 - Dímero D
- **Biomarcadores cardíacos:**
 - Troponina de alta sensibilidad
 - Péptido natriurético tipo B
- **Biomarcadores renales:**
 - Creatinina
 - Microalbuminuria
 - Cistatina C
 - Calcio
 - Fosfato/factor de crecimiento fibroblástico 23
 - Ácido úrico
- **Otros factores:**
 - Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura
 - Factores psicosociales
 - Técnicas de imagen

ejemplo, una proporción no desdeñable de pacientes (un 10-15 %) que padecen enfermedad cardiovascular no tiene ningún factor de riesgo cardiovascular clásico. Para muchos de estos factores emergentes la relación causal con la enfermedad cardiovascular no está bien establecida, aunque existen diversas líneas de investigación ya en marcha que exploran estas relaciones⁷.

Una relación estadísticamente significativa entre un factor de riesgo emergente y la enfermedad cardiovascular es reveladora, pero no es suficiente para determinar si resulta clínicamente relevante. La significación estadística en este caso indica solo que la concentración o el nivel del factor de riesgo difieren entre los individuos con y sin la enfermedad. Debido a que la distribución de las concentraciones de un factor emergente entre los que padecen la enfermedad y los que no la padecen puede solaparse sustancialmente, el valor de este en un determinado individuo es muy limitado, aun incluso existiendo una asociación estadística en el total de la muestra. Por este motivo se ha propuesto combinar criterios (discriminación, calibración y reclasificación), para evaluar la utilidad de un nuevo factor (tabla 2).

Hoy en día también disponemos de evidencias nuevas basadas en estudios de aleatorización mendeliana. Lo que caracteriza estos estudios es la utilización de variantes génicas, donde el fenómeno natural variable elegido corresponde a un determinado polimorfismo génico que esté relacionado con algún factor de exposición, candidato de ser causa de alguna enfermedad o desenlace que se quiera analizar. Esta metodología se fundamenta en la segunda ley de Mendel (ley de segregación de los caracteres), que indica que, salvo excepciones, el reparto de los genes parentales entre los gametos sucede de manera aleatoria gracias a la división meiótica que sufren las células germinales durante la gametogénesis. Es decir, la transferencia génica de padres a hijos es un suceso al azar (aleatorización natural) que puede asemejarse a la asignación casual a los diferentes grupos experimentales que se hace en un ensayo clínico aleatorizado. Esta circunstancia ha permitido que los estudios de aleatorización mendeliana se equiparen a los ensayos clínicos, con la diferencia de que a los individuos participantes en el estudio de aleatorización mendeliana se los asigna al azar a diferentes genotipos, en lugar de a los distintos grupos del ensayo clínico. Por ejemplo, los individuos son asignados naturalmente al nacer a una variante genética que aumente los niveles de c-LDL o bien a no heredar dicha variante. Las personas que llevan la variante y las que no la llevan son seguidas para detectar la aparición de un resultado de interés. Gracias a esta metodología, actualmente se están realizando importantes avances en el estudio de las relaciones existentes entre diferentes factores de riesgo emergentes y determinadas enfermedades cardíacas.

Tabla 2. Criterios de selección para evaluar el valor predictivo incremental de los nuevos biomarcadores

Estadístico	Atributo	Descripción	Ventajas	Limitaciones
Estadístico C, área bajo la curva	Discriminación	Captura la sensibilidad y especificidad a través de un rango completo de puntos de corte	Fácil de entender	Es difícil que los nuevos biomarcadores incrementen el estadístico C cuando las variables existentes discriminan bien
Prueba de Hosmer-Lemeshow	Calibración	Evalúa la concordancia entre las tasas de eventos estimados y las tasas de eventos observados	Evalúa la precisión de los riesgos previstos (base para las decisiones clínicas)	Sensible a las diferencias basales de riesgo de la población. Podría ser poco precisa si no se hacen ajustes en el modelo (recalibración)
Mejora de la reclasificación neta	Reclasificación	Evalúa la proporción de individuos reclasificados correctamente mediante la adición de un nuevo biomarcador(es)	Clínicamente relevante cuando las categorías de riesgo están vinculadas a decisiones de tratamiento Incorpora la precisión de reclasificación	Sensible a los cambios en el número de categorías de riesgo y elección de puntos de corte Da el mismo peso a las reclasificaciones que es poco probable que afecten a las decisiones clínicas

Factores lipídicos

Se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos y estudios de aleatorización mendeliana que el c-LDL es un agente causal de la enfermedad cardiovascular, y se considera un objetivo primario para la prevención cardiovascular.

En la actualidad, se han descrito otros mecanismos novedosos, como la inhibición de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCK9). Los anticuerpos monoclonales que inhiben la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 producen reducciones muy importantes del c-LDL y, recientemente, en el estudio FOURIER se ha demostrado una disminución significativa de un 15 % de la morbimortalidad cardiovascular⁸ en pacientes con enfermedad cardiovascular y en tratamiento con estatinas.

Las lipoproteínas de alta densidad se conocen como lipoproteínas antiaterogénicas. Estas recogen el colesterol de los tejidos periféricos para transportarlo al hígado y una parte se elimina por vía biliar y la otra se reutiliza. Los ensayos para tratar de disminuir la enfermedad cardiovascular con inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (torcetrapib, evacetrapib y dalcetrapib), a pesar de aumentar de forma más que notable los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (entre un 30 y un 120 %), su capacidad de flujo de colesterol y disminuir (de forma modesta) los niveles de c-LDL, no han dado por el momento resultados positivos. Recientemente, se ha comunicado que, en el ensayo REVEAL, el anacetrapib ha obtenido resultados favorables en la variable combinada de muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio y revascularización co-

ronaria en pacientes de riesgo alto que ya estaban recibiendo una estatina de alta intensidad.

Aunque las concentraciones de triglicéridos se asocian débilmente con la enfermedad cardiovascular y no mejoran la predicción del riesgo cuando se añaden a los factores de riesgo clásicos, estudios de aleatorización mendeliana recientes sugieren que las lipoproteínas ricas en triglicéridos pueden estar implicadas causalmente en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. La lipoproteína lipasa y la apolipoproteína C3 están íntimamente ligadas al metabolismo de los triglicéridos. Se ha demostrado que los polimorfismos genéticos en los genes de la lipoproteína lipasa y la apolipoproteína C3 que dan lugar a altas concentraciones de triglicéridos se asocian a un aumento del riesgo de infarto de miocardio. La lipoproteína (a) o Lp(a) es una lipoproteína similar al c-LDL, y sus concentraciones se asocian positivamente con la enfermedad coronaria y menos con ictus. No está claro que la Lp(a) mejore la predicción del riesgo, pero sí se ha visto, sin embargo, que polimorfismos genéticos en el gen *LPA* indican que la Lp(a) está asociada causalmente con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

En la actualidad, hay ensayos clínicos en marcha con fármacos que disminuyen la Lp(a) y los triglicéridos.

Marcadores inflamatorios

Los procesos inflamatorios pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad vascular aterosclerótica. Sin embargo, la evidencia que disponemos

sobre la relevancia causal en el riesgo de enfermedad vascular es escasa.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda y es el marcador inflamatorio del que hoy en día disponemos de más estudios. Un metanálisis realizado con datos individuales mostró que una elevación de una desviación estándar de las concentraciones de PCR se asociaba a un aumento del riesgo de enfermedad coronaria del 37 % y con un incremento del riesgo de ictus del 27 %. Sin embargo, en un metanálisis de estudios de aleatorización mendeliana se observó que los genes que codifican la PCR no se asociaron con un aumento de riesgo de la enfermedad coronaria.

El único ensayo clínico que se ha llevado a cabo con el objetivo de reducir la PCR es el reciente estudio CANTOS. Pacientes con un infarto de miocardio previo y concentraciones altas de PCR recibieron tres dosis de canakinumab o placebo. En el grupo con canakinumab se constató una reducción de las concentraciones de PCR dependiente de la dosis, sin observarse una disminución del c-LDL. La dosis de 150 mg de canakinumab redujo un 15 % de manera estadísticamente significativa la variable principal combinada de infarto de miocardio, ictus no fatal y muerte por enfermedad cardiovascular⁹.

Existe menos evidencia de otros marcadores inflamatorios, como las interleucinas 1, 6 y 18 o el factor de necrosis tumoral α . Actualmente, hay ensayos clínicos en curso.

Biomarcadores hemostáticos y trombóticos

El fibrinógeno es el factor hemostático más estudiado. Un metanálisis de estudios observacionales prospectivos puso de relieve que un aumento de 1 g/l de fibrinógeno plasmático se asociaba a un incremento del 82 % de enfermedad coronaria y también a un incremento de un 82 % de ictus, aunque no se ha demostrado la asociación causal con los estudios de aleatorización mendeliana.

Existe menos evidencia de otros factores hemostáticos, como el activador tisular del plasminógeno, el dímero D o el factor von Willebrand.

Marcadores cardíacos

Las concentraciones altas de péptidos natriuréticos (como la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral [NT-proBNP]) en pacientes sin enfermedad cardiovascular

se han asociado a elevación del riesgo de enfermedad coronaria, ictus o insuficiencia cardíaca. Sin embargo, añadir la NT-proBNP a los modelos de riesgo con los otros factores clásicos mejora muy modestamente la predicción del riesgo. Los datos de los que disponemos acerca de la troponina de alta sensibilidad (troponina T y troponina I) y su capacidad de mejorar la predicción del riesgo todavía son más escasos que los que tenemos de la NT-proBNP.

Factores renales

Se ha visto que una reducción de un 30 % en la función renal medida mediante el filtrado glomerular se asocia a un aumento del 30 % en el riesgo cardiovascular. Una reducción del filtrado de 60 a 10 ml/min/1,73 m² se asocia a un incremento de hasta cuatro veces el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Se han descrito algunos factores de riesgo emergentes como la homocisteína o el ácido úrico, que serían los responsables de la elevación del riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal no explicada por la presión arterial. Sin embargo, la evidencia existente hasta la fecha no va a favor de que sean factores causales de la enfermedad cardiovascular.

Las concentraciones altas de fosfato se han relacionado con un aumento de la calcificación arterial renal. Cada aumento de 0,3 mmol/l de fosfato (lo que equivale a una reducción del filtrado glomerular de 10 ml/min/1,73 m²) se asocia a un incremento de un 30 % en la enfermedad cardiovascular. No obstante, no existen ensayos clínicos que hayan demostrado el beneficio de la reducción del fosfato.

Otros factores de riesgo

Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura

La historia familiar (primer grado de parentesco) de una enfermedad cardiovascular prematura, antes de 55 años en los hombres y antes de los 65 años en las mujeres, eleva el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente, por lo que se recomienda preguntar a los pacientes sobre estos antecedentes, ya que podrían modificar su riesgo. Algunos marcadores genéticos se han asociado con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, pero todavía no se recomienda su uso en la práctica clínica.

Factores psicosociales

La clase socioeconómica baja, la falta de apoyo social, el estrés en el trabajo y en la vida familiar, la hostilidad, la depresión, la ansiedad y otras enfermedades mentales se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular y a un peor pronóstico de la enfermedad cardiovascular, una vez ya presente¹⁰.

Técnicas de imagen

Actualmente, no se han valorado de una manera rigurosa como herramientas de cribado en la evaluación del riesgo

cardiovascular. Se necesita más evidencia en la calibración, reclasificación y coste-efectividad. No se ha demostrado que la reducción de la presión arterial o del colesterol en aquellos pacientes reclasificados como de riesgo alto o con una prueba de imagen mejore el pronóstico. Las pruebas de imagen más estudiadas son el calcio intracoronario mediante tomografía axial computarizada coronaria (una puntuación ≥ 300 en unidades Agatston o el percentil 75 por edad, sexo y raza se consideran indicativos de un aumento del riesgo), la presencia de placas arterioscleróticas carotídeas y un índice tobillo-brazo $< 0,90$. No se recomienda la medición del grosor de la íntima-media carotídea debido a la falta de estandarización del método, la alta variabilidad y la baja reproducibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banegas JR, Graciani A, De la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillon P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 2012;60: 898-905.
2. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayan-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:551-8.
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
4. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermsilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35:774-9.
5. Córdoba García R, Camarrelles Guillem F, Muñoz Seco E, Gómez Puente J, Ramírez Manent JI, San José Arango J, et al. Recomendaciones sobre estilos de vida. *Aten Primaria* 2016;48(Supl 1):S27-38.
6. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MA, Llisterri Caro JL, Pallarés Carratalá V, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, et al.; en representación de los investigadores del estudio IBERICAN. Características basales y manejo clínico de los primeros 3.000 pacientes incluidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal). *Semergen* 2017;43:493-500.
7. Lacey B, Herrington WG, Preiss D, Lewington S, Armitage J. The role of emerging risk factors in cardiovascular outcomes. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:1-10.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
9. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.

Tratamiento ambulatorio de la descompensación hiperglucémica

Alicia Taboada Duro

Médico de familia. Centro de Atención Primaria Can Mariner. Santa Coloma de Gramenet (Barcelona)

La hiperglucemia suele ser motivo de consulta frecuente en los servicios de Urgencias de Atención Primaria. En ocasiones se presenta como consecuencia de descompensaciones de pacientes con diabetes mellitus (DM) ya conocida (generalmente hiperglucemias francas) y en otros casos constituye un hallazgo durante la evaluación de un paciente que consulta por otro motivo (hiperglucemia variable: desde leve hasta grave).

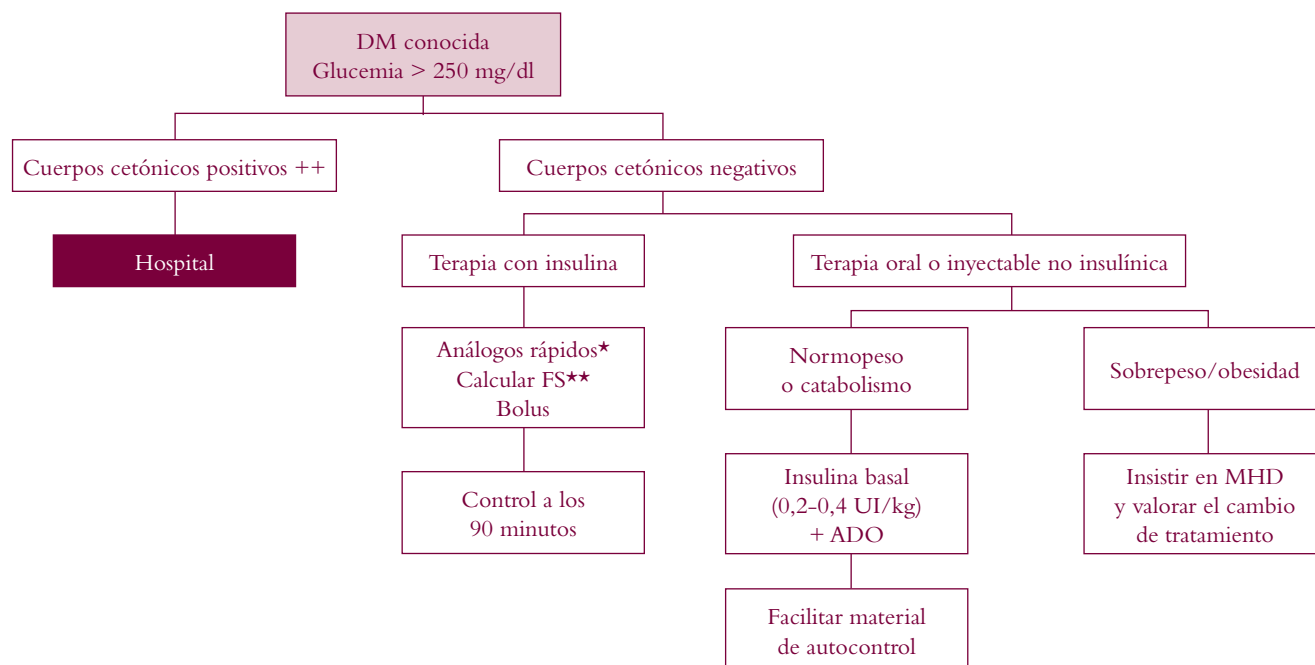
Dada su prevalencia (y por ser motivo de derivación a urgencias hospitalarias que en muchas ocasiones serían innecesarias, ya que podrían resolverse ambulatoriamente), hemos desarrollado un algoritmo de actuación (figuras 1 y 2).

Se considera hiperglucemia aquella cifra de glucemia por encima de los límites normales, es decir, > 126 mg/dl en ayunas de 8 horas o > 200 mg/dl tras la ingesta. Pero se suele considerar hiperglucemia y con riesgo de descompensación si las cifras son ≥ 250 mg/dl o 300 mg/dl (cifra que varía según los autores).

FACTORES DESENCADENANTES

La descompensación hiperglucémica de un paciente con DM (una vez descartados errores de medición) debe

Figura 1. Algoritmo de actuación en el paciente diabético conocido



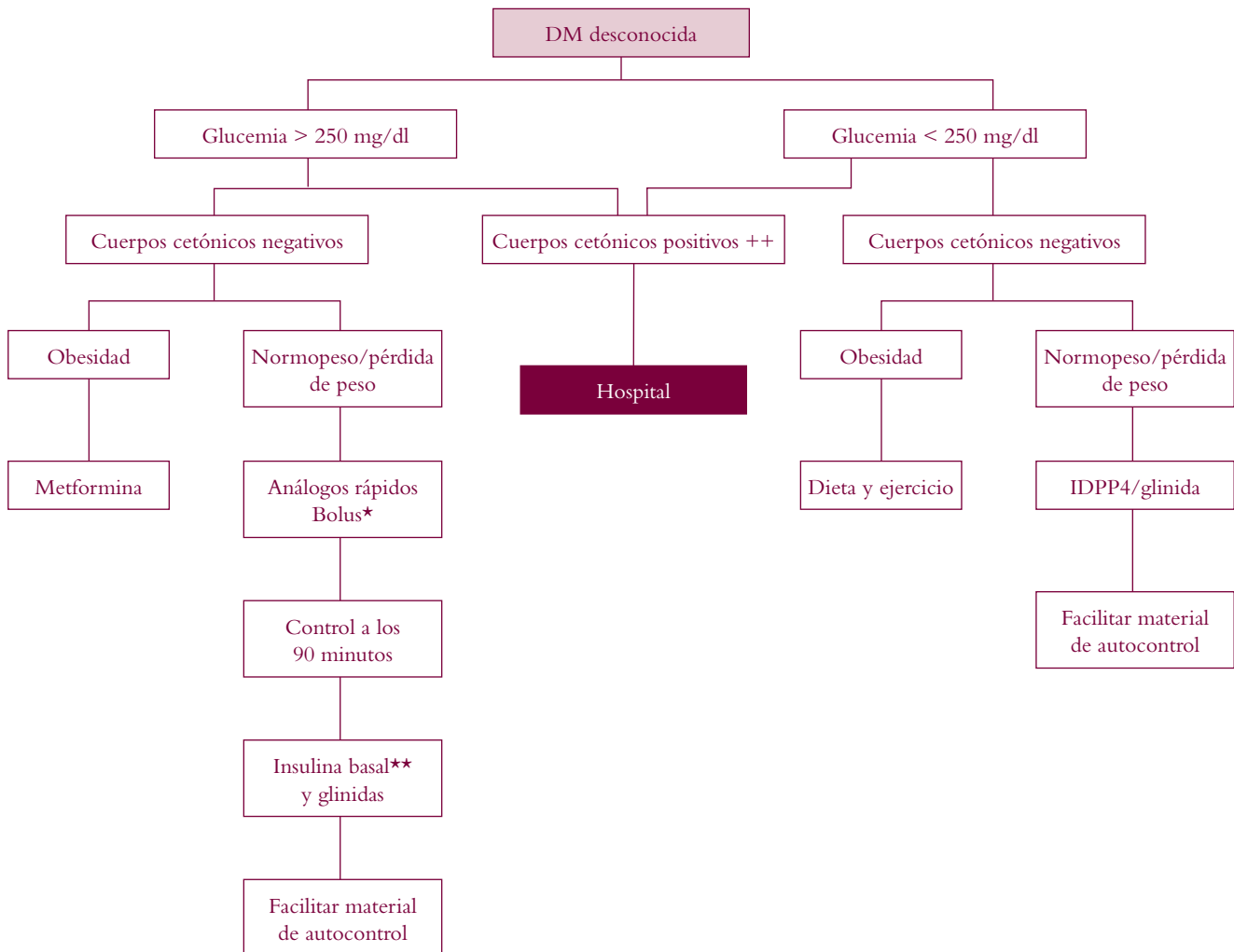
ADO: antidiabéticos orales; DM: diabetes mellitus; FS: factor de sensibilidad; MHD: medidas higienicodietéticas.

* Análogos de insulina rápida: Apidra®, NovoRapid®, Humalog®.

** Paciente insulínizado: FS = 1800/total de insulina diaria.

Unidades de insulina = glucemia detectada – glucemia objetivo (140 mg/dl)/FS.

Figura 2. Algoritmo de actuación en el paciente diabético desconocido



DM: diabetes mellitus; FS: factor de sensibilidad; IDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

* Análogos de insulina rápida: Apidra®, NovoRapid®, Humalog®.

** Paciente insulinizado: FS = 1800/total de insulina diaria.

Unidades de insulina = glucemia detectada – glucemia objetivo (140 mg/dl)/FS.

hacernos pensar en un proceso subyacente. Los factores desencadenantes más frecuentes son alteraciones en la dieta o ejercicio, abandono, dosis incorrecta de medicación, infecciones, situaciones de estrés o el uso de ciertos fármacos (corticoides, furosemida, diuréticos tiazídicos, β-bloqueantes, etc.).

EVALUACIÓN

El objetivo de la valoración se centrará en determinar el grado de descompensación metabólica, la causa desencadenante y el defecto fisiopatológico subyacente para instaurar el tratamiento más adecuado.

Realizaremos una exploración física completa: temperatura, presión arterial y pulso, frecuencia respiratoria, estado de hidratación y examen físico para descartar patologías desencadenantes.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Glucemia capilar, tira reactiva de orina (descartaremos cuerpos cetónicos e infección del tracto urinario) y electrocardiograma: puede ser la causa (infarto agudo de miocardio, angor, etc.) o la consecuencia (hipopotasemia: T plana, disminución de ST, aparición de la onda U, QT alargado, etc.).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Ante una hiperglucemia nos debemos plantear varias cuestiones: ¿requiere actuación inmediata?, ¿qué tratamiento es el más apropiado?, ¿precisa ingreso? y ¿qué tratamiento le administramos?

El paciente que requiere atención urgente por una descompensación hiperglucémica puede encontrarse en tres posibles situaciones (tabla 1):

- Cetoacidosis diabética.
- Descompensación hiperosmolar.
- Hiperglucemia simple.

Tabla 1. Descompensación hiperglucémica

Formas clínicas			
	Simple	CAD	HH
Presentación clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Asintomático • Clínica cardinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación del estado general • Dificultad respiratoria • Dolor abdominal • Vómitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Ancianos • Bajo nivel de conciencia • Deshidratación
Glucemia	Variable	Variable	Muy elevada
Cetonuria	Variable (-/++++)	+++	-/+
pH	Normal	Bajo	Normal/bajo
Osmolaridad	< 320 mOsm/kg	Variable	> 320 mOsm/kg

CAD: cetoacidosis diabética; HH: descompensación hiperosmolar.

Cetoacidosis

Es una descompensación aguda grave que puede presentarse en menos de 24 horas. Es más frecuente en la DM tipo 1, aunque en la DM tipo 2 puede ser secundaria a infecciones, insuficiencia renal crónica agudizada o a un mal control habitual. Para que ello ocurra el paciente debe presentar insulinopenia absoluta.

Para confirmar el diagnóstico se precisa observar una glucemia > 250 mg/dl, cuerpos cetónicos en orina (dos cruces o más) y acidosis metabólica (pH < 7,3), excepto en cetoacidosis normoglucémica detectada ocasionalmente con los nuevos tratamientos con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

Suele presentarse con una clínica de náuseas y vómitos, sed, poliuria, dolor abdominal, trastornos visuales, mareos, somnolencia, etc.

Como signos encontramos la típica respiración de Kussmaul, fotor cetósico, obnubilación progresiva y pérdida de conocimiento, deshidratación (hipotensión, taquicardia y pérdida de peso), piel caliente y seca, temperatura normal o disminuida (mal pronóstico) y signos de procesos intercurrentes (sepsis, neumonía, infección del tracto urinario, etc.).

Descompensación hiperosmolar

Característica de la DM tipo 2, que mantiene reserva de insulina, sobre todo en ancianos que muestran una disminución del mecanismo regulador de la sed o dificultad para el acceso a líquidos. Suele presentar cifras de glucemia > 600 mg/dl, aumento de la osmolaridad plasmática > 320 mOsm/kg y ausencia de cetosis o cetosis mínima.

Los pacientes muestran una clínica de deshidratación grave y alteración progresiva de las funciones superiores; se puede llegar al coma en el 10 % de los casos.

Como signos encontramos deshidratación cutáneo-mucosa, afectación del sistema nervioso central, confusión y coma.

Una situación que hemos de tener presente a pesar de ser rara es la acidosis láctica en aquellos pacientes que están en tratamiento concomitante con metformina o en situaciones de hipoxia (insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, etc.).

Se manifiesta como un grave deterioro del estado general con signos de hipotensión, taquipnea, hipoventilación, obnubilación o incluso coma; el paciente puede presentar cuerpos cetónicos negativos o inferiores a dos cruces. Es causa de derivación urgente al hospital en ambulancia medicalizada.

Descompensación hiperglucémica simple

Es aquella hiperglucemia que cursa sin acidosis y sin hiperosmolaridad, en la que no está afectado el estado general y que se puede acompañar de cetonuria.

Esta es la situación que podemos manejar desde un servicio de Atención Primaria.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN AL HOSPITAL

- Glucemia > 500 mg/dl.
- Cetonuria: dos o más cruces (++) con glucemias > 250 mg/dl.

- Vómitos o imposibilidad para garantizar la ingesta.
- Presencia de cetonuria > 24 horas.
- Alteraciones de la respiración, del comportamiento o del nivel de conciencia.
- Deshidratación.
- Imposibilidad de aplicar la pauta terapéutica prescrita.
- Falta de mejoría en 12-24 horas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. American College of Endocrinology and American Diabetes Association Consensus Statement on inpatient diabetes and glycemic control. A call to action. *Diabetes Care* 2006;29:1955-62.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S64-71.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2015;32(Suppl 1):S13-61.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335-43.
- Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, García de Casasola G, et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Med Clin (Barc)* 2009;132:465-75.
- Pérez Pérez A, Gómez Huelgas R, Álvarez Guisasaola F, García Alegría J, Mediavilla Bravo JJ, Menéndez Torre E. Documento de consenso sobre el tratamiento al alta hospitalaria del paciente con hiperglucemia. *Med Clin (Barc)* 2012;138:666. e1-666.e10.
- Proceso Asistencial Integrado Diabetes Mellitus. Consejería de Salud. Sevilla: Junta de Andalucía; 2011.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16-38.

Un caso de neuropatía somática

Lucio Gabriel Sánchez Cabrero

Médico de Atención Primaria. Centro de Salud Carballeda. Mombuey (Zamora)

RESUMEN DEL CASO

Pedro, de 69 años de edad, administrativo, con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de 15 años de evolución; en tratamiento con metformina/vildagliptina (850/50 mg, 1 comprimido cada 12 horas). Además, está tratado con atorvastatina (40 mg/día), ramipril (10 mg/día), bisoprolol (5 mg/día), ácido acetilsalicílico (100 mg/día), omeprazol (20 mg/día) y, esporádicamente, alprazolam (0,25 mg/día).

Antecedentes personales: ansiedad, hipertensión, dislipemia, cardiopatía isquémica (necesitó la implantación de un *stent* hace dos años), sobrepeso y gonartrosis izquierda.

El paciente acude a la consulta por molestias en ambas extremidades inferiores. Refiere hormigueos. Nos comenta que cualquier roce le produce grandes molestias; algunas veces pasa de notar sensación de frialdad a quemazón y que parece que es como si llevara los calcetines demasiado apretados. Ante la sospecha de neuropatía diabética periférica (NDP) procedemos al estudio del paciente para confirmar el diagnóstico.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

Las neuropatías diabéticas son las complicaciones crónicas más prevalentes de la diabetes mellitus (DM). Este grupo heterogéneo afecta a diferentes partes del sistema nervioso y presenta diversas manifestaciones clínicas. El reconocimiento temprano y un manejo adecuado de la neuropatía en el paciente con DM van a ser importantes por varias razones:

- La neuropatía diabética es un diagnóstico de exclusión. Las neuropatías no diabéticas pueden estar presentes en pacientes con DM y se pueden tratar con medidas más específicas.
- Existen varias opciones de tratamiento para la neuropatía diabética sintomática.

- Hasta el 50 % de las NDP pueden ser asintomáticas; por lo tanto, se debe implementar el cuidado preventivo de los pies debido a que los pacientes corren el riesgo de sufrir lesiones que pueden llegar a ser graves.
- El reconocimiento y el tratamiento de la neuropatía autonómica pueden mejorar los síntomas, reducir las secuelas y aumentar la calidad de vida.

La NDP y las neuropatías diabéticas autonómicas, particularmente la neuropatía autonómica cardiovascular (CAN), son con mucho las más estudiadas; también existen formas atípicas de neuropatía diabética. Asimismo, los pacientes con prediabetes pueden desarrollar neuropatías que son similares a las que aparecen en la DM.

Debido a la falta de tratamientos dirigidos al daño nervioso subyacente, la prevención es clave. La búsqueda de síntomas y signos de neuropatía diabética es trascendental en la práctica clínica, ya que se pueden detectar las etapas más tempranas de la neuropatía, lo que nos va a permitir una actuación terapéutica más precoz. Aunque la detección de formas atípicas más raras de neuropatía diabética puede estar justificada, la NDP y la neuropatía autonómica van a ser los tipos más comunes con los que nos vamos a encontrar en nuestra práctica clínica diaria. La evidencia disponible más fuerte con respecto a la eficacia del tratamiento pertenece a estas formas anteriormente citadas¹.

Neuropatía autonómica

Los síntomas y signos de la neuropatía autonómica se deben obtener cuidadosamente durante la historia y el examen físico. Las principales manifestaciones de esta neuropatía incluyen hipoglucemias inadvertidas, taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, gastroparesia, estreñimiento, diarrea, incontinencia fecal, disfunción eréctil, vejiga neuró-

gena y disfunción sudomotora con aumento o disminución de la sudoración².

Con la excepción discutible del dolor, las manifestaciones clínicas de la neuropatía autonómica van a ser responsables de los síntomas más molestos y discapacitantes y de una parte significativa de la mortalidad y morbilidad asociadas a la enfermedad.

Neuropatía autonómica cardiovascular

La CAN se asocia con un aumento de la mortalidad independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular. En etapas iniciales, la CAN puede ser completamente asintomática y detectarse solo por la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda. La enfermedad avanzada puede asociarse con taquicardia en reposo (> 100 latidos por minuto) e hipotensión ortostática (una caída en la presión arterial sistólica o diastólica > 20 mmHg o > 10 mmHg, respectivamente, al permanecer de pie, sin un aumento apropiado en la frecuencia cardíaca). El tratamiento de la CAN generalmente se va a enfocar en aliviar la sintomatología¹.

Neuropatías gastrointestinales

Las neuropatías gastrointestinales pueden afectar a cualquier porción del tracto digestivo con manifestaciones que incluyen alteraciones de la motilidad esofágica, gastroparesia (retraso en el vaciado gástrico), estreñimiento, diarrea e incontinencia fecal.

La gastroparesia tiene su importancia, porque puede afectar directamente al control glucémico al modificar las dosis de insulina u otros agentes antidiabéticos, y puede causar variabilidad de la glucosa e hipoglucemias inexplicables, debido a la disociación entre la absorción de alimentos y los perfiles farmacocinéticos tanto de la insulina como de otros agentes hipoglucemiantes.

Neuropatías urogenitales

La neuropatía autonómica diabética también puede causar alteraciones genitourinarias como disfunción sexual y alteraciones vesicales. En los hombres esta neuropatía puede causar disfunción eréctil o eyaculación retrógrada. La disfunción eréctil es tres veces más frecuente en hombres con DM que en aquellos sin la enfermedad, y las alteraciones de la esfera sexual también son más comunes en mujeres con DM.

Disfunción sudomotora

La alteración sudomotora puede manifestarse como piel seca, anhidrosis o formas de intolerancia al calor. Una variedad poco frecuente de disfunción sudomotora es la sudoración gustativa, una producción anormal de sudor limitada exclusivamente a la región de la cabeza y el cuello y desencadenada por el consumo de alimentos o por el olor a comida. Originalmente, se ha descrito como exclusiva de la neuropatía autonómica³.

Tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento específico para la neuropatía diabética autonómica, pero un control glucémico adecuado y estable puede enlentecer la progresión. Las distintas opciones terapéuticas aparecen en la tabla 1⁴.

Tabla 1. Tratamiento de la neuropatía diabética autonómica

Problema clínico	Tratamiento
Sudoración gustativa	Evitar el alimento desencadenante. Anticolinérgicos. Tricíclicos
Gastroparesia	Fraccionar ingestas. Metoclopramida, domperidona, eritromicina
Diarrea	Colestiramina, loperamida, clonidina
Estreñimiento	Dieta rica en fibra, hidratación. Laxantes suaves u osmóticos
Trastornos vesicales	Vaciado vesical frecuente. Maniobra de Credé. Autosondaje, control de la infección
Hipoglucemia inadvertida	Autoanálisis diario, objetivos de control más laxos
Impotencia	Vardenafilo, sildenafil. Prostaglandinas intracavernosas. Prótesis
Hipotensión postural	Revisar el tratamiento asociado (hipotensores, amitriptilina). Faja elástica abdominal. Suplementos de sal. Medidas posturales. Medias elásticas. Indometacina (25 mg/día). Fludrocortisona

Neuropatía periférica diabética

La más común entre las neuropatías diabéticas es la NDP crónica, que representa aproximadamente el 75 % de las neuropatías diabéticas. Una definición simple de la NDP es la presencia de síntomas o signos de disfunción del nervio periférico en personas con DM después de la exclusión de otras causas. La NDP puede estar presente en al menos

el 10-15 % de los pacientes con diagnóstico reciente de DM2, con tasas que aumentan al 50 % después de 10 años de duración de la enfermedad. La NDP surge como consecuencia directa de las anomalías somatosensoriales en las personas con DM y es atribuible a alteraciones metabólicas y microvasculares que se producen como resultado de la exposición hiperglucémica crónica y otros factores de riesgo cardiovascular⁵.

La clínica varía según la clase de fibras sensoriales implicadas; los síntomas tempranos más comunes se producen por la participación de fibras pequeñas e incluyen dolor y disestesias (sensaciones desagradables de ardor). El dolor es lancinante y punzante (similar a una descarga eléctrica) y se presenta en diversas combinaciones; es típico que se acentúe por la noche. El dolor neuropático puede ir acompañado de una respuesta exagerada frente a estímulos dolorosos (hiperalgesia) o dolor provocado por el contacto con objetos que normalmente no producen molestias, como calcetines, zapatos y ropa de cama (alodinia).

La participación de fibras grandes puede causar entumecimiento, hormigueo sin dolor y desaparición de la sensación de protección. La pérdida de sensibilidad protectora indica la presencia de NDP y es un factor de riesgo para la ulceración y aparición del pie diabético. Los pacientes también pueden presentar inicialmente un pie insensible y adormecido debido a la pérdida de fibras grandes. Con frecuencia los pacientes afirman que sienten sus pies envueltos en lana o como si caminaran con calcetines gruesos².

Exploración y diagnóstico

Las pruebas siguientes se pueden utilizar para evaluar la función de fibras pequeñas, grandes y la sensación protectora:

- Función de fibra pequeña: pinchazo y sensación de temperatura.
- Función de fibra grande: percepción de vibración, propiocepción, monofilamento de 10 g y reflejos del tobillo.
- Sensación de protección: monofilamento de 10 g.

Se puede usar un diapasón de 128 Hz para apreciar la vibración. La valoración de la percepción táctil mediante un monofilamento de 10 g es una herramienta muy útil para detectar la neuropatía más avanzada e identificar a los pacientes con mayor riesgo de ulceración y amputación. Las determinaciones deben seguir el patrón típico de la NDP, comenzando distalmente en ambos lados y

movearse proximalmente hasta que se identifique un umbral sensorial⁶.

Prevención y cribado

La prevención de las neuropatías diabéticas se debe centrar en el control de la glucosa y las modificaciones del estilo de vida.

Se debe evaluar a todos los pacientes para descartar la NDP en el momento del diagnóstico en la DM2, cinco años después en la DM tipo 1 y al menos anualmente a partir de entonces. La determinación debe incluir una historia cuidadosa y la exploración de la percepción de la temperatura o la sensación de pinchazo (función de fibra pequeña) y el efecto de vibración con un diapasón de 128 Hz (función de fibra grande). Todos los pacientes deben someterse a una prueba anual de monofilamento de 10 g para poder calibrar los pies en riesgo de ulceración y amputación. Las pruebas electrofisiológicas o la derivación a un neurólogo rara vez se necesitan para la detección, excepto en situaciones donde las características clínicas son atípicas, el diagnóstico no está claro o se sospecha una etiología diferente².

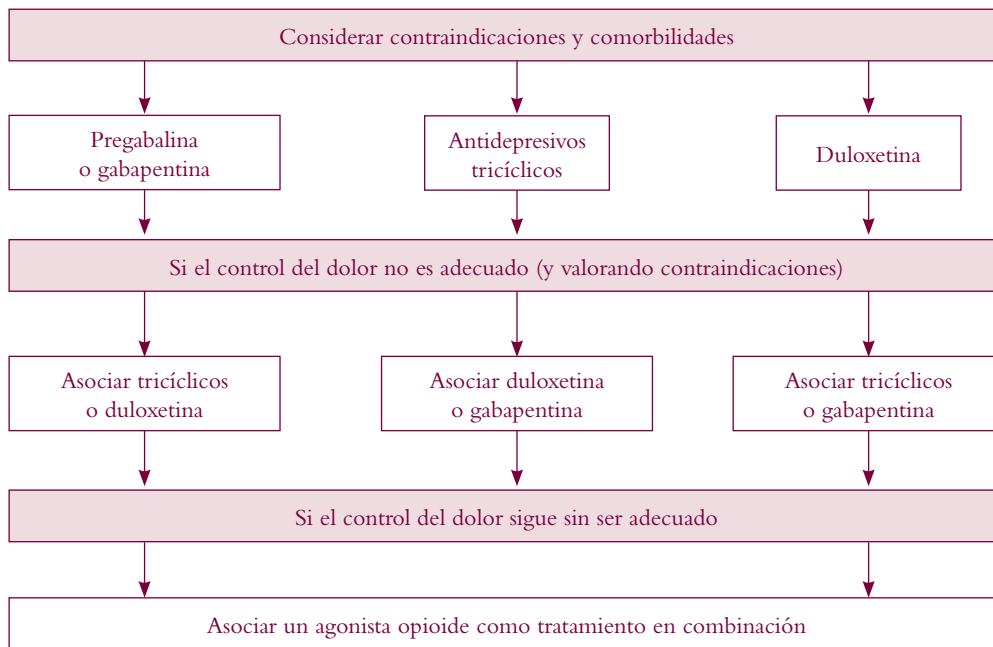
Tratamiento de la neuropatía periférica diabética

Se debe intentar un control de la glucemia lo más estricto posible, pues se ha comprobado que la hiperglucemia puede disminuir el umbral del dolor. En la NDP el objetivo del tratamiento es la mejoría del dolor, pero esto no va a influir en su evolución. El algoritmo de tratamiento propuesto por el Grupo Internacional de Consenso sobre la Neuropatía Diabética nos puede ayudar en la toma de decisiones para el abordaje y manejo del dolor en la NDP (figura 1)⁷.

EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

Se realiza una analítica al paciente con los siguientes parámetros: glucosa basal, 187 mg/dl; hemogloblina glucosilada del 8,2 %; colesterol total, 220 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, 51 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), 151 mg/dl; el resto analítica está dentro de la normalidad; no hay albuminuria. La exploración para llegar al diagnóstico de NDP se confirma con la positividad de las pruebas mencionadas anteriormente (diapasón, monofilamento, etc.).

Figura 1. Neuropatía diabética periférica: algoritmo de tratamiento



TRATAMIENTO

Se trata de un paciente con DM2 mal controlada, con cifras de LDL fuera de objetivos y con clínica de NDP, por lo que tendremos que intensificar el tratamiento:

- Para optimizar el control glucémico añadimos al tratamiento 10 mg/día de empagliflozina (vamos a disminuir la mortalidad y a bajar el peso, lo que resulta beneficioso para nuestro paciente).
- Para reducir LDL se agrega ezetimiba a su tratamiento con atorvastatina (posibilidad de asociación en dosis fijas, con lo que mejoraríamos el cumplimiento terapéutico).
- Para aliviar el dolor se pautan 25 mg de pregabalina por la noche, y se aumenta la dosis progresivamente vigilando la respuesta y la tolerancia.

A los tres meses el paciente refiere encontrarse mejor con pregabalina (150 mg/día) y muestra buena tolerancia. La hemoglobina glucosilada ha disminuido hasta el 7,2 %, el paciente ha bajado 4 kg de peso y las LDL están en 98 mg/dl.

Por lo tanto, le recomendamos continuar el tratamiento y damos cita para dentro de tres meses.

PUNTOS CLAVE

- En la actualidad no existe un tratamiento específico para la neuropatía diabética, pero un buen control glucémico puede ralentizar su progresión.
- Hasta en un 50 % de los pacientes la NDP puede ser asintomática, con el consiguiente riesgo de sufrir complicaciones.
- La NDP se puede detectar con pruebas simples y accesibles. Las exploraciones neurofisiológicas complejas y la derivación al neurólogo son poco frecuentes.
- El tratamiento temprano (es obligatorio realizar un diagnóstico precoz) de la neuropatía autonómica va a mejorar los síntomas y va a disminuir las secuelas y la mortalidad, de manera que aumentará la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1): S105-18.
2. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by

the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136-54.

3. Shaw JE, Parker R, Hollis S, Gokal R, Boulton AJ. Gustatory sweating in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996;13:1033-7.
4. Cano-Pérez FJ, Franch J; miembros de los grupos de la redGDPS de España. *Guía de la diabetes tipo 2*. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2011.
5. Tesfaye S, Boulton AJM, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, et al.; en nombre del Grupo de Expertos Neuropatía Diabética Toronto. Diabetic neuropathies: update o definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
6. Tan LS. The Clinical use of the 10g monofilament and limitations: a review. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:1-7.
7. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, et al.; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:629-38.

A ver que yo me aclare... ¿Qué diabetes tiene? Utilizando una nueva clasificación de las diabetes

Josep Franch Nadal

Equipo de Atención Primaria Raval Sud. Barcelona

Claudio tiene 69 años y acude a la consulta para realizarse una analítica periódica. Entre sus antecedentes personales destacan:

- Propietario de una pequeña cerería, ha continuado trabajando hasta los 69 años porque la pensión de los autónomos no era suficiente.
- Obesidad desde la adolescencia con períodos en los que ha adelgazado... un poco. Actualmente, el paciente presenta un índice de masa corporal de 34,5 kg/m².
- Fumador social durante un período de 4-5 años. Hace 20 años que no fuma nada. Alcohol: «lo normal».
- Hipertensión arterial diagnosticada hace 10 años en tratamiento con ramipril (10 mg/día) y buen control tensional (134/86 mmHg).
- Infección tuberculosa pulmonar hace seis años, tratada y con buena evolución. Curada en la actualidad.
- Sin antecedentes de intervenciones quirúrgicas.
- Sin historia familiar de diabetes ni neoplasias.
- Generalmente, las analíticas previas son normales (en alguna ocasión, el colesterol total ha sido de 262 mg/dl).

En el análisis rutinario que le practicamos destaca una glucemia basal de 265 mg/dl sin ninguna sintomatología (tal vez un poco más de hambre).

Se plantea una nueva analítica más exhaustiva para comprobar los resultados e intentar clasificar la hiperglucemia con fines diagnósticos y terapéuticos.

A las dos semanas llegan los siguientes datos de interés:

- Glucemia basal: 241 mg/dl.
- Hemoglobina glucosilada: 10,1 %.
- Colesterol total: 270 mg/dl; HDL: 44 mg/dl; LDL: 134 mg/dl; triglicéridos: 460 mg/dl.
- Anticuerpos antiGAD (decarboxilasa del ácido glutámico) negativos y anticuerpos antiisletos (IA2) negativos; péptido C: 2,8 ng/ml (normal: 0,5-2 ng/ml).

- Filtrado glomerular estimado con CKD-epi: 65 ml/min/1,73 m².
- Cociente albúmina/creatinina: 280 mg/g.

Esta analítica sirve para confirmar el diagnóstico de diabetes (tabla 1).

Tabla 1. Criterios actuales para el diagnóstico de la diabetes mellitus (American Diabetes Association 2018)

- GA \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l). El ayuno se define como ningún aporte calórico durante al menos 8 h*
- GP a las 2 horas \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante un TTOG. El análisis debe efectuarse como lo describe la Organización Mundial de la Salud, con una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disueltos en agua*
- Hemoglobina glucosilada \geq 6,5 % (48 mmol/mol). El análisis se debe realizar en un laboratorio uniformado con el análisis del DCCT*
- En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o una crisis hiperglucémica, una GP al azar \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

* Si no hay hiperglucemia inequívoca, los resultados se deben confirmar repitiendo el análisis.

DCCT: Diabetes Control Clinical Trial; GA: glucemia en ayunas;

GP: glucemia posprandial; TGO: test de tolerancia oral a la glucosa.

Ahora tenemos el reto de saber el tipo de diabetes que padece este paciente.

Según las recomendaciones actuales de la American Diabetes Association (ADA), de forma simplificada existen las posibilidades de clasificación señaladas en la tabla 2.

Como novedad, en el año 2017 la ADA subdivide la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en tres estadios evolutivos (tabla 3). Con ello, básicamente, pretende llamar la atención sobre la existencia de los estadios más precoces de la enfermedad, en la que aún no se ha desarrollado la hiperglucemia

Tabla 2. Criterios actuales para la clasificación de la diabetes mellitus (American Diabetes Association 2018)

1. Diabetes mellitus tipo 1 (causada por la destrucción de las células β autoinmunes, que suele provocar una deficiencia absoluta de insulina)
2. Diabetes mellitus tipo 2 (causada por una pérdida progresiva de la secreción de insulina por células β , con frecuencia superpuesta a una situación basal de resistencia a la insulina)
3. Diabetes mellitus gestacional (diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, que no fue diabetes claramente manifiesta antes de la gestación)
4. Otros tipos específicos de diabetes por otras causas; por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y diabetes juvenil de inicio en la madurez), enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística) y diabetes inducida por fármacos o productos químicos (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana/sida o después de un trasplante de órganos)

y la clínica típica, pero ya tiene marcadores inmunológicos de DM1.

Y siempre debemos tener en cuenta que el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un diagnóstico de exclusión. Cuando no existen las características de una DM1 o una *latent autoimmune diabetes of the adult* (LADA) o una monogénica o una gestacional o una secundaria a otros procesos, decimos que hay una DM2. Es decir, es un cajón de sastre donde se mezclan cuadros heterogéneos que suelen coincidir en un aumento de la resistencia periférica a la acción de la insulina, con un hiperinsulinismo compensador en fases iniciales y que acaba claudicando.

Para clasificar a los pacientes, puede ayudarnos al diagnóstico diferencial la figura 1.

Como parece obvio, las características del paciente (69 años, obesidad, ausencia de autoinmunidad) sugieren claramente una DM2. Y este es el diagnóstico que hubiéramos puesto con muy pocas dudas hasta hace unas semanas.

Hay que comentar que, como precedente, han existido varios intentos previos de cambiar conceptualmente la clasificación de la diabetes, como el de Schwartz et al. (2016), basado en la función de la célula β , pero hasta ahora no han tenido muchos seguidores, probablemente por su complejidad y falta de aplicabilidad clínica.

No obstante, muy recientemente el equipo de la Dra. Ahlqvist ha cuestionado las bases fisiopatológicas de la clasificación con un importante estudio basado en 8980 pacientes de cinco cohortes suecas de adultos con diagnóstico reciente de diabetes. La idea fundamental es ver cómo evolucionan en el tiempo y descubrir si hay variables que permitan agruparlos en *clusters* o subtipos homogéneos que tengan una misma historia evolutiva y pronóstica (tiempo hasta iniciar la medicación, tiempo hasta alcanzar el objetivo de control y riesgo de las complicaciones).

El estudio analizó seis variables clínicas y analíticas que contribuían a establecer los cinco nuevos subtipos de diabetes del adulto.

Las variables que permiten clasificar de forma homogénea a los sujetos son:

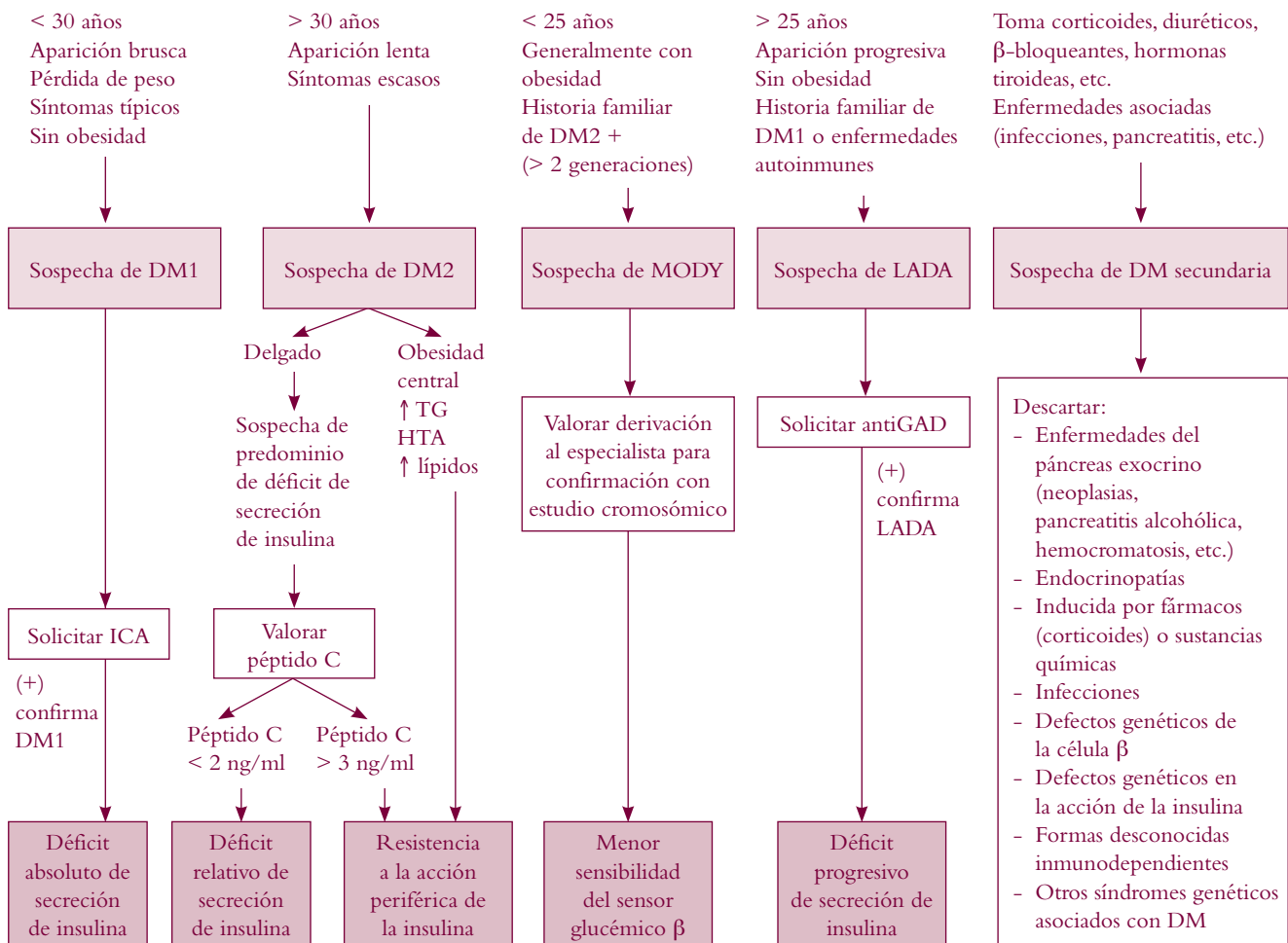
- Edad en el momento del diagnóstico de la diabetes.
- Valor del índice de masa corporal.
- Valor de la hemoglobina glucosilada en el diagnóstico.
- Presencia de anticuerpos antiGAD.
- HOMA2-B: estimación de la función de las células β .
- HOMA2-R: estimación de la resistencia a la insulina.

Tabla 3. Estadios evolutivos de la diabetes mellitus tipo 1

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Estadio	<ul style="list-style-type: none"> • Autoinmunidad • Normogluceemia • Presintomática 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoinmunidad • Disglucemia • Presintomática 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia de nueva aparición • Sintomática
Criterios diagnósticos	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiples autoanticuerpos • Sin TAG o GAA 	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiples autoanticuerpos • Disglucemia: GAA, TAG o ambas • GA: 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) • GP a las 2 h: 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) • HbA_{1c}: 5,7-6,4 % (39-47 mmol/mol) o ≥ 10 % de aumento en la HbA_{1c} 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas clínicos • Diabetes según criterios convencionales

GA: glucemia en ayunas; GAA: glucemia alterada en ayunas; GP: glucemia posprandial; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; TAG: tolerancia alterada a la glucosa.

Figura 1. Clasificación de la diabetes según la clínica y alteraciones de la fisiopatología



AntiGAD: anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico. Sugestivos de LADA; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; ICA: anticuerpos contra islotes pancreáticos. Sugestivos de DM1; LADA: diabetes autoinmune latente del adulto; MODY: diabetes del adulto que se presenta en la juventud; péptido C: valora la reserva pancreática de insulina; TG: triglicéridos.

Cabe recordar que el HOMA (Homeostatic Model Assessment) se obtiene mediante una fórmula matemática basada en dos variables: la glucemia y la insulinemia. Para una mayor comprensión recomendamos leer el artículo de la Dra. Jiménez (2015).

Estas seis variables establecen cinco tipos homogéneos de pacientes con diabetes (tabla 4):

1. SAID: diabetes con severa autoinmunidad.
2. SIDD: diabetes con severa deficiencia de insulina.
3. SIRD: diabetes con severa resistencia a la insulina.
4. MOD: diabetes relacionada con la obesidad moderada.
5. MARD: diabetes relacionada con la edad.

En la figura 2 podemos ver cómo se hubiera clasificado a los integrantes de las cohortes suecas y cómo se haría con la nueva clasificación.

Por tanto, el paciente, que hasta hace poco hubiera entrado en el cajón de la DM2, ahora probablemente formará parte del *cluster 3* o SIRD. Este grupo ha mostrado una frecuente asociación con la esteatosis hepática y el riesgo de desarrollar nefropatía. Debemos estar atentos.

No sabemos si esta clasificación conseguirá enraizar en la práctica clínica habitual desplazando la clásica de la ADA, pero ofrece elementos de reflexión muy importantes. Probablemente, en un futuro muy próximo dispondremos de aplicaciones informáticas basadas en las variables antes comentadas que permitirán colocar a cada paciente en alguno de los *clusters*.

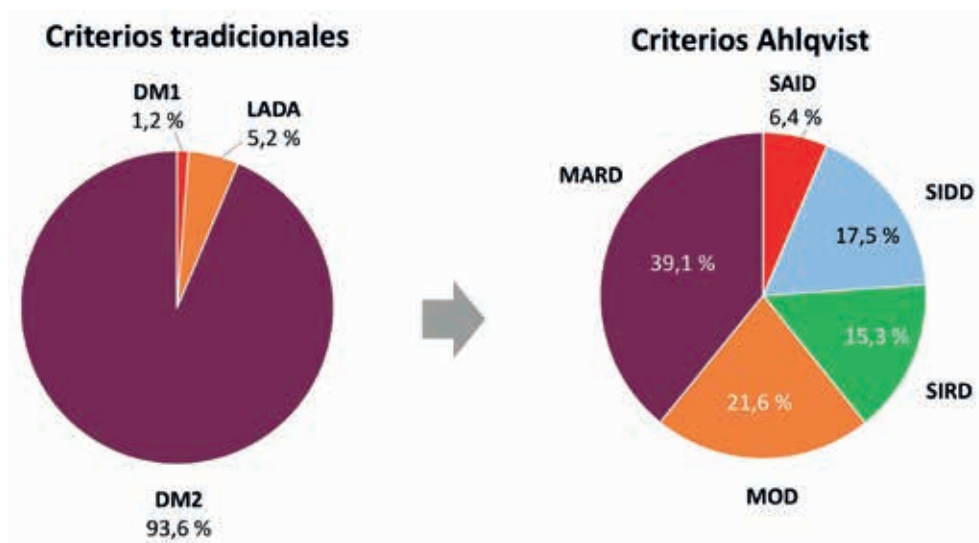
Para los autores esta clasificación ofrece ventajas, puesto que identifica a pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones y aporta información sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, que van a permitir adaptar y dirigir

Tabla 4. Nueva clasificación de la diabetes

Cluster 1 o SAID	El 6-15 % de los casos del estudio. Equivale a la diabetes mellitus tipo 1 o a la LADA (que tienen un sustrato fisiopatológico parecido). Jóvenes sanos. Relativamente poco índice de masa corporal. Mal control metabólico. Posibilidad de cetoacidosis en el diagnóstico. Enfermedad autoinmune (antiGAD positivos) que imposibilita la producción de insulina
Cluster 2 o SIDD	El 9-20 % de los casos. Diabetes grave por deficiencia de insulina en jóvenes saludables. Características clínicas parecidas a la SAID, pero sin fallo en el sistema inmunológico (antiGAD negativos). Mayor riesgo de retinopatía
Cluster 3 o SIRD	El 11-17 % de los casos. Diabetes grave caracterizada por obesidad y resistencia a la insulina. Asociación frecuente con la esteatosis hepática. Mayor riesgo de nefropatía
Cluster 4 o MOD	El 18-23 % de los casos. Diabetes moderada relacionada con la obesidad con poca resistencia a la insulina. Pacientes con obesidad que caen enfermos a una edad relativamente joven
Cluster 5 o MARD	El 34-47 % de los casos. Diabetes moderada relacionada con la edad avanzada. La desarrollan pacientes que son de mayor edad que los de los otros grupos. Se correspondería con la senilidad de la célula β. Control metabólico aceptable y menor riesgo de complicaciones

AntiGAD: anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico; LADA: diabetes autoinmune latente del adulto; MARD: diabetes relacionada con la edad; MOD: diabetes relacionada con la obesidad moderada; SAID: diabetes con severa autoinmunidad; SIDD: diabetes con severa deficiencia de insulina; SIRD: diabetes con severa resistencia a la insulina.

Figura 2. Reclasificación de la diabetes según la clínica y las alteraciones de la fisiopatología



DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; LADA: *latent autoimmune diabetes of the adult*; MARD: *mild age-related diabetes*; MOD: *mild obesity-related diabetes*; SAID: *severe autoimmune diabetes*; SIDD: *severe insulin-deficient diabetes*; SIRD: *severe insulin-resistant diabetes*.

el tratamiento temprano a los pacientes que se beneficiarían más. Esto representaría un primer paso hacia la medicina de

precisión en la diabetes, que es lo que deseamos todos los profesionales encargados del cuidado de personas con diabetes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018. [Epub ahead of print.]
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S81-90.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis in diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S11-24.

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis in diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S13-27.
- Jiménez A. Interpretación de pruebas diabetológicas poco usuales para la Atención Primaria. *Diabetes Práctica* 2015;06: 145-92.
- Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care* 2016;39: 179-86.

