

# SEMERGEN DoC

Documentos Clínicos SEMERGEN  
Guía rápida

Diabetes  
mellitus



Sociedad Española  
de Médicos de Atención Primaria

ÁREA CARDIOVASCULAR



© de los contenidos SEMERGEN

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada, o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

© Edicomplet 2007

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada, o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

Depósito Legal: M-49444-2007  
SV90040R

*Coordinación Técnica y Editorial*

**EDICOMPLET** *Grupo*  
**saned**

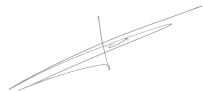
Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel.: 91 749 95 02  
Anton Fortuny, 14-16 Edif. B, 2º 2ª. 08950 Espluges de Llobregat (Barcelona). Tel.: 93 320 93 30

Fotocomposición y Fotomecánica: Siglo Digital, S.L. • Impresión: Hermanos Gómez, S.L.

Una función de las Sociedades Científicas como SEMERGEN es facilitar actividades de Formación Continuada, que permitan al médico de familia realizar su trabajo con garantías de calidad y excelencia.

Dentro del desarrollo de los documentos clínicos SEMERGEN DoC, y como consecuencia de la excepcional acogida que ha tenido este manual entre médicos de AP, parecía natural la creación de una guía de bolsillo que permita una rápida visión para una toma de decisiones ágil y adecuada.

Agradecemos a los distintos grupos de trabajo implicados, así como al laboratorio patrocinador Menarini, el esfuerzo realizado para llevar a cabo esta adaptación de la obra de referencia SEMERGEN DoC Diabetes mellitus y deseamos que sea de utilidad para todos los médicos de Atención Primaria.



JULIO ZARCO RODRÍGUEZ  
Presidente Nacional de SEMERGEN

## Consejo Editorial

Federico E. Pérez Agudo

*Equipo de Atención Primaria de Madrid 5 (Madrid)*

*Webmaster Nacional de SEMERGEN*

*Grupo de Formación Pregrado y Universidad de SEMERGEN*

Dulce Ramírez Puerta

*Centro de Salud Los Fresnos (Madrid)*

*Coordinadora del Grupo de Trabajo de Calidad de SEMERGEN*

*Representante de SEMERGEN en la Comisión Nacional de la Especialidad*

Ana María de Santiago Nocito

*EAP Carmen Calzado, Área 3 (Madrid)*

*Vocal Nacional de Formación y MIR de SEMERGEN*

*Coordinadora Nacional de Grupos de Trabajo de SEMERGEN*

## Coordinador Editorial

José Javier Mediavilla Bravo

*Centro de Salud de Pampliega (Burgos)*

*Coordinador del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN*

## Autores

Mercedes Abizanda González

*Centro de Salud Vila Olímpica - PAMEM (Barcelona)*

*Coordinadora del Grupo de Trabajo de Atención a la Mujer de SEMERGEN*

Francisco Carramiñana Barrera

*Centro de Salud de San Roque (Badajoz)*

*Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN*

José Manuel Comas Samper

*Centro de Salud la Puebla de Montalbán (Toledo)*

*Presidente de SEMERGEN Castilla la Mancha*

*Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN*

Carlos Debán Miguel

*Centro de Salud Daroca (Madrid)*

*Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN*

Ignacio Hernández Colau

*Centro de Salud Panaderas (Madrid)*

*Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN*

José Javier Mediavilla Bravo

*Centro de Salud de Pampliega (Burgos)*

*Coordinador del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN*

Dulce Ramírez Puerta

*Centro de Salud Los Fresnos (Madrid)*

*Coordinadora del Grupo de Trabajo de Calidad de SEMERGEN*

*Representante de SEMERGEN en la Comisión Nacional de la Especialidad*

Ana María de Santiago Nocito

*EAP Carmen Calzado, Área 3 (Madrid)*

*Vocal Nacional de Formación y MIR de SEMERGEN*

*Coordinadora Nacional de Grupos de Trabajo de SEMERGEN*

<b>Definición, clasificación y diagnóstico</b> .....	6-13
<b>Tratamiento</b> .....	14-33
<b>Complicaciones agudas</b> .....	34-49
<b>Complicaciones crónicas</b> .....	50-83
<b>Diabetes gestacional</b> .....	84-99
<b>Actividades preventivas</b> .....	100-111

**[www.semergen.es/semergendoc](http://www.semergen.es/semergendoc)**

# Documentos clínicos SEMERGEN

SEMERGEN DoC

Definición, clasificación  
y diagnóstico

# Insulina (I)

---

- Hormona peptídica formada por dos cadenas de aminoácidos, unidas entre sí por puentes disulfuro
- Peso molecular de 6.000
- Efectos pleiotrópicos en el organismo
  - Captación, almacenamiento y liberación de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos
  - Participa en el control de la función simpática
  - Participa en el transporte iónico a través de las membranas
  - Tiene efectos en la proliferación y diferenciación celular

## Insulina (II)

---

- Promueve la captación, depósito y uso de glucosa por el hígado
- Promueve el metabolismo de glucosa en el músculo
- Aumenta el transporte de glucosa a la mayor parte de las células del organismo, a excepción de las células cerebrales, las gónadas y los eritrocitos
- Facilita el depósito de grasa en el tejido adiposo
- Promueve la entrada de aminoácidos a las células, estimula la formación de proteínas e impide su degradación

# Insulinorresistencia

---

- Disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas a determinadas concentraciones
- Implica una situación de disminución de la captación tisular de glucosa tras una dosis conocida de insulina
- En los diabéticos tipo 2, la captación de glucosa estimulada por la insulina, es decir, la sensibilidad a la insulina, está claramente disminuida

## Disfunción de la célula beta

---

- La insulinemia basal en la DM tipo 2 es a menudo normal o incluso elevada
- En la DM tipo 2 la respuesta insulinémica es insuficiente para una determinada cifra de glucosa y, por tanto, los diabéticos tienen todos ellos una insulopenia relativa
- Con los años de evolución de la DM tipo 2 aparece un fallo total de la célula con la necesidad de insulina exógena para el control de los síntomas

# Prevalencia en diferentes grupos étnicos

- Etnias de alta prevalencia:
  - Indios Pima; Arizona 40%
  - Naurúes; Polinesia 30,3%
  - Hispanos; Estados Unidos 17,0%
  - Hindúes; Islas Fidji 13,5%
  
- Etnias de baja prevalencia:
  - Papúa; Nueva Guinea 0,01%
  - Esquimales 1,9%
  - China 1-2%

Zimmet P. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity and demography. Diabetes Care 1995;18,7:1050-64.

## Prevalencia de DM tipo 2 conocida en diferentes continentes

Norte y oeste de Europa	3,57%
Este de Europa	2,69%
Sur de Europa	4,44%
Norte de África	1,85%
Sur de África	1,46%
Resto de África	0,33%
Norteamérica	5,27%
Centroamérica y Caribe	3,03%
Sudamérica	2,34%
Asia	1,47%
Oceanía	3,0%

Zimmet P. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity and demography. Diabetes Care 1995;18,7:1050-64.



# Causas de muerte en pacientes diabéticos

---

Cardiopatía isquémica	40%
Otras enfermedades del corazón	15%
Diabetes mellitus por sí misma	13%
Neoplasias	13%
Accidentes cerebrovasculares	10%
Neumonía, gripe	4%
Otras	5%

Wingard DL, Barrett-Connor EL, Scheidt-Nave C, McPhillips JB. Prevalence of cardiovascular and renal complications in older adults with normal or impaired glucose tolerance or NIDDM. A population-based study. Diabetes Care 1993;16(7):1022-5.

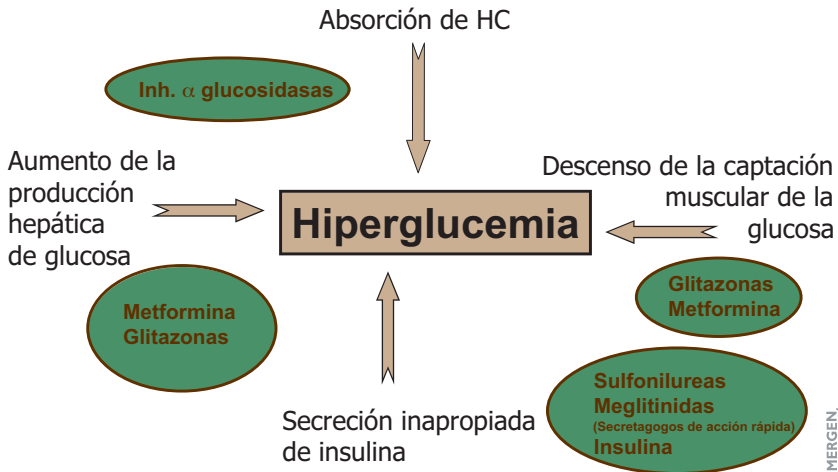
# Documentos clínicos SEMERGEN

---

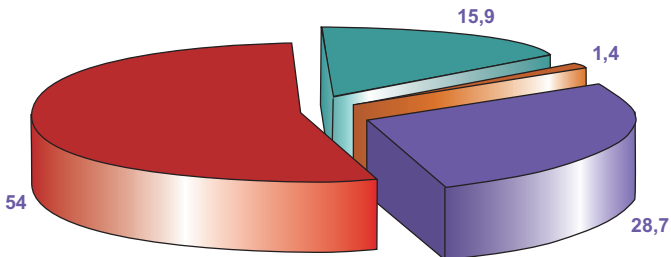
## SEMERGEN DoC

Tratamiento

# Qué fármaco utilizar



## Fisiopatología de la DM 2



- Resistencia a la insulina
- Resistencia a la insulina + Déficit de secreción
- Déficit de secreción
- Ninguno de los dos

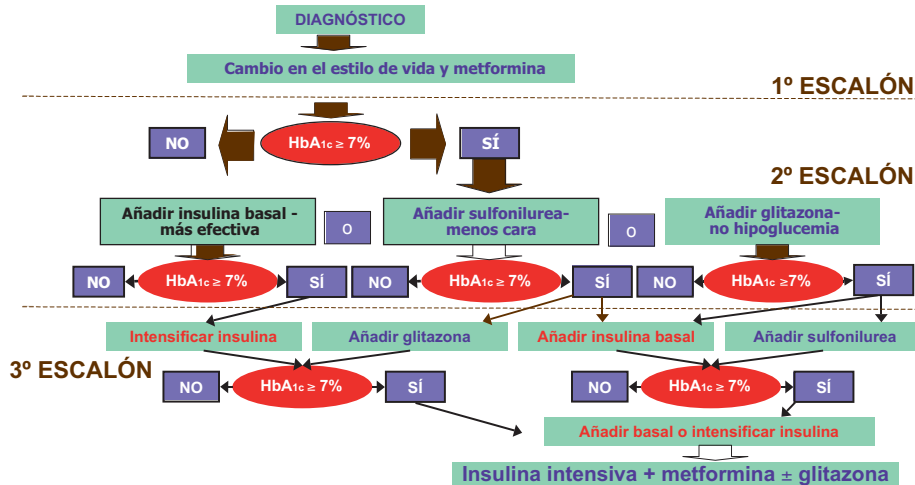
## Evolución del tratamiento



## Objetivos de control (GEDAPS 2004)

		Objetivos de Control
HbA <sub>1</sub> C (%)		< 7
Glucemia capilar (mg/dl)	Basal y preprandial	90 – 130
	Postprandial (2 h)	< 180
Tensión arterial (mmHg)		< 130/80
Control lipídico (mg/dl)	Colesterol total	< 200
	Triglicéridos	< 150
	HDL	> 40
	LDL	< 100
Consumo de tabaco		No

# Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 ADA/EASD 2006



# Eficacia de la alimentación en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

---

## Control glucémico

- Disminución de la A1C alrededor del 2% (pacientes de diagnóstico reciente)
- Disminución de la A1C alrededor del 1% (pacientes con 4 años de evolución)
- Reducción de la glucemia basal entre 50 – 100 mg/dl

## Control lipídico

- Reducción del colesterol total alrededor del 10%
- Reducción del LDL colesterol alrededor del 14%
- Reducción de los triglicéridos alrededor del 8%

## Control tensional (HTA)

- Reducción de la presión sistólica en 5 mmHg
- Reducción de la presión diastólica en 2 mmHg

# Beneficios de realizar ejercicio físico en personas con diabetes mellitus tipo 2

- Glucemias menores durante el ejercicio y tras él
  - Niveles de insulina basal y postprandial menores
  - Mejora de la sensibilidad a la insulina
  - Disminución de valores de A1C
- Mejora de las cifras de lípidos:
- Disminución de triglicéridos
  - Aumento de HDL colesterol
  - Reducción ligera de LDL colesterol
- Disminución de cifras de tensión arterial (5 – 10 mmHg de media)
  - Reducción de adiposidad
    - Aumento de la pérdida de grasa
    - Ayuda imprescindible de la dieta para perder peso
  - Sensación de bienestar con mejoría importante de la autoestima
  - Mejora de la forma física y de la coordinación

## Riesgos de realizar ejercicio físico en personas con diabetes mellitus tipo 2

---

- Hipoglucemia durante y después del ejercicio
- Hiperglucemia y cetosis en caso de mal control glucémico (> 250–300 mg/dl)
- Agravamiento de complicaciones crónicas:
  - Retinopatía proliferativa: hemorragia vítrea, desprendimiento de retina
  - Nefropatía: aumento de proteinuria
  - Neuropatía periférica (pie diabético): úlceras y lesiones en los pies
  - Neuropatía autonómica: hipotensión ortostática postejercicio, IAM silente
  - Cardiovasculares: angor, arritmias, isquemia ...

# Antidiabéticos orales

Mecanismo de acción	Grupo farmacológico
Secretagogos de insulina	Sulfonilureas Meglitinidas
Sensibilizadores de la acción de la insulina	Biguanidas Tiazolidindionas o glitazonas
Enlentecedores de la absorción de los hidratos de carbono	Inhibidores de las $\alpha$ -glucosidasas

## Sulfonilureas

	Duración/h	Dosis de inicio	Dosis máxima
<b>Glibenclamida</b>	10-24	2,5 mg	15 mg
<b>Glipizida</b>	8-24	2,5 mg	20 mg
<b>Gliquidona</b>	6-12	20 mg	120 mg
<b>Glisentida-Glipentida</b>	6-12	2,5 mg	20 mg
<b>Gliclazida</b>	6-15 12-24	80 mg 30 mg	320 mg 120 mg
<b>Glimepirida</b>	8-24	2 mg	6 mg

# Meglitinidas

	Dosis inicial	Dosis máxima
Repaglinida	0,5 mg, 3 veces al día	4 mg, 3 veces al día
Nateglinida	60 mg, 3 veces al día	180 mg, 3 veces al día

## Biguanidas

	Dosis inicial	Dosis máxima
Metformina	850 mg/día	2.550 mg/día

# Glitazonas

	Dosis inicial	Dosis máxima
Rosiglitazona	4 mg/día	8 mg/día
Pioglitazona	15 mg/día	45 mg/día

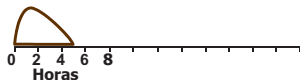
## Inhibidores de las $\alpha$ -glucosidasas

	Dosis inicial	Dosis máxima
Acarbosa	25 mg/3 veces al día	200 mg/3 veces al día
Miglitol	25 mg/3 veces al día	100 mg/3 veces al día

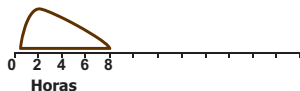
## Perfiles de actividad de las insulinas

Tipos de insulina	Marca comercial	Inicio de acción	Pico máximo	Final de acción
Análogos rápidos (aspart, lispro, glulisina)	NovoRapid®, Humalog®, Apidra®	10-15 min	30-90 min	5 h
Rápidas	Actrapid®, Humulina Regular®	30-60 min	2-4 h	5-8 h
Intermedias (isófanas, NPH)	Insulatard®, Humulina NPH®	2-4 h	4-8 h	10-16 h
Mezclas	Mixtard® 30 Humulina® 30:70	30-60 min	Doble	16-20 h
Mezcla de análogos rápidos + insulina intermedia	Novomix® 30, Humalog Mix® 25 y 50	10-15 min	Doble	16-20 h
Análogos prolongados (glargina, detemir)	Lantus®	2 h	Sin pico	24-26 h
	Levemir®	2 h	Sin pico	16-20 h

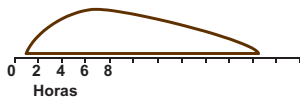
# Curvas de acción de las insulinas



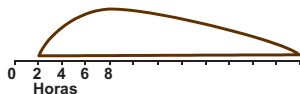
**Análogos de acción ultrarrápida  
(insulina aspart, insulina lispro)**



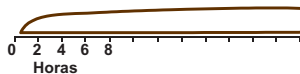
**Insulina de acción rápida o regular**



**Insulina de acción intermedia  
(isofana)**



**Insulina de acción prolongada  
(lente)**



**Análogos de acción prolongada  
(insulina glargina, insulina detemir)**

## Descenso esperado en la HbA1c con el tratamiento combinado con fármacos orales (I)

Tratamiento combinado	Descenso de la HbA1c
Sulfonilureas + metformina	1-2%
Sulfoniluras + inhibidores $\alpha$ -glucosidasas	0,5-1%
Sulfoniluras + glitazona	1-1,5%
Meglitinida + metformina	0,5-1,5%
Meglitinida + glitazona	0,5-1,5%
Metformina + inhibidores $\alpha$ -glucosidasas	0,5-1%
Metformina + glitazonas	1-1,5%

## Descenso esperado en la HbA1c con el tratamiento combinado de insulina con fármacos orales (II)

Tratamiento combinado	Descenso de la HbA1c
Insulina + secretagogos	1-2%
Insulina + metformina	1-2%
Insulina + inhibidores $\alpha$ -glucosidasas	0,5-1%
Insulina + glitazonas	1-1,5%



# Documentos clínicos SEMERGEN

---

## SEMERGEN DoC

Complicaciones agudas

## Clasificación de las hipoglucemias según su severidad, diagnóstico y tratamiento

	<b>Clínica</b>	<b>Afectación capacidad</b>	<b>Tratamiento</b>
<b>Hipoglucemia leve</b>	Palpitaciones, taquicardia, temblor, sudoración, mareo, hambre, visión borrosa, dificultad de concentración	No interferencia con la capacidad de autotratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-15 g de hidratos de carbono de absorción rápida* que se repetirán cada 10 minutos hasta su corrección</li> <li>• Posteriormente HC de absorción lenta para replecionar los depósitos de glucógeno hepático</li> </ul>
<b>Hipoglucemia moderada</b>	Afectación neurológica con afectación de la función motora, confusión o trastornos de conducta	Mantiene capacidad para autotratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15-20 gramos de hidratos de carbono de absorción rápida cada 5-10 minutos hasta resolución</li> <li>• Posteriormente hidratos de carbono de absorción lenta para evitar recurrencias</li> </ul>
<b>Hipoglucemia severa</b>	Aparición de coma, convulsiones o trastorno neurológico severo	Precisa la intervención de otra persona o la participación sanitaria para su tratamiento	Precisa la administración de <b>glucagón</b> vía subcutánea o intramuscular: 1 ó 2 mg <b>glucosmón</b> vía intravenosa al 33-50%, seguido de perfusión de suero glucosado al 10%

\* Equivalente a 1 sobre de azúcar, 100-150 cc de zumo de naranja o cola

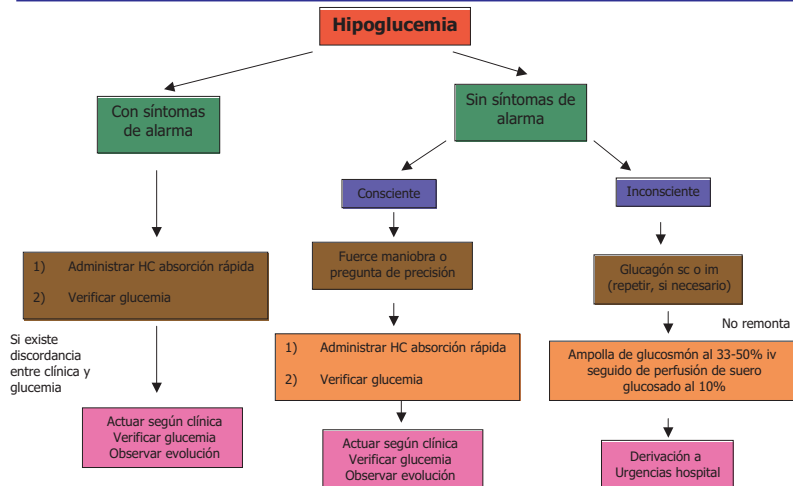
# Triada de Whipple para el diagnóstico de la hipoglucemia

---

36

- Síntomas característicos de hipoglucemia
- Glucemia inferior a 50 mg/dl
- Desaparición de la sintomatología tras administrar glucosa

# Algoritmo terapéutico en hipoglucemias



Modificado del Consenso para el diagnóstico, control y recomendaciones en la práctica clínica de la diabetes.  
Documento de la SED. Avances en Diabetología, 1999: 55-57

# Factores precipitantes de hiperglucemia/cetoacidosis diabética (CAD) (I)

---

- Debut de diabetes mellitus tipo 2 (hiperglucemia moderada) y tipo 1 (hiperglucemia severa o CAD)
- Transgresiones dietéticas
- Errores en el tratamiento:
  - Reducción/supresión dosis de insulina o antidiabéticos orales
  - Insulinas en mal estado de conservación o medicación caducada
  - Administración de insulina en zonas distróficas con deficiente absorción por falta de rotación de la zona de inyección

## Factores precipitantes de hiperglucemia/cetoacidosis diabética (CAD) (II)

---

### Aumento de las necesidades de insulina:

- Enfermedades intercurrentes:
  - Infecciones, son la causa más frecuente de CAD: respiratorias, urinarias o digestivas
  - Enfermedades graves: infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, neoplasias, pancreatitis...
- Estrés emocional
- Intervenciones quirúrgicas y traumatismos graves
- Embarazo

### Factores precipitantes de hiperglucemia/cetoacidosis diabética (CAD) (III)

---

- Fracaso secundario a los antidiabéticos orales o evolución natural de la diabetes tipo 2
- Fármacos hiperglucemiantes o con alto contenido en azúcares/ glucosa: corticoides, distraneurine administrado vía intravenosa

# Tratamiento de la descompensación hiperglucémica (I)

---

- Determinar la causa
- Intensificar los autoanálisis de glucemia capilar y de cetonuria
- Ajustar pauta terapéutica tanto de insulina como de ADO considerando la insulinización transitoria de forma aislada o en terapia combinada
- En caso de insulinización en monoterapia es recomendable realizar insulinoterapia intensiva administrando 4 dosis de insulina o análogo de acción rápida y bolo basal de insulina o análogo de acción lenta

## Tratamiento de la descompensación hiperglucémica (II)

---

- **La hiperglucemia y las enfermedades intercurrentes provocan glucotoxicidad y resistencia a la acción de la insulina** por lo que se precisarán mayores dosis de insulina para conseguir un control adecuado de la glucemia
  
- **En caso de derivación hospitalaria por descompensación hiperglucemia severa deberá garantizarse hasta su llegada al hospital una hidratación y perfusión adecuadas** mediante sueroterapia con suero fisiológico al que se añadirá la pauta de insulina rápida más adecuada: parte de la dosis total en bolo y la otra parte diluida en el suero

## Criterios de derivación hospitalaria

---

- Glucemia > 500 mg/dl y/o cetonuria intensa
- Vómitos incoercibles
- Intolerancia oral
- Alteraciones del comportamiento, situación estuporosa o coma
- Sospecha de cetoacidosis o situación hiperosmolar
- Sospecha de enfermedades causales intercurrentes de diagnóstico y/o manejo hospitalario

## Características bioquímicas de la cetoacidosis diabética

---

- Hiperglucemia habitualmente  $> 300$  mg/dl
- Cetonemia
- Acidosis metabólica (PH  $< 7,3$  o bicarbonato  $< 15$  mEq/L)
- Hiperosmolaridad por lo general no superior a 330 mOsm/L

## Tratamiento de la cetoacidosis diabética

Fluidoterapia	Insulinoterapia	Aporte de electrolitos
<p>Suero fisiológico al 0,9%:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•1 l en la 1ª hora</li> <li>•500 cc/h en las siguientes 6 horas</li> </ul> <p>Añadir suero glucosado al 5% en Y con suero fisiológico cuando glucemia &lt; 300 mg/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Bolo iv insulina de acción rápida: 10 UI</li> <li>•Perfusión endovenosa 5-10 UI/h</li> <li>•Reducir a 4-6 UI/h cuando glucemia &lt; 250-300 mg/dl. En estos niveles no reducir glucemia más de 100 mg/h por riesgo de edema cerebral</li> <li>•Pasar a insulina de acción rápida subcutánea según pauta móvil de forma progresiva, manteniendo perfusión endovenosa simultánea 2-3 h más</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Inicialmente, la mayoría tienen normo o hiperkalemia a pesar de la depleción corporal de K</li> <li>•Una vez comprobada diuresis eficaz iniciar administración de ClK en perfusión según kaliemia:             <ul style="list-style-type: none"> <li>5-6 mEq/L: 10 mEq/h</li> <li>4-5 mEq/L: 20 mEq/h</li> <li>3-4 mEq/L: 30 mEq/h</li> <li>2-3 mEq/L: 40 mEq/h</li> </ul> </li> <li>•Si no existen signos electrocardiográficos de hipopotasemia se aconseja no administrar K hasta la determinación de kaliemia</li> </ul>

### Pauta móvil de insulina de acción rápida subcutánea según glucemias capilares realizadas cada 4-6 horas

<b>Glucemia</b>	<b>Insulina de acción rápida</b>
< 150 mg/dl	5 UI
151-200 mg/dl	8 UI
201-250 mg/dl	10 UI
251-300 mg/dl	12 UI evaluar presencia de cuerpos cetónicos
> 300 mg/dl	15 UI considerar volver a utilizar fluidoterapia

## Manejo de la cetoacidosis diabética en Atención Primaria hasta su derivación

---

- Perfusión de suero fisiológico: 1.000 cc en la primera hora y 500 cc en la siguiente
- Administrar 10 UI de insulina de acción rápida en bolo iv
- Administrar 5-10 UI de insulina de acción rápida cada hora en perfusión
- En caso de imposibilidad para realizar una perfusión endovenosa de la insulina puede utilizarse como alternativa su administración intramuscular
- Conviene realizar ECG para valorar la existencia de hipo-hiperkaliemia
- Realización de glucemias capilares cada hora o con mayor frecuencia

## Características del síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico

<b>Glucemia</b>	600 mg/dl
<b>PH</b>	$\geq 7,3$ (si existe acidosis sospechar acidosis láctica)
<b>Bicarbonato</b>	$\geq 15$ mEq/L
<b>Osmolaridad</b>	$\geq 320$ mOsm/L
<b>Cuerpos cetónicos</b>	Negativos o ligeramente +
<b>Deshidratación</b>	Muy importante

# Tratamiento del síndrome hiperosmolar no cetósico

<b>Fluidoterapia</b>	<b>Insulinoterapia</b>	<b>Aporte de electrolitos</b>
Similar a la CAD aunque la pauta de administración de fluidoterapia después de la 1ª hora sería: 250-500 cc/h hasta aportar 4-6 litros en 8-10 h	Similar a la CAD aunque pueden utilizarse dosis algo menores de insulina ya que lo prioritario es la rehidratación adecuada	Necesidades de K inferiores a las de CAD pero suele ser necesario aportarlo precozmente tras constatar diuresis eficaz y ausencia de signos electrocardiográficos de hiperkaliemia

# Documentos clínicos SEMERGEN

SEMERGEN DoC

Complicaciones crónicas

# Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (I)

---

- Microvasculares:
  - Retinopatía
  - Nefropatía
  - Neuropatía
  
- Macrovasculares:
  - Cardiopatía isquémica
  - Arteriopatía periférica
  - Enfermedad cerebrovascular
  - Estenosis de arteria renal
  - Aneurisma de aorta abdominal
  - Formas mixtas. Pie diabético

## Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (II)

---

De acuerdo con:

- La intensidad y duración de la hiperglucemia
- Asociación con otros factores de riesgo (HTA, dislipemias, tabaquismo)

## Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (III)

<b>Tipo de afectación</b>	<b>Estructura afectada</b>
Macrovascular	Coronarias Cerebrovascular Vascular periférica
Microvascular	Retinopatía Nefropatía Neuropatía Pie diabético

# Retinopatía diabética

## Factores que predicen el empeoramiento

---

- Duración de la diabetes mellitus
- Niveles altos de hemoglobina glicosilada
- Severidad de la retinopatía
- Elevación de la presión arterial
- Niveles elevados de lípidos
- En diabetes tipo 1, el embarazo

## Retinopatía diabética

Fases	Lesiones
No proliferativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Microaneurismas</li> <li>Hemorragias</li> <li>Exudados duros</li> <li>Edema macular</li> </ul>
Preproliferativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exudados venosos</li> <li>Anormalidades venosas</li> <li>Anormalidades arteriales</li> <li>Anormalidades capilares</li> <li>Edema macular</li> </ul>
Proliferativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neoformación de nuevos vasos</li> <li>Hemorragias vítreas o preretinianas</li> <li>Proliferación de tejido fibroso</li> <li>Desprendimiento de retina</li> <li>Edema macular</li> </ul>

## Retinopatía diabética Tratamiento

---

- Buen control glucémico (objetivo HbA<sub>1c</sub> < 7%)
- Control estricto de la presión arterial
- Fotocoagulación con láser
- Cirugía

# Retinopatía diabética

## Periodicidad de exámenes oculares

Tipo de pacientes	Primer examen	Exámenes sucesivos
Diabetes tipo 1	A los 3-5 años después del diagnóstico	Anual
Diabetes tipo 2	En el momento del diagnóstico	Anual
Embarazo en paciente diabética	Antes del embarazo y durante el 1 <sup>er</sup> trimestre	Según resultados del examen del primer trimestre

# Nefropatía diabética (I)

---

- Es la causa principal de insuficiencia renal
- La primera evidencia es la aparición de microalbuminuria
- Puede evolucionar desde microalbuminuria a proteinuria e insuficiencia renal terminal
- Se asocia a un aumento de riesgo cardiovascular
- El beneficio de tratar es más eficaz cuanto más precoz sea el diagnóstico y tratamiento

## Nefropatía diabética (II)

Estadíos	Tipo de afectación	Alteraciones detectadas
Estadío 1	Hipertrofia renal e hiperfiltración	↑ rápido del tamaño renal y del filtrado glomerular ↑ flujo plasmático y de la presión hidráulica glomerular
Estadío 2	Lesión renal sin signos clínicos	↑ espesor m. basal glomerular microalbuminuria con el ejercicio
Estadío 3	Nefropatía diabética incipiente	Microalbuminuria y ↑ PA ↓ filtrado glomerular
Estadío 4	Nefropatía diabética establecida	Proteinuria y HTA ↓ progresivo filtrado glomerular
Estadío 5	Insuficiencia renal terminal	Proteinuria persistente, creatinina plasmática > 2 mg/dl, HTA, retinopatía y a veces afectación cardiovascular

# Nefropatía diabética

## Niveles de excreción urinaria de albúmina

<b>Definición</b>	<b>En orina aislada índice alb/creat (mg/g)</b>	<b>En orina de 24 h (mg/24 h)</b>	<b>En orina minutada (<math>\mu</math>g/min)</b>
Normal	< 30	< 30	< 20
Microalbuminuria	30-299	30-299	20-199
Proteinuria	$\geq$ 300	$\geq$ 300	$\geq$ 200

# Nefropatía diabética

## Fórmula de Cockroft y Gault

---

Cálculo de la tasa de filtrado glomerular

$$(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}$$

-----  
Creatinina sérica (mg/dl) x 72

Si es mujer multiplicar por 0,85

# Tratamiento de la nefropatía diabética (I)

---

- Estricto control glucémico ( $HbA_{1c} < 7\%$ )
- Control de la presión arterial ( $< 130/80$  mmHg)
- Restricción proteica de la dieta ( $< 0,8$  g/kg/día)
- Abordaje y control de otros FR cardiovascular
- Cese del hábito de fumar
- Evitar los fármacos nefrotóxicos y contrastes yodados
- Detección y tratamiento precoz de otras causas de enfermedad renal

## Tratamiento de la nefropatía diabética (II)

---

- Estricto control glucémica ( $HbA_{1c} < 7\%$ )
  - Especial cuidado con el riesgo de acidosis láctica y de hipoglucemias mantenidas
  - Sulfonilureas (excepto gliquidona) se eliminan por vía renal por lo que no deben usarse en pacientes con deterioro renal
  - Con FG entre 70-30 ml/min pueden usarse gliquidona, tiazolidinadionas, repaglinida, nateglinida y acarbosa
  - Con insuficiencia renal severa ( $FG \leq 30$  ml/min): insulina

## Neuropatía diabética Formas clínicas

<b>Somática</b>	Simétrica o polineuropatía	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sensitivo-motora</li> <li>● Aguda dolorosa</li> <li>● Motora proximal simétrica</li> </ul>
	Focales y multifocales	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mononeuropatías</li> <li>● Proximal asimétrica</li> </ul>
<b>Autonómica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sistema gastrointestinal</li> <li>● Sistema genitourinario</li> <li>● Sistema cardiovascular</li> <li>● Sistema sudomotor</li> <li>● Sistema endocrino</li> </ul>	

# Tratamiento de la neuropatía diabética

---

- Control de la glucemia
- Supresión absoluta de tabaco y alcohol
- Control del dolor
- Tratamiento de las alteraciones:
  - Gastrointestinales
  - Genitourinarios
  - Cardiovasculares
  - Sudorales
  - Neurogluopenia

# Complicaciones macrovasculares

---

- Existe afectación de origen arteriosclerótico de los vasos de mediano y gran calibre
- De inicio más precoz, con una gravedad y extensión mayores
- Principal causa de morbilidad y mortalidad
- Aumenta cuando se asocian otros factores de riesgo, en especial tabaquismo, HTA o dislipemia
- La presencia de microalbuminuria o proteinuria es un importante factor predictor de padecer enfermedad cardiovascular y de mortalidad total

# Complicaciones macrovasculares

## Prevención primaria

---

- Adecuado control de los FR cardiovascular, en especial alteraciones lipídicas, HTA y tabaquismo
- Promover cambios en el estilo de vida
- Mantenimiento de un buen control glucémico
- Profilaxis con fármacos antiagregantes plaquetarios:
  - Mayores de 40 años, historia familiar de enfermedad cardiovascular, tabaquismo, HTA, obesidad, macro o microalbuminuria, dislipemia
  - Con un riesgo cardiovascular  $\geq 15\%$  a los 10 años

# Complicaciones macrovasculares

## Prevención secundaria

---

- Todas las medidas reseñadas en la prevención primaria
- Tratamiento intensivo para reducir los niveles de colesterol
- Tratamiento con aspirina, de la HTA y un buen control glucémico
- IECAS en pacientes con enfermedad coronaria establecida sin disfunción ventricular
- Eficacia de la cirugía revascularizadora

# Cardiopatía isquémica

---

- Riesgo 2 a 5 veces superior de padecer cardiopatía isquémica
- Formas clínicas
  - Angor e infarto agudo de miocardio
    - A veces de forma indolora con predominio de otros síntomas
    - Incidencia 3 veces superior en los diabéticos
    - Mayor riesgo de shock cardiogénico e insuficiencia cardiaca
  - Cardiopatía isquémica silente
    - Es más frecuente, se aconseja la realización anual de ECG
  - Insuficiencia cardiaca

# Cardiopatía isquémica

## Prevención

---

- Medidas generales de prevención de enfermedades cardiovasculares
- Anamnesis detallada sobre dolor torácico o disnea
- Realización de ECG
- En dolores precordiales o disnea no filiados se valorará la realización de prueba de esfuerzo o monitorización con Holter
- En diabéticos tipo 2 sin antecedentes de IAM está indicado tratar con la misma intensidad que en pacientes no diabéticos con IAM
- La terapia hipolipemiente ha demostrado su eficacia en pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica

# Tratamiento de la cardiopatía isquémica

---

- Abstención absoluta del habito tabáquico
- Control estricto de la glucemia y de la PA
- Control estricto de la dislipemia
- Otras medidas:
  - Administración diaria de ácido acetil salicílico a dosis bajas
  - Tratamiento específico: betabloqueantes, etc.
  - Revascularización quirúrgica en determinadas ocasiones

## Arteriopatía periférica (I)

Formas clínicas	Cuadro clínico
Claudicación intermitente	<p>Dolor en los músculos de la pierna tras caminar una determinada distancia</p> <p>Es grave si aparece tras andar una distancia &lt; 150 metros</p>
Dolor en reposo	<p>Dolor en reposo o por la noche</p> <p>Es frecuente la coexistencia de arteriopatía y neuropatía</p> <p>Predominio de componente isquémico: pie frío, pálido y aumenta el dolor con la elevación del mismo</p> <p>Predominio de componente neurológico: pie caliente, insensible y a veces con subedema</p>
Gangrena seca	<p>Ulceración y/o gangrena en el primer dedo del pie</p> <p>Buscar lesiones vecinas que puedan sobreinfectar el área necrótica</p>

## Arteriopatía periférica (II)

---

- Prevención:

- Anamnesis
- Inspección minuciosa de los pies con palpación de pulsos
- Realización de doppler de extremidades inferiores si existe indicación

- Tratamiento:

- Control de los factores de riesgo
- El tratamiento vasodilatador con fármacos y la simpatectomía han sido generalmente ineficaces
- Cirugía vascular mediante técnicas endovasculares técnicas de revascularización

# Arteriopatía periférica

## Criterios de derivación

---

- Preferente:
  - Gangrena seca sin infección
  - Claudicación invalidante o disminución rápida de la distancia de claudicación
- Urgente:
  - Gangrena seca con áreas sugestivas de infección o dolor en reposo

## Enfermedad cerebrovascular

---

- Duplican su frecuencia en diabéticos
- La adición de FR (HTA, dislipemia y cardiopatía) aumentan la frecuencia, el más importante es la HTA
- La mortalidad por ictus puede alcanzar al 50% de los casos
- De origen isquémico, infartos lacunares, amaurosis fugax
- Es esencial un buen control de los FR y en especial de la PA, junto con la auscultación carotídea
- Pueden ser tratados con antiagregantes e incluso anticoagulantes
- En caso de lesiones vasculares con indicación quirúrgica puede indicarse tratamiento quirúrgico

## Estenosis de arteria renal y aneurisma de aorta abdominal

---

- Muy prevalentes entre los diabéticos
- Sospecha de estenosis de arteria renal si:
  - Si aparece insuficiencia renal durante el tratamiento con IECA
  - La auscultación de soplos abdominales
  - Ante una HTA grave de rápida evolución
- La ecografía es el primer paso para confirmar el diagnóstico

## Formas mixtas de pie diabético

- De base neuropática inducida por la hiperglucemia mantenida
- Con o sin coexistencia de isquemia
- Desencadenante traumático, causando lesión y/o ulceración del pie
- Neuropatía periférica + insuficiencia vascular + alteración de la respuesta a la infección → vulnerabilidad excepcional a los problemas de los pies
- Es una de las principales causas de amputación no traumática
- Se estima una prevalencia del 2% de amputaciones en diabéticos y una incidencia de úlceras del 6%
- Aumenta el riesgo de desarrollar úlceras en los diabéticos:
  - Una evolución superior a 10 años
  - Sexo masculino
  - Mal control metabólico
  - Complicaciones cardiovasculares, oculares o renales

# Formas mixtas de pie diabético

## Clasificación de Wagner

Grado 0	No hay lesión, es un pie de riesgo
Grado 1	Úlcera superficial En superficie plantar, cabeza de metatarsianos o espacios interdigitales
Grado 2	Úlcera profunda, penetra en tejido celular subcutáneo, afecta tendones y ligamentos, no hay absceso o afectación ósea
Grado 3	Úlcera profunda asociada a celulitis, absceso u osteítis
Grado 4	Gangrena localizada, generalmente en talón, dedos o zonas distales del pie
Grado 5	Gangrena extensa

# Formas mixtas de pie diabético

## Pie de alto riesgo

---

- Fumadores
- Diabéticos con evolución mayor de 10 años
- Control glucémico muy deficiente
- Existencia de otras complicaciones macro y microvasculares
- Higiene deficiente
- Aislamiento o bajo estatus social

## Formas mixtas de pie diabético

### Prevención

---

- Detección precoz de diabéticos con pie de riesgo por medio de la inspección periódica
- Palpación de pulsos
- Uso del monofilamento 5.07
- Uso de calzado adecuado
- Visitas regulares al podólogo

# Formas mixtas de pie diabético

## Tratamiento (I)

- Hiperqueratosis o grietas:
  - Correcto lavado y secado de los pies
  - Uso de vaselina salicilada al 10% o crema hidratante
  - Si existen callosidades acudir al podólogo
  - Si existen grietas colocar rodetes y aplicar antisépticos suaves
- Deformidades (hallus valgus, dedos en martillo, pie cavo)
  - Valorar la posibilidad de prótesis de silicona o plantillas y/o cirugía ortopédica
- Úlcera superficial
  - Reposo absoluto del pie lesionado
  - Cura tópica diaria con suero fisiológico y aplicación de antisépticos locales suaves
  - Valorar la presencia de posibles infecciones

## Formas mixtas de pie diabético Tratamiento (II)

- Úlcera profunda:
  - Reposo absoluto del pie lesionado
  - Sospechar la posible existencia de infección
  - Desbridar tejidos necróticos y toma de cultivo con radiografía
  - Tratamiento empírico hasta la llegada del antibiograma (amoxicilina/clavulánico 500 mg/6-8 h) o una quinolona (ofloxacino 400 mg/12 h o ciprofloxacino 750 mg/12 h)
  - Si la lesión presenta tejido necrótico o aspecto fétido se asocia una quinolona con clindamicina o metronidazol

# Formas mixtas de pie diabético

## Criterios de derivación

---

- Preferente:
  - Siempre que exista sospecha de isquemia o infección
  - Pie de grado 2 ó 3
  - Úlceras de más de 4 semanas de evolución
- Urgente:
  - Celulitis 2 cm
  - Osteitis
  - Sospecha de infección por anaerobios
  - Afectación sistémica

# Documentos clínicos SEMERGEN

---

## SEMERGEN DoC

Diabetes gestacional

## Morbimortalidad perinatal

---

- El 90% de la morbilidad perinatal es debida a:
  - Alteraciones genéticas y malformaciones del feto
  - Parto pretérmino
  - Preeclampsia e insuficiencia placentaria
  - Trastornos endocrino-metabólicos:
    - Diabetes gestacional
    - Trastornos de la nutrición

## Diabetes gestacional Clasificación

---

- Diabetes pregestacional
  - 0,3% de las mujeres en edad fértil son diabéticas
- Diabetes gestacional
  - Complica el 1-14% de los embarazos

# Diabetes gestacional

---

- **Definición**

Intolerancia hidrocarbonada de intensidad variable, con comienzo o primer reconocimiento durante la gestación, con independencia del tratamiento empleado para su control y su evolución posparto
- **Estudios de seguimiento han demostrado que:**
  - 30–50% de estas mujeres desarrollará diabetes tipo 2 en los 10 años posteriores al evento obstétrico
  - 70% de las pacientes con DG repiten el trastorno en el siguiente embarazo

## Efectos de la diabetes gestacional

---

- Efectos sobre el feto:
  - Incremento del riesgo de macrosomía (peso al nacer > 4.000 g), con los problemas obstétricos asociados (parto distócico, muerte intrauterina)
- Efectos sobre la madre:
  - A corto, medio y largo plazo riesgo incrementado de padecer
    - Diabetes mellitus
    - Hipertensión
    - Dislipemia
    - Enfermedad cardiovascular
  - Aumento del número de cesáreas y complicaciones obstétricas

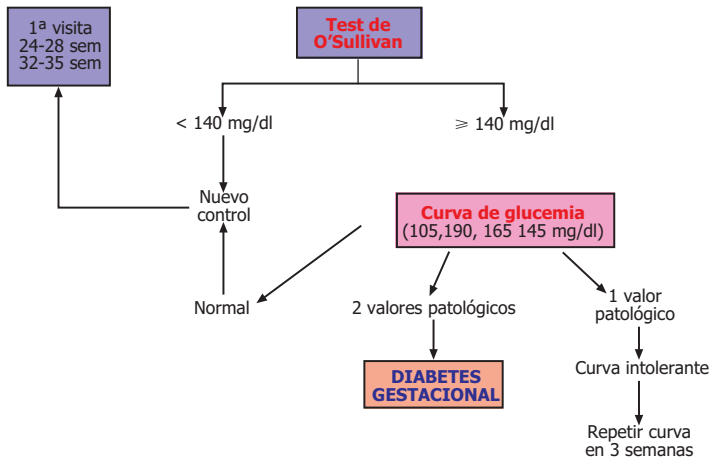
## Clasificación de las mujeres embarazadas según el riesgo de padecer DG

<b>Riesgo bajo</b>	Gestantes menores de 25 años, con normopeso, sin antecedentes familiares de diabetes, sin antecedentes obstétricos desfavorables, sin antecedentes de tolerancia alterada a la glucosa y no pertenecientes a grupos étnicos de riesgo elevado
<b>Riesgo moderado</b>	El resto de las gestantes que no está en el grupo anterior ni posterior
<b>Riesgo alto</b>	<p>Gestantes con alguno de los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☞ Historia de diabetes en familiares de primer grado</li> <li>☞ Obesidad (IMC &gt;30)</li> <li>☞ Antecedentes de tolerancia alterada a la glucosa o DG</li> <li>☞ Antecedentes obstétricos desfavorables: abortos de repetición, macrosomía, muertes fetales de causa desconocida, malformaciones y otros datos obstétricos o perinatales sugerentes de diabetes</li> <li>☞ Pertenencia a grupos étnicos de riesgo elevado: afroamericanas, norteafricanas, asiáticas, indias Pyma, etc.</li> </ul>

## Recomendaciones de cribado

Grupo de riesgo	Realización de cribado	Observaciones
Bajo	No	
Moderado	En las semanas 24-28	
Alto	En la primera visita	Repetir en las semanas 24-28 si el primero fue negativo

## Algoritmo basado en los criterios diagnósticos de DG del National Diabetes Data Group (NDDG)



## Criterios diagnóstico de DG por sobrecarga oral de la glucosa

### Criterios de normalidad de la SOG

Tiempo	Glucemia en plasma venoso (mg/l) (NDDG)	Glucemia en sangre total (mg/l)
Basal	105	90
1 hora	190	165
2 horas	165	145
3 horas	145	125

### Valores diagnósticos de DG

2 o más valores por encima de lo normal (SOG con 100 g de glucosa)

Glucemia basal de 126 mg/dl en 2 ocasiones seguidas

Glucemia basal de 200 mg/dl con síntomas de hiperglucemia (no hacer SOG)

SOG = Sobrecarga oral de glucosa

## Tratamiento de la DG (I)

- Dieta
  - Control de peso mediante dieta equilibrada que no deber ser hipocalórica ni restrictiva en hidratos de carbono
  - Aporte calórico e incremento de peso similar al de las embarazadas no diabética
    - Dieta de 35-38 kcal/kg de peso ideal pregestacional y día
      - 48-55% de hidratos de carbono
      - 20% de proteínas
      - 25-30% de lípidos
- Ejercicio
  - Moderado y diario

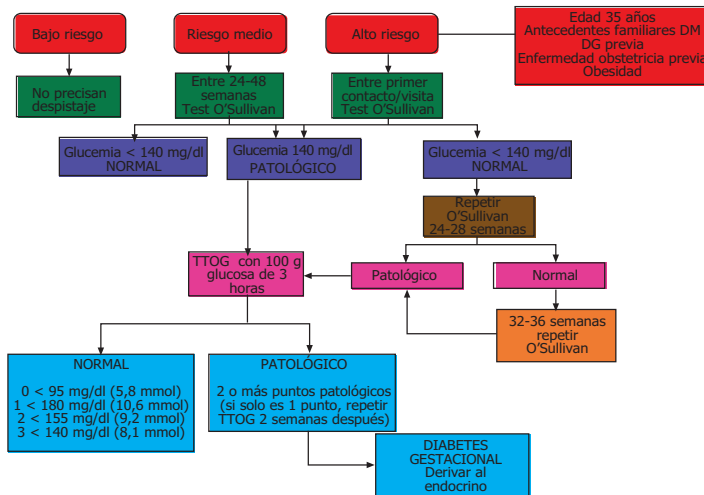
## Tratamiento de la DG (II)

- Farmacológico
  - Insulina
    - Normalmente la dosis de insulina requerida para el control glucémico está entre 0,25 y 0,3 U/kg de peso/día
    - Pautas de dosis múltiples (3 dosis de insulina regular antes de las principales ingestas y 1 ó 2 de insulina intermedia) son las que ofrecen mejores resultados

## Objetivos glucémicos en el tratamiento de la DG

<b>Glucemia capilar basal</b>	< 95 mg/dl
<b>Glucemia capilar 1 h postingesta</b>	< 140 mg/dl
<b>Glucemia capilar 2 h postingesta</b>	< 120 mg/dl

# Algoritmo basado en los criterios diagnósticos de diabetes gestacional de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)



## Diabetes pregestacional

---

- La mujer diabética que desea una gestación debe ser controlada de forma intensiva para obtener un control metabólico óptimo desde al menos 6 meses antes de la concepción
- Circunstancias que contraindican la gestación son:
  - Mal control metabólico
  - Retinopatía proliferativa
  - Cardiopatía isquémica
  - Nefropatía con deterioro de la función renal

## Efectos de la diabetes pregestacional durante la gestación (I)

- Efectos sobre el feto:
  - La hiperglucemia materna produce hiperglucemia fetal, que provoca hiperinsulinismo en el feto pudiendo producir:
    - Crecimiento del feto en exceso (macrosomía)
    - Muerte fetal intrauterina
    - Retraso en la maduración pulmonar
    - Hipoglucemia neonatal
  - Incidencia de malformaciones congénitas aumentada cuatro veces entre los niños de madre con diabetes pregestacional
  - Mayor posibilidad de diabetes mellitus y obesidad entre los recién nacidos de madre diabética descompensada

## Efectos de la diabetes pregestacional durante la gestación (II)

---

- Efectos sobre la madre:
  - Empeoramiento de la retinopatía diabética, sobre todo la proliferativa no conocida o no tratada
  - La mujeres con nefropatía e hipertensión tienen mayor riesgo de preeclampsia y retraso del crecimiento fetal intraútero
  - Mayor mortalidad entre las mujeres embarazadas diabéticas con cardiopatía isquémica

# Documentos clínicos SEMERGEN

## SEMERGEN DoC

---

Actividades preventivas

## Criterios para diagnosticar prediabetes

	<b>Normal</b>	<b>AGA</b>	<b>ATG</b>
<b>Glucemia en ayunas</b>	< 100	≥ 100-125	
<b>Glucemia 2 h post</b>	< 140		140-199

AGA: Alteración de la Glucemia en Ayunas  
ATG: Alteración de la Tolerancia a la Glucosa

# Test de tolerancia oral a la glucosa (ttog) OMS-1985

<b>Sobrecarga de glucosa</b>	Adultos: 75 g en 250-300 ml de agua Niños: 1,75 g/kg de peso Embarazadas: 100 g Bebido en 5 minutos
<b>Dieta y actividad precedentes</b>	Libre y rica en carbohidratos (150 g/día) y actividad física sin restricciones al menos tres días antes de la prueba
<b>Recogida de muestras</b>	De 10-16 horas en la noche anterior a la prueba Se permite agua sola durante la mañana de la prueba
<b>Periodo de ayuno</b>	Entre las 8-10 h de la mañana Antes y dos horas después de la toma de glucosa (si se considera necesario puede hacerse cada 30 min.) Se permanecerá sentado y sin fumar durante toda la prueba En el embarazo se tomará una muestra adicional a las 3 horas
<b>Tipos de muestra</b>	Venosa o capilar; sangre entera o plasma Tener en cuenta el tipo para la interpretación de los resultados
<b>Precauciones</b>	Anotar cualquier fármaco (ej. Diuréticos tiazídicos, corticoides) y los factores que puedan influir en la interpretación de los resultados (inactividad, infección,...)

## Criterios de cribado para diabetes mellitus tipo 2 (ADA-2005)

- No está indicado el cribado en la población general
- Si está indicado en población de riesgo:
  - Individuos  $\geq 45$  años, especialmente con  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ . Si es normal, repetir a intervalos de 3 años
  - A cualquier edad, y con más frecuencia (anual o cada 6 meses) cuando concorra en ellos, factores de riesgo para la diabetes, como:
    - Sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ )
    - Hábito sedentario
    - Tener antecedente familiar de 1<sup>er</sup> grado con diabetes
    - Ser miembro de una etnia o grupo racial de alto riesgo
    - Antecedente de macrosomía fetal (peso al nacer  $> 4,5 \text{ kg}$ ) o de diabetes gestacional
    - Mujer con síndrome de ovario poliquístico
    - Antecedente de AGA o ATG
    - Hipertensión arterial ( $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ )
    - Niveles de HDL-colesterol  $\leq 35 \text{ mg/dl}$  y/o niveles de triglicéridos de  $\geq 250 \text{ mg/dl}$
    - Historia de enfermedad cardiovascular

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2005; 28 (supl.1): S4-S36.

## Características de las gestantes de bajo y alto riesgo para la DM gestacional

- Gestantes de bajo riesgo
  - Menor de 25 años
  - Peso corporal normal
  - Antecedente familiar de 1<sup>er</sup> grado negativo
  - No ser miembro de alguna etnia o grupo racial de riesgo (hispano, americano nativo, asiático, afro-americano)
  
- Gestante de alto riesgo
  - Edad mayor de 35 años
  - Antecedente de DM gestacional
  - Obesidad
  - Glucosuria
  - Antecedente familiar de DM en 1<sup>er</sup> grado
  - Patología obstétrica previa
  - Pertenecer a una etnia o grupo racial de riesgo (hispano, americano nativo, asiático, afro-americano)

## Valores positivos para el cribado y diagnóstico de la diabetes gestacional según el NDDG

Glucemia plasmática	Cribado (50 g)	Prueba diagnóstica (100 g)
Basal	–	$\geq 105$ mg/dl
1 hora	$> 140$ mg/dl	$> 190$ mg/dl
2 hora	–	$> 165$ mg/dl
3 hora	–	$> 145$ mg/dl

## Estrategia para el consejo sobre estilos de vida saludable según el USPSTF\*

- Limitar la información para que se ajuste a las percepciones del paciente
- Informar sobre los propósitos y los efectos que cabe esperar de las intervenciones, así como sobre el momento en que cabe esperar se produzcan los efectos
- Sugerir pequeños cambios y pocos
- Ser concreto
- En ocasiones es más fácil añadir nuevos comportamientos que eliminar otros ya establecidos
- Establecer la relación entre los nuevos y los viejos comportamientos
- Utilizar el poder de la profesión
- Conseguir del paciente compromisos explícitos
- Utilizar una combinación de estrategias
- Implicar a todo el equipo que trabaja en la consulta
- Remitir el paciente a otros servicios
- Observar el progreso mediante seguimiento

# Pirámide de la alimentación saludable



### Decálogo para una alimentación saludable (I)

---

- Cuanta mayor variedad de alimentos exista en la dieta, mayor garantía de que la alimentación es equilibrada y de que contiene todos los nutrientes necesarios
- Los cereales (pan, pasta, arroz, etc. ), las patatas y legumbres deben constituir la base de la alimentación, de manera que los hidratos de carbono representen entre el 50 y el 60% de las calorías de la dieta
- Se recomienda que las grasas no superen el 30% de la ingesta diaria, debiendo reducirse el consumo de grasas saturadas e hidrogenadas, para que representen menos de un 10% (sobre el total de calorías)

## Decálogo para una alimentación saludable (II)

---

- Las proteínas deben aportar entre el 10 y el 15% de las calorías totales, debiendo combinar proteínas de origen animal y vegetal
- Se debe incrementar la ingesta diaria de frutas, verduras y hortalizas hasta alcanzar, al menos, 400 g/día. Esto es, consumir, como mínimo, 5 raciones al día de estos alimentos
- Limitar el consumo de productos ricos en azúcares simples, como golosinas, dulces y refrescos
- Reducir el consumo de sal, de toda procedencia, a menos de 3 a 5 g/día, y promover la utilización de sal yodada

### Decálogo para una alimentación saludable (III)

---

- Beber entre uno y dos litros de agua al día
- Nunca prescindir de un desayuno completo, compuesto por lácteos, cereales (pan, cereales de desayuno) y frutas, al que debería dedicarse entre 15 y 20 minutos de tiempo. De esta manera, se evita o reduce la necesidad de consumir alimentos menos nutritivos a media mañana y se mejora el rendimiento físico e intelectual en el colegio o centro de trabajo
- Involucrar a todos los miembros de la familia en las actividades relacionadas con la alimentación: hacer la compra, decidir el menú semanal, preparar y cocinar los alimentos, etc.

# Ejercicio físico

- Recomendación generalizada a toda la población
- Informar del papel protector sobre la salud
- Prescribir de forma sistemática e individualizada
- Receta:
  - Frecuencia: 3-5 sesiones semanales
  - Horario: individualizado a posibilidades, horario laboral,...
  - Intensidad: 60-80% de FC máxima
  - Tipo ejercicio: preferible ejercicio aeróbico suave: pasear (1 km en 12 minutos), nadar, montar en bicicleta, bailar,...
  - Duración: 30 a 60 minutos

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Prandin 0,5 mg, comprimidos. Prandin 1 mg, comprimidos. Prandin 2 mg, comprimidos. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene respectivamente: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg de repaglinida. Lista completa de excipientes: Celulosa microcristalina (E460), Difosfato de calcio, anhídrido, Almidón de maíz, Amberlita (polacrilina potásica), Povidona (polividona), Glicerol 85%, Estearato de magnesio, Meglumina, Poloxamer. **FORMA FARMACÉUTICA:** Los comprimidos de repaglinida son blancos (Prandin 0,5 mg comprimidos), amarillos (Prandin 1 mg comprimidos) o de color melocotón (Prandin 2 mg comprimidos), redondos, convexos y van marcados con el logotipo de Novo Nordisk (toro Apis). **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Repaglinida está indicada en pacientes con diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)) cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. Repaglinida también está indicada en combinación con metformina en pacientes diabéticos tipo 2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola. El tratamiento debe iniciarse como un complemento de la dieta y ejercicio para disminuir la glucosa en sangre relacionada con las comidas. **Posología y forma de administración:** Repaglinida se administra preprandialmente y la dosis se ajusta individualmente para optimizar el control glucémico. Aparte del autocontrol usual ejercido por el propio paciente del nivel de glucosa en sangre y/o orina, el médico deberá controlar periódicamente la glucosa en sangre del paciente para determinar la mínima dosis eficaz para el paciente. Además, los niveles de hemoglobina glicosilada son también útiles para controlar la respuesta del paciente al tratamiento. El control periódico es necesario para detectar un efecto hipoglucemiante inadecuado a la dosis máxima recomendada (es decir fallo primario) y la pérdida de un efecto hipoglucemiante adecuado después de un período inicial eficaz (es decir fallo secundario). En pacientes diabéticos tipo 2 controlados normalmente mediante dieta, que sufren una falta transitoria de control, puede resultar suficiente administrar repaglinida en períodos cortos. Repaglinida debe tomarse antes de las comidas principales (es decir, preprandialmente). **Dosis inicial:** La dosis deberá ser determinada por el médico según las necesidades del paciente. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg. Deben pasar una o dos semanas entre las fases de ajuste de dosis (determinadas por la respuesta de la glucosa en sangre). Si los pacientes han recibido otro hipoglucemiante oral, la dosis inicial recomendada es de 1 mg. **Mantenimiento:** La dosis individual máxima recomendada es de 4 mg tomada con las comidas principales. La dosis máxima total diaria no debe exceder de 16 mg. **Grupos específicos de pacientes:** Repaglinida se excreta principalmente por la bilis y por lo tanto, la excreción no está afectada por trastornos renales. Solamente el 8% de una dosis de repaglinida se elimina por los riñones y el aclaramiento plasmático total del producto disminuye en pacientes con trastornos renales. Como los pacientes diabéticos con trastornos renales tienen una mayor sensibilidad a la insulina, se debe tener cuidado al fijar la dosis a estos pacientes. No se han realizado estudios clínicos en pacientes mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia hepática. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). En pacientes debilitados o desnutridos, la dosis inicial y la de mantenimiento deben ser fijadas de forma moderada y se requiere un cuidadoso ajuste de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas. **Pacientes que reciben otros hipoglucemiantes orales (OHA):** Es posible pasar directamente a los pacientes de un tratamiento con otros hipoglucemiantes orales a repaglinida. Sin embargo, no existe una relación de dosis exacta entre repaglinida y otros hipoglucemiantes orales. La dosis inicial máxima recomendada para los pacientes que pasan a repaglinida es de 1 mg, administrada antes de las comidas principales. Repaglinida puede administrarse en combinación con metformina, cuando con metformina sola no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre. En tal caso, la dosis de metformina deberá mantenerse y deberá administrarse repaglinida concomitantemente. La dosis inicial de repaglinida es de 0,5 mg, tomada antes de las comidas principales, con un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta de la glucosa en sangre igual que para la monoterapia. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a cualquiera de los excipientes de Prandin. • Diabetes tipo 1 (Diabetes Mellitus Insulino dependiente: DMID), péptido C negativo. • Cetoacidosis diabética, con o sin coma. • Embarazo y lactancia (ver Embarazo y lactancia). • Niños menores de 12 años. • Trastornos graves de la función hepática. • Uso concomitante de gemfibrozilo (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Advertencias y precauciones especiales de empleo. General:** Repaglinida sólo debe recetarse si continúa siendo difícil controlar el nivel de glucosa en sangre y permanecen los síntomas diabéticos a pesar de los intentos de control con dieta, ejercicio físico y reducción del peso. Repaglinida, al igual que otros secretagogos de insulina, es capaz de producir hipoglucemia. En muchos pacientes el efecto reductor de la glucosa de los hipoglucemiantes orales disminuye con el tiempo. Esto puede ser debido a una progresión de la gravedad de la diabetes o bien a una reducción de la respuesta al producto. Este fenómeno se conoce como fallo secundario, para distinguirlo del fallo primario, en el que el medicamento no es eficaz en un paciente cuando se administra por primera vez. Deben evaluarse el ajuste de la dosis y el seguimiento de una dieta y ejercicio antes de clasificar a un paciente como fallo secundario. Repaglinida actúa a través de una zona de unión distinta con una acción corta sobre las células  $\beta$ . El uso de repaglinida en caso de fallo secundario a secretagogos de insulina no se ha investigado en ensayos clínicos. No se han realizado ensayos clínicos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina y acarbaso. No se han realizado ensayos de terapia combinada con insulina o glibitazonas. La combinación del tratamiento con metformina va asociada con un aumento del riesgo de hipoglucemia. Si un paciente estabilizado con cualquier hipoglucemiante oral se expone a una situación de estrés, p.ej. fiebre, trauma, infección o intervención quirúrgica, puede perderse el control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suprimir la toma de repaglinida y administrar provisio-

nalmente insulina. El uso de repaglinida puede estar asociado con un aumento en la incidencia del síndrome coronario agudo (por ej. infarto de miocardio). (ver Reacciones adversas). **Uso concomitante:** El uso concomitante de trimetoprim con repaglinida se debe evitar, ya que el perfil de seguridad de esta combinación no se ha establecido a dosis mayores de 0,25 mg de repaglinida y 320 mg de trimetoprim. (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica. Prandin se debe utilizar con precaución durante la administración concomitante con inductores de CYP2C8 (por ej. Rifampicina y la Hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*). Cuando hay un uso concomitante de rifampicina y repaglinida, se debe ajustar la dosis de repaglinida en base a una cuidadosa monitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, tanto al iniciarse el tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), con la dosificación siguiente (mezcla de inhibición e inducción), así como en la retirada (solamente inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después de retirar el tratamiento con rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente. (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Grupos específicos de pacientes:** No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. No se han realizado estudios clínicos en niños y adolescentes < 18 años o en pacientes > 75 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos grupos de pacientes. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Se sabe que ciertos medicamentos influyen sobre el metabolismo de la glucosa. Por lo tanto el médico debe tener en cuenta las posibles interacciones. Los datos *in vitro* indican que repaglinida se metaboliza principalmente por CYP2C8, pero también por CYP3A4. Los datos clínicos en voluntarios sanos apoyan a CYP2C8 como el enzima más importante que participa en el metabolismo de repaglinida, con CYP3A4 jugando un papel menor, pero la contribución relativa de CYP3A4 puede aumentar si CYP2C8 está inhibido. En consecuencia, el metabolismo y con ello el aclaramiento de repaglinida puede estar alterado por medicamentos que influyen en los enzimas citocromo P-450, vía inhibición o inducción. Debe tenerse especial cuidado cuando ambos inhibidores de CYP2C8 y 3A4 se coadministran simultáneamente con repaglinida. Las siguientes sustancias pueden potenciar y/o prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida: gemfibrozilo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim u otros medicamentos antihipertensivos, inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), Bbloqueantes no selectivos, inhibidores-(ECA) enzima convertora de angiotensina, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), octreotida, alcohol y esteroides anabolizantes. La coadministración de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor del CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) incrementó 8.1 veces el área bajo la curva (AUC) de repaglinida y 2,4 veces la C<sub>max</sub> en voluntarios sanos. La vida media se prolongó desde 1,3 a 3,7 horas, dando lugar a un posible aumento y una prolongación del efecto hipoglucemiante de repaglinida y la concentración de repaglinida en plasma a las 7 horas aumentó 28,6 veces con gemfibrozilo. El uso concomitante de gemfibrozilo y repaglinida está contraindicado. (ver Contraindicaciones). La coadministración de trimetoprim (160 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) aumentó el valor AUC de repaglinida, C<sub>max</sub> y t<sub>1/2</sub> (1,6 veces, 1,4 veces y 1,2 veces, respectivamente) sin efectos sobre los niveles de glucemia estadísticamente significativos. Esta falta de efecto farmacodinámico se observó con una dosis sub-terapéutica de repaglinida. Debido a que el perfil de seguridad de esta combinación todavía no se ha establecido con dosis mayores que 0,25 mg para repaglinida y de 320 mg para trimetoprim, el uso concomitante de trimetoprim con repaglinida se debe evitar. Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, pero también de CYP2C8, actúa tanto de inductor como de inhibidor del metabolismo de repaglinida. Siete días de pre-tratamiento con rifampicina (600 mg), seguido por la co-administración de repaglinida (una dosis única de 4 mg) al séptimo día dió lugar a un valor AUC 50% inferior (efecto combinado de inducción e inhibición). Cuando repaglinida se administra 24 horas después de la última dosis de rifampicina, se observó un valor AUC de repaglinida con un 80% de reducción (efecto de inducción, solamente). El uso concomitante de rifampicina y repaglinida puede por lo tanto, necesitar el ajuste de la dosis de repaglinida, en base a una cuidadosa monitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, tanto al iniciarse el tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), con la dosificación siguiente (mezcla de inhibición e inducción), así como en la retirada (solamente inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después de retirar la rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente. No se puede excluir que otros inductores, por ej. fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), puedan tener un efecto similar. Se ha estudiado el efecto de ketoconazol, un prototipo de inhibidores potentes y competitivos de CYP3A4, sobre la farmacocinética de repaglinida, en sujetos sanos. La coadministración de 200 mg de ketoconazol aumentó la repaglinida (área bajo la curva: AUC y C<sub>max</sub>) en 1,2 veces, con perfiles de concentración de glucosa en sangre alteradas en menos del 8% cuando se administró de forma concomitante (una dosis única de 4 mg de repaglinida). La coadministración de 100 mg de itraconazol, un inhibidor de CYP3A4, también ha sido estudiada en voluntarios sanos y aumentó el valor AUC en 1,4 veces. No se ha observado cambio significativo sobre el nivel de glucosa en voluntarios sanos. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la coadministración de 250 mg de claritromicina, por un potente mecanismo de inhibición de CYP3A4, aumentó ligeramente (AUC) de la repaglinida en 1,4 veces y C<sub>max</sub> en 1,7 veces y aumentó el incremento medio del valor AUC de insulina en suero en 1,5 veces y la concentración máxima en 1,6 veces. No está claro el mecanismo exacto de esta interacción. Los agentes β-bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. La coadministración de cimetidina, nifedipina, estrógenos o simvastatina con repaglinida, todos los substratos CYP3A4, no alteraron significativamente los parámetros farmacocinéticos de repaglinida. La repaglinida no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de digoxina, teofilina o warfarina en estado estable, cuando se administró a pa-

cientes voluntarios sanos. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de estos compuestos para la coadministración con repaglinida. Las siguientes sustancias pueden reducir el efecto hipoglucemiante de la repaglinida: anticonceptivos orales, rifampicina, barbitúricos, carbamacepina, tiazidas, corticosteroides, danazol, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos. Cuando estos medicamentos se administran o se retiran a un paciente que está recibiendo repaglinida, se debe vigilar estrechamente al paciente para observar posibles cambios en el control glucémico. Cuando se utiliza repaglinida junto con otros medicamentos que se secretan principalmente por la bilis igual que la repaglinida, debe considerarse cualquier interacción potencial. **Embarazo y lactancia:** No hay estudios de repaglinida en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Por lo tanto, no se puede evaluar la seguridad de repaglinida en mujeres embarazadas. Hasta la fecha, se ha visto que repaglinida no es teratogénica en estudios en animales. Se observó embriotoxicidad, desarrollo anormal de miembros en fetos y recién nacidos en ratas expuestas a dosis elevadas en el último período del embarazo y durante la lactancia. Se detecta repaglinida en la leche de animales experimentales. Por este motivo, debe evitarse la toma de repaglinida durante el embarazo y no debe utilizarse en mujeres en período de lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Se debe informar a los pacientes que tomen precauciones para evitar hipoglucemias mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes cuya percepción de los síntomas de aviso de hipoglucemia es escasa o inexistente o que tienen frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debe evaluarse la conveniencia de conducir. **Reacciones adversas:** Basándose en la experiencia con repaglinida y con otros hipoglucemiantes se han observado las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen como: raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Raras: Hipoglucemia. Al igual que ocurre con otros hipoglucemiantes, se han observado reacciones hipoglucémicas tras la administración de repaglinida. Estas reacciones suelen ser leves y se controlan fácilmente mediante la ingestión de hidratos de carbono. Si son graves, requiriendo asistencia por terceros, puede ser necesaria una infusión de glucosa. Como en cualquier terapia diabética, la aparición de tales reacciones depende de factores individuales como hábitos dietéticos, dosis, ejercicio físico y estrés. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Durante la comercialización se han notificado casos de hipoglucemia en pacientes tratados con repaglinida en combinación con metformina o glitazonas. **Trastornos gastrointestinales.** Raras: Dolor abdominal y náuseas. Muy raras: Diarrea, vómitos y estreñimiento. Se han manifestado trastornos gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y estreñimiento en ensayos clínicos. El número y la gravedad de tales síntomas no difieren de los efectos observados con otros secretagogos orales de insulina. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Raras: Alergia. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad cutánea como picor, erupciones cutáneas y urticaria. No hay razón para sospechar una sensibilización por reacción cruzada con sulfonilureas debido a la diferencia de la estructura química. Pueden ocurrir muy raramente reacciones de hipersensibilidad generalizada o reacciones inmunológicas tales como vasculitis. **Trastornos oculares.** Muy raras: Trastornos visuales. Los cambios de los niveles de glucosa en sangre pueden producir trastornos visuales transitorios, especialmente al principio del tratamiento. Tales trastornos se han observado sólo en muy pocos casos después de iniciarse el tratamiento con repaglinida. Estos casos no dieron lugar a suprimir el tratamiento con repaglinida en ensayos clínicos. **Trastornos cardíacos.** Raras: enfermedad cardiovascular. La diabetes tipo 2 está asociada con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio epidemiológico, se ha informado de una incidencia superior del síndrome coronario agudo, en el grupo tratado con repaglinida. Sin embargo, la causalidad de la relación no se ha establecido. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Trastornos hepatobiliares.** Muy raras: Aumento de las enzimas hepáticas. En casos aislados, se ha manifestado un aumento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con repaglinida. La mayor parte de los casos fueron leves y transitorios, y muy pocos pacientes suprimieron el tratamiento debido al aumento de enzimas hepáticas. En casos muy raros se ha observado disfunción hepática grave. **Sobredosis:** Repaglinida se administró con un aumento semanal de dosis de 4 a 20 mg, cuatro veces al día, durante un período de 6 semanas. No se presentaron problemas de seguridad. Ya que en este estudio se evitó la hipoglucemia gracias a un aumento de la ingestión de calorías, una sobredosis relativa puede producir un efecto hipoglucemiante exagerado con el desarrollo de síntomas hipoglucémicos (mareos, sudor, temblores, cefaleas, etc.). Si se presentan estos síntomas, deberán tomarse las medidas adecuadas para corregir la hipoglucemia (hidratos de carbono por vía oral). Los casos más graves de hipoglucemia con convulsiones, pérdida de consciencia o coma, deben tratarse con glucosa intravenosa. **Incompatibilidades:** No procede. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK-2880 Bagsværd. Dinamarca. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 06/2007. **PRESENTACIÓN Y PVP:** Prandin 0,5 mg comprimidos: envase con 90 comprimidos, PVP/IVA: 18,33 euros. Prandin 1 mg comprimidos: envase con 90 comprimidos, PVP/IVA: 19,00 euros. Prandin 2 mg comprimidos: envase con 90 comprimidos, PVP/IVA: 19,79 euros. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida. **BIBLIOGRAFÍA.** 1) Schmitz O, Lund S, Andersen PH, Jonler M, Porksen N. Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes. A randomized double-blind study with repaglinide. Diabetes Care 2002;25(2):342-346.



## En diabetes tipo 2 asociada a Insuficiencia Renal

Antes de las comidas...\*

 **PRANDIN**<sup>®</sup>  
Repaglinida

Restablece el perfil fisiológico de la secreción  
de insulina<sup>(1)</sup>

\* 0,5 mg para iniciar, 1 para asociar y 2 para continuar





LABORATORIOS  
MENARINI, S.A.  
www.menarini.es

# SEMERGEN DoC

Documentos Clínicos SEMERGEN  
Guía rápida

