

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 07 - Número 01 - 2016
Periodicidad trimestral



01 Editorial
Nace una nueva fundación

Javier García Soidán

Página 2

02 Epigenética y diabetes

Marcelina Párrizas Jiménez

Página 5

03 Prescripción de ejercicio físico en personas con diabetes

Serafín Murillo García

Página 11

04 Paciente diabética con dolor ocular, ptosis y diplopía agudas: neuropatía isquémica del III par craneal

José Manuel Díez del Corral Belda

Página 18

05 Los «Standards of Medical Care in Diabetes—2016»

Por el equipo de la redGDPS

Página 24

06 Grandes estudios que han marcado la evidencia en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2: prediabetes

Sònia Miravet Jiménez

Página 33



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



Health Care Agency
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 2016: De los autores.

© Copyright de la edición 2016: 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, en la fotografía de la portada se muestra la secuencia de ADN humano, que es igual en todos los tejidos del cuerpo; por el contrario, las modificaciones epigenéticas causadas por un estímulo particular pueden manifestarse de forma diferente según la diversidad de tejidos.

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

Nace una nueva fundación 2
Javier García Soidán

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Epigenética y diabetes 5
Marcelina Párrizas Jiménez

HABILIDADES PRÁCTICAS

Prescripción de ejercicio físico en personas con diabetes 11
Serafín Murillo García

CASO CLÍNICO

Paciente diabética con dolor ocular, ptosis y diplopía agudas: neuropatía isquémica del III par craneal 18
José Manuel Díez del Corral Belda

ESPECIALES

Los «Standards of Medical Care in Diabetes—2016» 24
Por el equipo de la redGPDS

Grandes estudios que han marcado la evidencia en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2: prediabetes 33
Sònia Miravet Jiménez

Nace una nueva fundación

Javier García Soidán

Presidente de la Fundación redGDPS

Es para mí un gran orgullo haceros partícipes a todos los lectores de nuestra revista *Diabetes Práctica* de una gran noticia, como es la reciente transformación de la redGDPS en una nueva estructura: la Fundación redGDPS, la cual (estamos seguros) nos aportará muchas cosas positivas.

Quizá a primera vista no parezca un cambio demasiado importante, pero si lo analizamos con un poco de detenimiento nos daremos cuenta de que nos hemos convertido en una entidad cuya finalidad es el estudio, la formación continuada y la investigación en el campo de la diabetes, con la intención de mejorar la salud y la calidad de vida de las personas con diabetes, siempre desde una posición totalmente humana y generosa, ya que al ser una fundación no existe la posibilidad de lucrarse con ello.

Si al leer estas líneas os parece que no he aportado nada nuevo, ya que estos han sido los fines y la forma de trabajar de la redGDPS desde sus inicios, os diré que tenéis toda la razón, pues siempre hemos actuado como si fuésemos una fundación, y eso es lo que nos manifestó el notario con el que el día 4 de septiembre de 2015 constituimos legalmente la fundación cuando revisó los objetivos y el funcionamiento de la redGDPS hasta esa fecha.

Por lo tanto, desde que se constituyó la redGDPS en el año 1998, siempre hemos trabajado y hemos deseado constituirnos como una fundación; sin embargo, no lo habíamos podido hacer debido al gran desembolso económico que es preceptivo efectuar para poder crear una fundación, por lo que en aquel entonces (y hasta hace pocos meses) tuvimos que conformarnos con ser una sociedad limitada, lo cual tenía una serie de condicionantes de cara a nuestra imagen hacia los pacientes, sociedades científicas, administración sanitaria, industria farmacéutica y hacia la sociedad en general, ya que una sociedad limitada, por definición, tiene como objetivo obtener un beneficio económico.

Afortunadamente, en estos momentos hemos conseguido entre todos el montante económico necesario para poder constituirnos como una fundación, y os puedo confirmar que en estos momentos ya estamos registrados con el número 1769 del Registro de Fundaciones del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, por lo que ya somos una fundación a todos los efectos.

Este cambio ya está dando sus primeros frutos a pesar de su corta andadura, y en estos momentos hemos suscrito convenios de colaboración con la universidad y con la federación de pacientes y contamos con más peticiones que actualmente están en tramitación.

Sin duda, el éxito de la Fundación redGDPS está garantizado en el futuro, y esto se debe única y exclusivamente a que contamos con un gran valor intrínseco, que no es otro que su capital humano, constituido por los más de 5000 miembros que estamos inscritos en ella y que somos, fundamentalmente, profesionales sanitarios que desempeñamos nuestra labor en el ámbito de la Atención Primaria y que, además, dedicamos con un cariño especial parte de nuestro tiempo a trabajar con las personas que padecen diabetes mellitus.

Por supuesto que todos los miembros de la redGDPS habéis pasado automáticamente a ser miembros de la Fundación redGDPS, por lo que deseamos poder seguir contando con vuestra inestimable colaboración en la gran cantidad de proyectos que nos unen y que tantas satisfacciones nos están dando, como pueden ser el estudio en prediabetes PREDAPS, el estudio LADYDIAB, la revista *Diabetes Práctica*, nuestro blog y nuestra web, el curso avanzado en diabetes o las jornadas de actualización, por nombrar algunas de las múltiples actividades que hacemos posibles entre todos.

Desde aquí también quiero expresar un agradecimiento especial a mis predecesores en la coordinación de la redGDPS, que no son otros que nuestros queridos compañeros Josep Franch y Sara Artola, sin los que no hubiese sido posible

llevar a cabo todo este largo recorrido, por su contribución a la creación, crecimiento y consolidación de la redGDPS y a su actual transformación en la Fundación redGDPS.

Ya para finalizar, quisiera agradecer a todos vuestro apoyo y dedicación durante todos estos años y pedi-

ros que lo sigáis manteniendo en esta nueva etapa que acabamos de comenzar, conservando esa enorme ilusión que siempre nos ha caracterizado por hacer bien las cosas. Y, sobre todo, quería animaros a seguir manteniendo esa relación de amistad tan especial que une a nuestro grupo.

Epigenética y diabetes

Marcelina Párrizas Jiménez

Laboratorio de Diabetes y Obesidad, IDIBAPS, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)

INTRODUCCIÓN

Toda la información necesaria para la regulación de la diferenciación y la función de los distintos tipos celulares se encuentra en la cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN). Sin embargo, la conclusión del primer borrador del genoma humano evidenció que el conocimiento de la secuencia del genoma queda incompleto si no se comprende cómo cada tipo celular interpreta esta información. El esfuerzo invertido en la identificación de genes en décadas previas se redirige hoy hacia el estudio de su regulación en el espacio y el tiempo, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas¹. El principio del siglo XXI dio así inicio a la era de la epigenética.

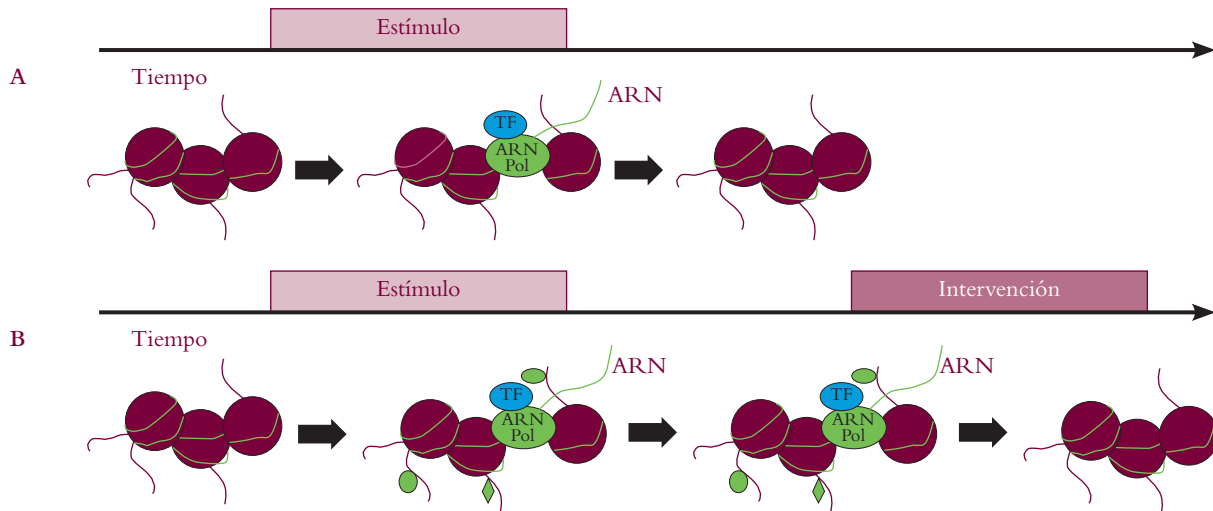
La epigenética estudia los mecanismos que controlan la institución de patrones estables de expresión génica que tiene lugar en ausencia de cambios en la secuencia del ADN². Mediante el silenciamiento o la activación génica selectivos, la epigenética es parte integral de los procesos de diferenciación celular, y explica el hecho de que todas las células de un organismo contengan un genoma idéntico, pero expresen solo un subgrupo de genes para dar lugar a los diferentes fenotipos. Igualmente, procesos epigenéticos regulan los cambios de expresión estables a medio o largo plazo que tienen lugar en respuesta a señales ambientales y permiten al organismo adaptarse a nuevas situaciones³. Junto con el bagaje genético de un individuo, esta respuesta a las influencias ambientales determina la susceptibilidad a la enfermedad. Por otra parte, las señales epigenéticas son reversibles, a diferencia de la secuencia del ADN, que permanece invariable salvo en caso de mutaciones. Esto explica cómo intervenciones farmacéuticas o de estilo de vida pueden alterar estados transcripcionales y ejercer una influencia mensurable sobre el fenotipo.

LA DIABETES COMO UNA ENFERMEDAD EPIGENÉTICA

La diabetes tiene un claro componente genético, por lo general poligénico, que, sin embargo, apenas puede explicar

una pequeña fracción de los casos, exceptuando la diabetes monogénica o algunos síndromes poco frecuentes⁴. Por otra parte, se ha demostrado que la influencia del medio ambiente, transmitida mediante señales epigenéticas, regula la susceptibilidad a la enfermedad en el contexto de un trasfondo genético dado⁵. En el núcleo celular, el ADN se encuentra altamente compactado y asociado a histonas, proteínas estructurales junto con las cuales constituye la cromatina. En consecuencia, el acceso de complejos reguladores al ADN no se garantiza por defecto, como ocurre en bacterias, donde este se encuentra desnudo, sino que se convierte en el primer nivel de regulación de la expresión génica. Las marcas epigenéticas, que modifican plásticamente la estructura de la cromatina, participan en la regulación de la expresión génica al modular el acceso de proteínas reguladoras al ADN². Al establecerse en respuesta a señales externas (como la dieta o el ejercicio) y permanecer en el tiempo incluso una vez retirado el estímulo causal, estas marcas epigenéticas actúan como una especie de memoria celular. Se habla así de «memoria metabólica» (figura 1). El patrón de marcas epigenéticas (el «epigenoma») de los diversos tipos celulares puede, por tanto, reflejar la exposición a factores dietéticos inadecuados, con lo que da lugar a respuestas transcripcionales alteradas que, a su vez, tienen como consecuencia el desarrollo de enfermedad. Este efecto sucede durante toda la vida, pero es particularmente marcado cuando la exposición ocurre durante el desarrollo embrionario o en etapas tempranas del desarrollo posnatal, lo que ha dado lugar a la hipótesis del origen embrionario de la enfermedad adulta. Esta hipótesis postula que exposiciones dietéticas inadecuadas durante el desarrollo temprano condicionan, mediante mecanismos epigenéticos, el establecimiento de un patrón metabólico anómalo que aumenta la susceptibilidad a la enfermedad en la etapa adulta⁶. En adultos diabéticos, por otra parte, modificaciones epigenéticas causadas, por ejemplo, por cambios en los niveles de glucosa u otros metabolitos conducen al desarrollo de las complicaciones asociadas a la diabetes. Además, hay que tener en cuenta que el patrón de modificaciones epigenéticas causado por un estímulo particular puede

Figura 1. Respuestas transcripcionales transitorias frente a fenómenos epigenéticos. La presencia de un estímulo puede afectar a la expresión de un gen mientras aquel esté presente. Si la respuesta es transitoria, una vez extinguido el estímulo la expresión de los genes afectados recupera la normalidad (A). Si, por el contrario, la exposición al estímulo causa la modificación epigenética del gen (por ejemplo, por adición de grupos acetilo o metilo a las histonas [representados por rombos o elipses de color verde]), la expresión alterada puede mantenerse tiempo después de retirado el estímulo (B). A pesar de ello, las modificaciones epigenéticas son reversibles, por lo que una intervención farmacológica o de estilo de vida podría revertir los efectos y retornar la expresión génica a sus niveles basales



ARN: ácido ribonucleico; ARN Pol: ARN polimerasa; TF: factor de transcripción.

que se manifieste solo en algunos tipos celulares pero no en otros, o hacerlo de forma diferente según el tejido. Esto tiene implicaciones de cara a su estudio, ya que se requiere acceso a los tejidos relevantes. Por ejemplo, la identificación de cambios epigenéticos en el gen de la insulina tiene interés en las células β -pancreáticas y, posiblemente, no se verán reflejados en otros tipos celulares, como los monocitos. En cambio, la secuencia de ADN es igual en todos los tejidos, por lo que el estudio de mutaciones o polimorfismos puede realizarse en tejidos accesibles, como la sangre.

MECANISMOS EPIGENÉTICOS Y METABOLISMO

La manifestación molecular más característica de la influencia epigenética son marcas químicas aplicadas por distintas enzimas directamente sobre la cadena de ADN (metilación) o las histonas (acetilación, metilación o fosforilación, entre otras). Influencias externas (hormonas, nutrientes, vitaminas, etc.) pueden modificar la expresión o actividad de las enzimas encargadas de aplicar estas marcas. Por otra parte, dichas enzimas requieren como sustratos o cofactores diversos metabolitos e intermediarios del metabolismo celular, por lo que la disponibilidad de estos (y, por consiguiente, la dieta) puede también influir sobre su actividad⁷. En conjunto, la dieta modula la deposición de marcas epigenéticas en las regiones reguladoras de determinados genes, alterando su

expresión, lo que a su vez impacta sobre la regulación del metabolismo o el estado de la célula³.

Metilación del ácido desoxirribonucleico

El ADN puede ser covalentemente modificado por la adición de un grupo metilo en la posición 5 del anillo pirimidínico de la citosina. Esta modificación tiene lugar, principalmente, en dinucleótidos citosina-guanina², que son simétricos, es decir, se encuentran en las dos cadenas de ADN, lo que permite la heredabilidad de los patrones de metilación durante la replicación. Por ello, la metilación del ADN fue prontamente reconocida como un mecanismo de memoria génica capaz de transmitir información de una generación celular a otra, al igual que la propia secuencia de ADN. Modificaciones en los patrones de metilación del ADN en respuesta a fluctuaciones ambientales pueden así perpetuar estados transcripcionales alterados que, a su vez, pueden desembocar en situaciones patológicas.

Las metiltransferasas de ADN son enzimas que transfieren un grupo metilo desde la S-adenosil-metionina hasta el ADN. Dadores de metilo aportados por la dieta (metionina, folato) aumentan los niveles de S-adenosil-metionina y pueden regular la metilación del ADN. Intervenciones nutricionales experimentales realizadas en modelos animales durante el embarazo muestran que la dieta materna puede causar

cambios epigenéticos en la descendencia. La restricción proteica en ratas preñadas, por ejemplo, da lugar en la descendencia a hipermetilación global en el hígado e hipo o hipermetilación en genes específicos en el hígado, el tejido adiposo o el páncreas⁸, lo que puede causar alteraciones del metabolismo de la glucosa y los lípidos que pueden paliarse al suplementar con folato la dieta pobre en proteínas de la madre. Sorprendentemente, la implementación de una dieta rica en grasas o de restricción proteica en el padre también tiene como consecuencia alteraciones en la descendencia, a pesar de que el macho solo aporta el núcleo del espermatozoide (que contiene la cromatina), no el citoplasma ni el entorno durante el embarazo. Así, la restricción proteica del padre se asocia en la descendencia con alteraciones en la metilación en ADN de diversos genes implicados en el mecanismo del colesterol en el hígado, mientras que la dieta rica en grasas da lugar a disfunción de la célula β -pancreática en las hembras de la descendencia⁸.

Modificaciones postraduccionales de las histonas

La metilación es, hasta la fecha, la única señal epigenética descrita que afecta a la molécula de ADN. En cambio, las histonas son diana de un amplio surtido de modificaciones. Existe una clara relación entre el patrón de modificaciones de las histonas en un gen y su estado transcripcional. Así, la acetilación de residuos de lisina se correlaciona con la activación del gen asociado, mientras que el resultado de la metilación en lisinas (activación o silenciamiento génico) depende del residuo modificado. Esta relación causa/efecto entre el patrón de modificaciones de las histonas y la ocurrencia de determinados procesos dependientes del ADN (activación o silenciamiento génico, replicación celular) dio lugar a la proposición de la hipótesis del código de histonas. Esta hipótesis postula que el patrón de modificaciones en las histonas de una región genómica aporta una capa adicional de información sobre la transmitida por el código genético y participa de forma activa en su regulación².

A pesar de que el mecanismo por el que las modificaciones de histonas se heredan no está tan claro como en el caso de la metilación del ADN, intervenciones nutricionales durante el embarazo pueden afectar al patrón de modificaciones de las histonas, dando lugar a enfermedades metabólicas en la descendencia. La restricción calórica global en la madre, por ejemplo, altera en la descendencia el patrón de modificaciones de las histonas y reduce la expresión de los factores de transcripción PDX1 y HNF4 α en el páncreas, y del transportador de glucosa tipo 4 estimulado por insulina en el músculo, lo que provoca una resistencia a la insulina que puede desembocar en diabetes en el adulto⁸.

Además, como en el caso de la metilación de ADN, la actividad de las enzimas que regulan la deposición y eliminación de las modificaciones de las histonas se ve influida por la disponibilidad de metabolitos y nutrientes. Experimentos de trazado que emplean glucosa marcada con ¹³C mostraron que casi la mitad de los grupos acetilo presentes en histonas acetiladas derivan de la glucosa. Por otra parte, una familia de desacetilasas, las sirtuinas, emplea NAD⁺ como cofactor, lo que puede en parte explicar por qué estas proteínas participan en el aumento de la longevidad mediado por restricción calórica. Asimismo, la primera demetilasa de histonas descrita, KDM1A, emplea FAD⁺ como cofactor. El FAD⁺ también actúa como cofactor durante la β -oxidación de los ácidos grasos o el ciclo de Krebs, por lo que su disponibilidad refleja el estado energético de la célula, que puede ser así transferido a KDM1A, y puede modificar su actividad y, en última instancia, dar lugar a cambios transcriptómicos que afecten a genes encargados de la regulación metabólica⁷.

Ácidos ribonucleicos no codificantes

A las modificaciones covalentes del ADN y las histonas se ha sumado recientemente la regulación mediada por ácidos ribonucleicos no codificantes (ARNnc) como un nuevo mecanismo epigenético. Análisis transcriptómicos han evidenciado la existencia de una abundante población de moléculas de ácido ribonucleico (ARN) que no se traducen a proteína, globalmente conocidas como ARNnc. De hecho, el número de genes que codifican proteínas en humanos es sorprendentemente similar al encontrado en otros animales (incluyendo algunos tan sencillos como el nemátodo *Caenorhabditis elegans*, que consta de tan solo 959 células somáticas). Es la proporción de ADN no codificante la que aumenta al crecer la complejidad del organismo, yendo desde < 25 % en procariontas hasta > 60 % en plantas y metazoos y un espectacular 98,5 % en humanos. Dentro de los ARNnc, los micro-ARN (miARN) representan la clase más estudiada. En su forma madura comprenden moléculas de ARN de cadena sencilla de unos 22 nucleótidos altamente conservados entre especies. Estos miARN se aparean con secuencias complementarias presentes en las regiones 3' no traducidas (3'-UTR) de sus genes diana y dan lugar a su degradación o silenciamiento traduccional⁹. Los miARN regulan una amplia variedad de procesos que van desde la proliferación, la diferenciación y la apoptosis hasta el metabolismo. Sin embargo, el hecho de que la mayor parte de los modelos genoanulados para diferentes miARN carezcan de fenotipo claro sugiere que generalmente actúan como moduladores en situaciones de estrés, como, por ejemplo, durante un desequilibrio metabólico, más que como reguladores fundamentales de la homeostasis o el desarrollo del organismo en situación basal⁹.

En ratones, la obesidad y la diabetes alteran el patrón de expresión de miARN en numerosos tipos celulares, incluidos los espermatozoides, lo que a su vez puede transmitir un fenotipo metabólico anómalo a las siguientes generaciones⁸.

EPIGENÉTICA DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES

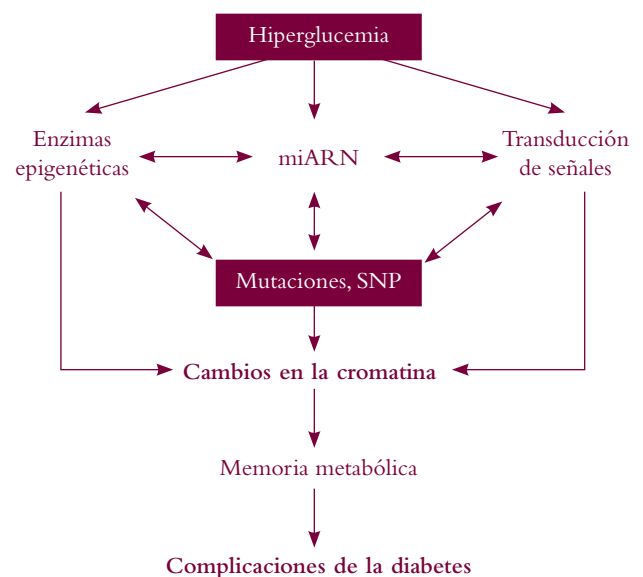
Aunque la etapa en que el epigenoma es más susceptible a la influencia del ambiente es durante el desarrollo temprano, la dieta y otros factores también pueden afectar al epigenoma de diversos tipos celulares en individuos adultos. Así, en pacientes diabéticos, alteraciones epigenéticas causadas en diferentes tejidos por la hiperglucemia mal controlada o cambios en los niveles de otros metabolitos pueden provocar complicaciones vasculares asociadas a la enfermedad (figura 2). En modelos animales, la hiperglucemia causa cambios en la metilación de histonas en células endoteliales o vasculares lisas, y favorece así el establecimiento de un estado proinflamatorio. Igualmente, en cardiomiocitos o monocitos humanos cultivados *in vitro*, el mantenimiento en un medio con altos niveles de glucosa produjo cambios en la metilación de histonas que se tradujeron en un aumento de los niveles de la citocina inflamatoria interleucina 6. Algunos de estos cambios se asocian a aumentos en la expresión de las enzimas encargadas de aplicar dichas marcas a las histonas, en particular las metiltransferasas SET7 o SUV39H1. Esta última, en concreto, parece ejercer un efecto protector en diferentes tejidos y su expresión se encuentra disminuida en diabetes. En células musculares lisas de un modelo animal de diabetes, la disminución de la expresión de SUV39H1 es mediada por el aumento de un miARN inhibidor, miR-125b¹⁰, lo que demuestra la sinergia que puede existir entre diferentes mecanismos epigenéticos. Finalmente, en pacientes diabéticos incluidos en el estudio DCCT, se ha descrito un aumento generalizado en los niveles de acetilación de histonas en monocitos en aquellos pacientes que seguían un tratamiento convencional, frente a aquellos que siguieron un tratamiento intensivo. Precisamente estas alteraciones pueden explicar el hecho de que pacientes que sufrieron picos transitorios de hiperglucemia sigan manteniendo una incidencia más alta de complicaciones incluso años después de alcanzar el control glucémico, y pone de manifiesto la importancia de las intervenciones tempranas.

CONCLUSIONES

Influencias ambientales interactúan con el trasfondo genético del individuo, sobre todo en etapas tempranas, estableciendo fenotipos celulares anómalos en diferentes tejidos y modificando la susceptibilidad a desarrollar enfermedad. En

adultos, la influencia ambiental puede traducirse en cambios en el patrón de expresión génica que se mantienen en el tiempo, incluso una vez retirado el estímulo (figura 1). Así, en individuos diabéticos, picos de hiperglucemia pueden alterar la expresión o función de factores de transcripción proinflamatorios y dar lugar a un patrón de expresión patológico en diferentes tipos celulares. Estos cambios, en principio transitorios, pueden perpetuarse si la función de enzimas epigenéticas como las metiltransferasas de ADN o de histonas se ve afectada (figura 2). Todo ello evidencia la importancia de efectuar intervenciones tempranas para el control de la glucemia, ya que el efecto deletéreo de exposiciones a hiperglucemia puede perpetuarse durante años y derivar en una mayor incidencia de complicaciones vasculares en individuos que sufrieron períodos de descontrol glucémico.

Figura 2. La hiperglucemia activa mecanismos epigenéticos responsables del desarrollo de las complicaciones de la diabetes. Picos de hiperglucemia en diabetes mal controlada, en combinación con el trasfondo genético del individuo (presencia de mutaciones o polimorfismos), desencadena cambios en la expresión de microácidos ribonucleicos y la activación de factores de transcripción proinflamatorios (NFKB o TGFB) que producen cambios transitorios en la estructura de la cromatina de sus genes diana en diferentes tejidos, estableciendo un patrón de expresión génica patológico. Al mismo tiempo, la hiperglucemia y los cambios en los metabolitos causados por esta afectan a la función de enzimas y cofactores epigenéticos que pueden estabilizar el patrón de expresión génica anómalo. Este patrón alterado puede así mantenerse en el tiempo incluso tras la retirada del estímulo (memoria metabólica), influyendo en el desarrollo de las complicaciones de la diabetes



miARN: microácido ribonucleico; NFKB: factor nuclear kappa beta; SNP: polimorfismo de nucleótido único; TGFB: factor de crecimiento transformante beta.

BIBLIOGRAFÍA

1. ENCODE project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012;489:57-74.
2. Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. *Cell* 2007;128:669-81.
3. El-Osta A. Glycemic memory. *Curr Opin Lipidol* 2012;23:24-9.
4. Florez JC. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and implications for therapy. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:690-6.
5. Ruchat SM, Hivert M-F, Bouchard L. Epigenetic programming of obesity and diabetes by in utero exposure to gestational diabetes mellitus. *Nutr Rev* 2013;71(Suppl 1):S88-94.
6. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 2005;85:571-633.
7. Lu C, Thompson CB. Metabolic regulation of epigenetics. *Cell Metab* 2012;16:9-17.
8. Yajnik CS. Transmission of obesity-adiposity and related disorders from the mother to the baby. *Ann Nutr Metab* 2014;64:8-17.
9. Mendell JT, Olson EN. MicroRNAs in stress signaling and human disease. *Cell* 2012;148:1172-87.
10. Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia* 2015;58:443-55.

Prescripción de ejercicio físico en personas con diabetes

Serafín Murillo García

Investigador del Centro de Investigación Biomédica en Red en Diabetes y enfermedades Metabólicas Asociadas-Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (CIBERDEM-IDIBAPS). Unidad de Diabetes y Ejercicio. Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓN

La práctica habitual de ejercicio físico supone una de las bases actuales del tratamiento de la diabetes (DM). Son conocidos sus efectos beneficiosos sobre el control glucémico, pero también sobre la cantidad y calidad de vida de los individuos diabéticos¹. No obstante, el ejercicio físico, como cualquier otro de los tratamientos de la DM, también podría ocasionar algunos efectos adversos si no se toman las medidas oportunas². El riesgo se incrementa en el momento en que se aumentan de forma considerable los niveles de actividad física del individuo. Por tanto, se debe prestar atención tanto a aquel paciente sedentario que inicia un programa de ejercicio como a aquellos otros, ya activos, que incrementan notablemente su nivel de actividad. Por encima de todo, la seguridad del ejercicio guarda relación directa con la intensidad y la duración de la actividad. El control de estos factores disminuye el riesgo cardiovascular asociado y previene el empeoramiento de alguna de las complicaciones propias de la DM ya existentes en algunos pacientes.

Por lo comentado, conviene realizar una completa valoración previa del paciente, poniendo especial atención en su capacidad física y la presencia de complicaciones crónicas de la DM o de otras patologías que condicionen la práctica de ejercicio físico. A pesar de las dificultades que supone la realización de un test de esfuerzo con electrocardiograma, la American Diabetes Association³ lo recomienda en aquellos pacientes de alto riesgo cardiovascular o en aquellos que pretendan realizar actividades de intensidad elevada.

LA PRESCRIPCIÓN DE EJERCICIO

El programa de ejercicio físico propuesto deberá fraccionarse teniendo en cuenta los diferentes componentes de la condición física relacionados con la salud, principalmente el trabajo dirigido hacia la mejora de la resistencia aeróbica y de la fuerza muscular, entre otras manifestaciones³.

Entrenamiento aeróbico

El entrenamiento de carácter aeróbico se relaciona de forma directa con un mayor consumo muscular de glucosa, lo que ofrece un alto efecto hipoglucemiante⁴. Este es el tipo de ejercicio tradicionalmente recomendado al paciente con DM tipo 2, con el que se obtiene como resultado mayores reducciones de los niveles de hemoglobina glucosilada que pueden sobrepasar un punto. En cambio, en los pacientes con DM tipo 1, este entrenamiento se asocia a un mayor número de hipoglucemias, especialmente en los períodos tras ejercicio. Los ejercicios básicos para el desarrollo del entrenamiento aeróbico son caminar, trotar, correr, ciclismo, natación, remo o esquí de fondo. En definitiva, se trata de ejercicio de intensidad moderada que involucra grandes grupos musculares del organismo en largos períodos de tiempo. De este modo, el trabajo muscular continuado se relaciona con un aumento del gasto muscular de glucosa.

En pacientes con exceso de peso, en aquellos de edad avanzada, con problemas articulares previos o con complicaciones propias de la DM como el pie diabético, es conveniente evitar aquellos ejercicios denominados «de impacto». Se trata de aquellas actividades en las que se incluyen acciones como saltar o correr, pues pueden acelerar o aumentar el riesgo de lesión articular o empeorar el estado previo debido a impacto o golpeo continuado que reciben las articulaciones durante la práctica de esa determinada actividad.

Intensidad

Se trata de uno de los componentes más decisivos, pues, en gran medida, de su correcta prescripción depende mejorar la relación riesgo-beneficio del programa de entrenamiento. La mejora de la condición aeróbica se obtiene cuando el ejercicio se realiza con intensidad moderada, sobre el

40-60 % del máximo consumo de oxígeno. En muchos de los pacientes de edad avanzada o con bajo nivel de actividad física previa, caminar un poco rápido ya puede considerarse un ejercicio de intensidad moderada. El control de la intensidad es esencial, sobre todo en aquellos pacientes de mayor riesgo cardiovascular o que presentan complicaciones crónicas de la DM. Esta medida se puede realizar de forma directa tomando el pulso carotídeo o radial, de forma fácil, contando las pulsaciones durante 15 segundos y multiplicando el valor por 4 para obtener la frecuencia cardíaca (FC) por minuto. También pueden ser de utilidad los monitores de FC o pulsímetros que indican de forma continua la FC del individuo. La FC recomendada durante el ejercicio aeróbico debe personalizarse para cada paciente. Tomando como referencia su edad, se puede calcular la FC máxima (FCmax) según la fórmula $FC_{max} = 220 - \text{edad}$ (en años). A partir de la FCmax se obtiene la FC de trabajo. Se establecen valores entre el 55 y el 69 % de la FCmax como niveles de intensidad moderada, trabajo efectivo y seguro para la mayor parte de los pacientes diabéticos. Además, se establece la intensidad alta como el porcentaje del 70-89 % sobre la FCmax. El trabajo a intensidad alta requiere una adaptación previa, por lo que los pacientes deberán haber realizado períodos de adaptación a base de trabajo con intensidad moderada. En la tabla 1 se presentan los valores de FC según la edad para un trabajo moderado, entre el 65 y el 75 % de la FCmax, que pueden servir de orientación para iniciar los programas de entrenamiento en aquellos pacientes de mayor edad o previamente sedentarios.

Pero no todos los pacientes pueden o quieren controlar la intensidad mediante la FC. La neuropatía autonómica o el uso de fármacos β -bloqueantes no permite este tipo de control, por lo que se debe recurrir a medidas que valoren, de forma subjetiva, la percepción del esfuerzo. Por ejemplo, la escala de Borg⁶ asigna valores del 6 al 20 según sea la percepción del esfuerzo practicado, evaluando como 6-10 los ejercicios realizados a intensidad baja y como 16-20 aquellos de elevada intensidad. Se recomendará realizar el ejercicio a una intensidad equivalente a los valores 12-16.

Otro recurso es el «test del habla». Se basa en que, al realizar actividades aeróbicas como caminar o ir en bicicleta, se debe mantener una intensidad que permita decir unas cuantas palabras, perdiendo ligeramente la respiración, mientras se realiza el ejercicio.

De este modo, se entiende que la prescripción de la intensidad del ejercicio físico puede realizarse de tres modos diferentes, como son a partir del consumo máximo de oxígeno, la FC o la percepción subjetiva del esfuerzo. Se entiende que para la prescripción de ejercicio para la salud en personas con DM se utilizarán métodos sencillos como los basados en la FC o la percepción subjetiva de esfuerzo, usando métodos de control como, por ejemplo, la escala de Borg. Las prescripciones basadas en el consumo máximo de oxígeno se reservan para casos muy limitados, habitualmente relacionados con el ámbito del rendimiento deportivo.

En la tabla 2 se puede observar la correspondencia entre estos tres métodos. Se debe recordar que las intensidades recomendadas serán entre moderada y dura, equivalentes a valores del 55 al 89 % de la FCmax o valores de percepción del esfuerzo entre el 12 y el 16.

Duración

Las recomendaciones para el control de la DM indican que son necesarios un mínimo de 150 minutos semanales de ejercicio físico de intensidad moderada. No obstante, la duración de los programas de ejercicio están en relación con la intensidad con la que se realiza la actividad, por lo que se necesita menos tiempo si la intensidad es algo más alta.

De este modo, también se obtienen beneficios comparables al realizar un total de 75 minutos semanales de ejercicio de alta intensidad, es decir, entre el 70 y el 89 % de la FCmax efectuando una combinación equivalente entre intensidad moderada y alta.

Tabla 1. Valores de frecuencia cardíaca según la edad para un trabajo moderado, entre el 65 y el 75 % de la frecuencia cardíaca máxima

Edad	Frecuencia cardíaca del 65 %	Frecuencia cardíaca del 75 %	Edad	Frecuencia cardíaca del 65 %	Frecuencia cardíaca del 75 %
20	130	150	50	110	127
25	126	146	55	107	123
30	123	142	60	104	120
35	120	138	65	101	116
40	117	135	70	97	113
45	113	131	75	94	110

Tabla 2. Relación entre consumo máximo de oxígeno, frecuencia cardíaca máxima y percepción subjetiva del esfuerzo

Intensidad	Intensidad relativa		
	Consumo de oxígeno (%)	Frecuencia cardíaca máxima (%)	Percepción subjetiva del esfuerzo
Muy ligera	< 20	< 35	< 10
Ligera	20-39	35-54	10-11
Moderada	40-59	55-69	12-13
Alta	60-84	70-89	14-16
Muy alta	> 85	> 90	17-19
Máxima	100	100	20

A partir de estas normas, se suelen recomendar sesiones de ejercicio de entre 30 y 60 minutos por sesión cuando la intensidad es moderada, o bien sesiones de 20 a 30 minutos de intensidad alta.

Estas sesiones se pueden realizar de forma continua o fraccionada a lo largo del día. En este caso, cada una de las sesiones deberá tener una duración superior a los 10 minutos y acumular más de 30 minutos a lo largo de cada día.

Frecuencia

En el caso de la DM, la frecuencia con la que se realiza el ejercicio de carácter aeróbico es de una importancia fundamental. El trabajo muscular da lugar a un aumento de la sensibilidad a la insulina y de la tolerancia a la glucosa que se puede mantener hasta las 12 a 24 horas posteriores a la actividad. De este modo, se compara con el efecto de un fármaco, el cual se debe tomar de forma regular para obtener todos sus beneficios. Por ello, se deberá indicar la práctica de ejercicio físico idealmente a diario. Si no fuera posible, se practicará en días alternos, para así conseguir repartir este efecto hipoglucemiante de la manera más homogénea posible a lo largo de la semana.

En pacientes con DM tipo 1, o en pacientes con DM tipo 2 en tratamiento con insulina, la práctica en días consecutivos incrementa la frecuencia de hipoglucemias, pues el efecto hipoglucemiante del ejercicio tiende a aumentar, al acumularse días consecutivos de práctica. Esto también deberán tenerlo en cuenta aquellos pacientes con hipoglucemias frecuentes, pues la práctica en días alternos reduciría la frecuencia de estos episodios, especialmente los de aquellos que suceden en las horas posteriores a la actividad.

Entrenamiento de fuerza

El entrenamiento de fuerza (también denominado de resistencia muscular) se utiliza cada vez más en el tratamiento de pacientes con DM tipo 2. A pesar de que el efecto sobre los niveles de glucemia es menor que en el ejercicio aeróbico, este tipo de entrenamiento tiene otros efectos muy interesantes, como el aumento de la masa muscular, que se asocia a un incremento del gasto metabólico basal y total. Además, permite su aplicación a aquellos pacientes que por sus limitaciones físicas no les es posible realizar ejercicio aeróbicos, como caminar o ir en bicicleta, que suele necesitar un mejor estado funcional del individuo.

Para este tipo de entrenamientos se suelen emplear máquinas de resistencia o pesos libres (mancuernas o barras), y resultan muy recomendables aparatos alternativos como correas, poleas o cintas elásticas. Incluso se puede utilizar el propio peso corporal como instrumento. La ejecución correcta de los ejercicios necesita un proceso de aprendizaje previo, por lo que las sesiones iniciales deben ser monitorizadas por un profesional experto en la realización de este tipo de programas, adaptando cada ejercicio a las características de cada paciente.

Asimismo, se evitarán ejercicios en isometría o que puedan provocar apneas, ya que esto podría provocar un incremento de la presión arterial. Además, el tipo de trabajo realizado debe asegurar no aumentar la FC hasta niveles que podrían ser críticos para personas con cardiopatía.

Intensidad

El entrenamiento se pautará a partir de establecer la intensidad de cada paciente mediante la prueba de una repetición máxima, que es el peso máximo con que un paciente es capaz de realizar una sola repetición para un determinado ejercicio. Por lo tanto, se deberá efectuar esta prueba para cada uno de los grupos musculares utilizados en cada tipo de entrenamiento. A partir de este peso máximo se pautarán ejercicios entre el 50 y el 80 % de este valor.

Duración

Cada sesión debe incluir de 5 a 10 ejercicios que impliquen la utilización de los grandes grupos musculares del organismo, realizando entre 10 y 15 repeticiones de cada ejercicio, con cargas que permitan llevar a cabo la serie con la sensación de que todavía se podrían hacer dos o tres repeticiones más. Los ejercicios se ejecutarán de forma dinámica,

teniendo en cuenta que la duración total de cada ejercicio (para las 10–15 repeticiones) debe ser de unos 30–45 segundos. Además, se contemplarán períodos de recuperación entre serie y serie o entre ejercicio y ejercicio, con un tiempo de entre 1 o 2 minutos, que aseguren una casi completa recuperación tras el ejercicio.

Frecuencia

Este tipo de entrenamiento no se debe practicar a diario, sino en días alternos, entre 2 y 3 sesiones semanales, de forma única o como complemento al entrenamiento de tipo aeróbico.

Programas de ejercicio físico combinados

Los programas de ejercicio físico deben incluir estos dos tipos de ejercicio, pues de este modo se consigue mejorar el control de la glucemia a la vez que se optimiza el estado de salud del paciente. El trabajo combinado permite la mejora de la capacidad aeróbica, mientras que el trabajo de fuerza muscular ayuda a mantener la masa muscular y aumenta los niveles de fuerza de cada paciente.

En la tabla 3 se muestra la comparación de las características de uno y otro tipo de ejercicio.

Tabla 3. Características de la prescripción de ejercicio aeróbico y de fuerza para pacientes con diabetes

	Ejercicio aeróbico	Ejercicio de fuerza
Tipo de ejercicio	Caminar, correr, nadar, ir en bicicleta, remar, esquí de fondo, algunos tipos de clases dirigidas, bailar, etc.	Trabajo con pesas, máquinas de resistencia, cintas elásticas, autocargas, etc.
Intensidad	Moderada: 55–69 % de la frecuencia cardíaca máxima Alta: 70–89 % de la frecuencia cardíaca máxima	Entre el 40 y el 80 % de 1 repetición máxima
Duración	> 150 minutos a la semana, habitualmente en sesiones de 30 a 60 minutos	Unos 20 a 30 minutos por sesión
Frecuencia	Preferiblemente todos los días o bien de 3 a 5 días a la semana en días alternos	3 sesiones a la semana

EJERCICIO CON COMPLICACIONES DE LA DIABETES

La presencia de complicaciones de la DM merece una serie de precauciones en el momento de realizar la prescripción e inicio del programa de ejercicio físico en el paciente diabético⁵.

Neuropatía periférica

Cuando está presente se deben evitar aquellos ejercicios que ocasionen impactos de repetición en las extremidades inferiores; por ejemplo, caminar, correr o saltar, ya que podría dar lugar a ulceraciones, infecciones o ampollas que incrementen el riesgo de amputación. Esta norma debe ser especialmente contemplada por aquellos pacientes con úlceras abiertas o heridas en los pies. Por tanto, se deben recomendar otros ejercicios de menor impacto osteoarticular, como nadar, bicicleta o ejercicios gimnásticos que movilicen el tren superior. Estudios recientes indican que caminar a ritmo moderado no incrementa el riesgo de ulceración en aquellos pacientes con neuropatía periférica. Se aconsejará tener precaución con el material utilizado para la práctica del ejercicio, manteniendo la higiene y la revisión diaria de los pies y la utilización del calzado apropiado.

Retinopatía

Los grados avanzados de retinopatía requieren tomar especiales precauciones ante el inicio de un programa de ejercicio físico. Se deben evitar aquellos ejercicios que impliquen incrementos de la presión intratorácica (maniobras de Valsalva) o ejercicios realizados una intensidad alta. Estos tipos de ejercicio podrían hacer progresar la enfermedad a un ritmo mayor, de forma que se incrementase el riesgo de sufrir desprendimiento de retina o hemorragia vítrea. Es preferible recomendar ejercicios mantenidos de intensidad baja o moderada, practicados en sesiones de larga duración (preferiblemente de más de 1 hora). Además, se deben evitar deportes de contacto, tales como boxeo o artes marciales, por el peligro de impacto sobre la retina. Esta recomendación se debe seguir en especial si la retinopatía existente se encuentra en fase avanzada y no en fases iniciales.

Neuropatía autonómica

Representa una importante limitación en la prescripción de ejercicio físico. Se asocia a un incremento de la frecuencia

de alteraciones del ritmo cardíaco, ortostatismo, incorrecta termorregulación o alteraciones gastrointestinales. Por ello, se recomienda un estudio cardiovascular previo y realizar una prescripción que evite ejercicios de intensidad elevada o aquellos en los que se utilizan pesos elevados. Si existe neuropatía autonómica o se toman β -bloqueantes, no se debe utilizar la FC como medida para valorar la intensidad del esfuerzo. En estos casos se encuentra alterada la respuesta cardíaca al ejercicio y, por tanto, la prescripción de la intensidad se debe realizar teniendo en cuenta la sensación subjetiva que el esfuerzo produce (ver el subapartado «Intensidad» en «Entrenamiento aeróbico»).

Enfermedad vascular

A los individuos con cardiopatía isquémica y DM, clasificados como de riesgo moderado o alto, se les debería incluir en programas supervisados de rehabilitación cardíaca. Aquellos pacientes con arteriopatía periférica (con o sin claudicación intermitente) y dolor en las extremidades durante el ejercicio se beneficiarán de la práctica de deportes tales como caminar, bicicleta o *arm-crank* (manivela de brazo), pues mejoran la movilidad, la capacidad funcional, la tolerancia al dolor y la calidad de vida. Además, se pueden incluir ejercicios de fuerza-resistencia muscular, que también mejoran la capacidad funcional y la calidad de vida.

Nefropatía y microalbuminuria

Tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia muscular mejoran la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal. No obstante, el incremento de la presión arterial producido durante la actividad física puede causar aumentos transitorios de los valores de microalbuminuria. Antes del inicio de un programa de ejercicio, se deberá valorar al paciente con nefropatía establecida, marcando posibles alteraciones de la FC y la presión arterial con el ejercicio. El programa se iniciará con actividades realizadas a intensidad baja, evitando maniobras de Valsalva y cualquier actividad de intensidad elevada.

EJEMPLO DE PRESCRIPCIÓN DE PROGRAMA DE EJERCICIO. «LA RECETA»

El programa de ejercicio prescrito se debe entregar y explicar al paciente de forma comprensible. Es muy recomendable la entrega al paciente de una «receta» con el ejercicio físico recomendado de forma individualizada. Como se muestra en la tabla 4, en el programa debe constar: el tipo, la intensidad, la duración y la frecuencia. Además, esta prescripción se deberá renovar periódicamente según se produzca la mejora en el rendimiento del paciente a lo largo del tiempo.

En cada sesión de entrenamiento se debe incluir una fase de calentamiento inicial, caracterizada por un inicio progresivo de la actividad. Al finalizar, se debe insistir en un enfriamiento posterior, denominado «vuelta a la calma», para no terminar de forma brusca. El calentamiento previo y el enfriamiento posterior contribuyen a adaptar el organismo a la modificación de la actividad física, lo que ayuda también a la reducción de lesiones.

Tabla 4. Receta de ejercicio físico para pacientes con diabetes

Ejercicio aeróbico		Ejercicio de fuerza	
Tipo	Caminar	Tipo	Gimnasio
Intensidad	Moderada: 120-135 pulsaciones por minuto	Intensidad	60 % de 1 repetición máxima
Duración	45 minutos	Duración	8 grupos musculares 2 series de 15 repeticiones de cada grupo muscular Recuperación de 2 minutos entre series
Frecuencia	4 días a la semana (en días alternos)	Frecuencia	3 veces a la semana
Observaciones		Observaciones	

BIBLIOGRAFÍA

1. Standards of medical care in diabetes. Position Statement in Physical Activity. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S20-30.
2. Colberg SR. Exercise and diabetes: a clinician's guide to prescribing physical activity. 1st ed. Alexandria (USA): American Diabetes Association; 2013.
3. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al.; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Author information. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care* 2010;33:2692-6.
4. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-27.
5. Novials A. Diabetes y ejercicio. Barcelona: Ediciones Mayo; 2006.
6. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *J Med Sci Sports Exercise* 1982;14(5):377-81.

Paciente diabética con dolor ocular, ptosis y diplopía agudas: neuropatía isquémica del III par craneal

José Manuel Díez del Corral Belda

Clínica Oftalmológica Díez del Corral. Madrid

CASO CLÍNICO

Acude a consulta una mujer de 52 años de edad por ptosis palpebral unilateral derecha aguda con diplopía de un día de evolución. Manifiesta que en los pasados dos días ha presentado dolor retroocular y frontotemporal derechos.

En su anamnesis manifiesta padecer diabetes mellitus tipo 1 diagnosticada a los 16 años de edad. Refiere un adecuado control glucémico con hemoglobina glucosilada entre el 6,5 y el 7 % de forma habitual en los últimos años. Declara un consumo enólico leve (una copa de vino con la comida los fines de semana). Es fumadora ocasional (3-4 cigarrillos por semana). Niega el consumo de otros tóxicos. Tiene una vida basal sedentaria, con muy ocasional práctica deportiva suave. Trabaja en oficina y comunica un nivel de estrés laboral alto.

Entre sus antecedentes personales destaca un hipotiroidismo bien controlado con 25 µg diarios de levotiroxina. Su presión arterial siempre ha sido normal, en torno a 120/70 mmHg sin medicación. Su índice de masa corporal es de 21 kg/m².

En la exploración física la paciente presenta los siguientes hallazgos:

- Agudeza visual conservada, de 1 en ambos ojos con su corrección hipertrópica moderada. Portadora crónica y abusadora de lentes de contacto semirrígidas (16 horas diarias durante más de 30 años).
- Superficie ocular sin alteraciones significativas.
- Fondo de ojo: retinopatía diabética no proliferativa leve, sin edema macular, con presencia de microaneurismas y pequeñas hemorragias epirretinianas de escasa cuantía en media periferia retiniana.
- Motilidad ocular extrínseca: paresia de la aducción, supra e infraducción con conservación de la abduc-

ción en el ojo derecho. La motilidad del ojo izquierdo es normal.

- Motilidad ocular intrínseca: leve midriasis hiporreactiva del ojo derecho. Pupila izquierda normorreactiva.
- Anejos: ptosis palpebral bilateral asimétrica, más marcada en el ojo derecho. Función elevadora del párpado superior muy decremada en el ojo derecho y conservada en el ojo izquierdo. Distancia del margen palpebral superior al centro pupilar = 1 mm (normal = 4 mm) en el ojo derecho y 2,5 mm en el ojo izquierdo.

Ante dichos hallazgos exploratorios, el primer diagnóstico que hay que plantearse es una parálisis-paresia oculomotora intrínseca y extrínseca de causa isquémica del III par craneal de etiología diabética por daño microvascular. Sin embargo, existen otros diagnósticos diferenciales que en ningún caso debemos olvidar, pues implican riesgo vital inminente o diferido para la paciente, fundamentalmente un aneurisma o un tumor intracraneales.

Por ello, ante la presencia de una pupila midriática arrefléxica unilateral en el contexto de una parálisis oculomotora, aparentemente del III par craneal (limitación de todos los movimientos oculares de un ojo salvo la abducción), debemos considerar también la realización de pruebas de neuroimagen, preferentemente resonancia magnética (RM), para descartar la presencia de los citados aneurismas o tumores intracraneales. En el caso aquí planteado, la RM mostró normalidad, lo que habla una vez más a favor del diagnóstico de parálisis isquémica del III par craneal (PI3PC) derecho.

El tratamiento en este caso fue expectante, con resolución espontánea por revascularización del par afectado en el plazo de dos meses, con desaparición completa de la diplopía, normalización de los reflejos pupilares y mejoría parcial de la ptosis.

DISCUSIÓN

Espectro de manifestaciones clínicas

La parálisis o paresia de pares craneales (en particular de los oculomotores III, IV y VI) forma parte de las manifestaciones neuropáticas de la diabetes, y resulta un hallazgo relativamente frecuente. Su aparición depende del tiempo de evolución de la enfermedad microangiopática¹ y son más frecuentes las mononeuropatías que las polineuropatías. La afectación del III par es la más habitual, seguida de la del IV y, por último, de la del VI par craneal².

No debemos olvidar que el espectro de manifestaciones clínicas de una parálisis del III par craneal es variado, de manera que puede verse afectada una de estas divisiones (o las dos):

- División superior: mostrará ptosis y parálisis de la elevación del ojo.
- División inferior: mostrará parálisis de la depresión del ojo y de la aducción. Además de ello, puede producirse afectación pupilar, puesto que dicha división inferior incluye las fibras parasimpáticas encargadas de llevar a cabo la miosis ante el estímulo lumínico o el acomodativo cuando se enfoca un objeto cercano. La lesión de estas fibras particulares hará que la pupila sea incapaz de contraerse, mostrándose en midriasis arrefléxica ipsilateral con reacción normal de miosis en el ojo no afectado cuando se ilumina cualquiera de las dos pupilas: la vía aferente está íntegra en ambos ojos, por lo que el estímulo pupilomotor es conducido hacia el sistema nervioso central correctamente en ambos lados; sin embargo, al conducir la vía eferente la respuesta motora, esta se ve interrumpida en el lado afecto por el daño de dichas fibras parasimpáticas, por lo que esa pupila será incapaz de contraerse con normalidad, mientras que la del ojo sano hará una miosis normal ante el estímulo lumínico.

Asimismo, la afectación puede ser total o parcial, de manera que se pueden presentar paresias o parálisis completas. En el caso de las paresias pupilares incompletas, estas pueden ser difíciles de detectar. Son más apreciables ante un estímulo lumínico intenso, puesto que la completa miosis del ojo sano contrastará mejor con una pupila parcialmente midriática e hiporrefléxica en el ojo afecto.

Aunque todas esas manifestaciones totales o parciales, incluyendo o excluyendo la motilidad pupilar, pueden aparecer en el caso de la afectación microvascular isquémica dia-

bética del III par craneal, es importante resaltar que tan solo el 18 % de las PI3PC presentará midriasis asociada, mientras que esta alteración pupilar aparece en el 90 % de las parálisis compresivas del III par craneal, secundarias a la presencia de aneurismas o tumores³. Por este motivo, la midriasis en general será un signo de alarma que habrá de ponernos en guardia y en busca de una etiología compresiva, aunque no sea una manifestación exclusiva de ellas.

Del mismo modo, el dolor retroocular, periorbitario o hem craneal ipsilateral que precede a la aparición de la diplopía y la ptosis es un síntoma frecuente pero no constante.

Evolución

Las formas parciales de afectación del III par craneal como las paresias leves, y en ausencia de midriasis, se deben vigilar estrechamente en el plazo de cinco a siete días para descartar la afectación tardía de la motilidad pupilar, que podía darnos una falsa tranquilidad inicial dejando pasar desapercibido un defecto pupilar eferente leve o ausente al inicio que se acentúe o aparezca días después y que pueda deberse a compresión por tumores o aneurismas intracraneales y no por causa isquémica microvascular, claramente más benigna.

Posteriormente, las parálisis del III par se deben revisar cada cuatro a seis semanas para observar su evolución. Es esperable una recuperación total o subtotal de todas las manifestaciones clínicas en el plazo de menos de tres meses en la gran mayoría de los casos⁴. A aquellos pacientes que no muestren recuperación evidente de su cuadro clínico se les deberá estudiar en profundidad para descartar la presencia de lesiones compresivas intracraneales de riesgo vital como tumores o aneurismas.

Tratamiento

El tratamiento en este caso fue expectante, puesto que más de dos tercios de las PI3PC tienden a la resolución espontánea de los síntomas y signos de diplopía, alteración de la motilidad pupilar y ptosis por revascularización del par afectado en el plazo de menos de tres meses, como así fue. Mientras esperamos a la mejoría espontánea podemos paliar los síntomas de la paciente mediante la oclusión del ojo afectado para evitar la diplopía en aquellos momentos del día en los que la paciente lo desee.

En caso de que el defecto persista parcialmente, se prescribirán gafas prismadas para compensar la diplopía residual.

Si el defecto de alineación ocular o la ptosis persisten y son graves, pueden realizarse tratamientos más enérgicos para resolver los síntomas de la paciente. Si la diplopía no puede corregirse con gafas prismadas, cabe la posibilidad de realizar tratamiento del estrabismo mediante cirugía o toxina botulínica. Si la ptosis es grave y tapa el eje pupilar anulando la visión de ese ojo, o bien obliga a realizar tortícolis por elevación compensadora del mentón, puede llevarse a cabo cirugía, si bien es infrecuente llegar a estos extremos.

La importancia de la midriasis

Es digna de destacar la importancia que la presencia de midriasis tiene en el contexto de un cuadro de diplopía aguda. La innervación parasimpática de la musculatura iridiana, como se mencionó más arriba, es la encargada de llevar a cabo la miosis ante el estímulo lumínico o el acomodativo cuando se enfoca un objeto cercano. La lesión de estas fibras hará a la pupila incapaz de contraerse, mostrándose en midriasis arrefléxica.

Este fenómeno de midriasis arrefléxica unilateral no es en absoluto patognomónica (ni siquiera típica) de las PI3PC, como puede leerse más arriba. Por el contrario, su presencia orienta más hacia una parálisis compresiva del III par craneal, fundamentalmente secundaria a la presencia de aneurismas o tumores intracraneales. Por ello la midriasis en general será un signo de alarma que habrá de ponernos en guardia y en busca de una etiología compresiva mediante técnicas de neuroimagen (tomografía computarizada, RM e incluso angiografía), aunque no sea una manifestación exclusiva de ella.

De forma general, puede decirse que una grave y completa midriasis arrefléxica acompañada de una total o parcial afectación de la motilidad ocular extrínseca es fuertemente sugerente de aneurisma. Si no se acompaña de afectación de la motilidad ocular extrínseca es, casi con seguridad, una afectación periférica, orbitaria, ocular, farmacológica (colirios midriáticos), traumática o glaucomatosa aguda (tabla 1)⁵.

De forma opuesta, una anisocoria presente solo con luz intensa habla más a favor de un diagnóstico de PI3PC, si bien no puede excluirse la posibilidad de la etiología vascular aneurismática. En la mayoría de estos casos estará indicada, de todos modos, la realización de pruebas de neuroimagen, dado que no puede excluirse automáticamente la presencia de un aneurisma intracraneal.

La completa ausencia de anisocoria, con pupilas isocóricas y normorreactivas, hace casi cierto el diagnóstico de mononeuropatía isquémica del III par craneal.

Tabla 1. Riesgo relativo de aneurisma frente a causa isquémica de una parálisis del III par craneal según la implicación de la musculatura extraocular y la motilidad pupilar

	Parálisis total de la musculatura extraocular	Paresia de la musculatura extraocular	Sin afectación de la musculatura extraocular
Midriasis arrefléxica	Aneurisma muy probable	Aneurisma muy probable	<ul style="list-style-type: none"> • Sin aneurisma • Sin afectación del III par • Problema orbitario u ocular
Débil reactividad pupilar a la luz	Aneurisma dudoso	Aneurisma probable	<ul style="list-style-type: none"> • Sin aneurisma • Sin afectación del III par • Problema orbitario u ocular
Pupila normorreactiva	Muy probable isquemia del III par	Muy probable isquemia del III par	Normalidad

Es importante recordar que solo la afectación del III par puede causar diplopía con midriasis, pues las diplopías debidas a lesión (sea isquémica o compresiva) de los pares IV y VI, al no portar dichos nervios fibras parasimpáticas que inerven el iris, nunca cursarán con midriasis aunque sean de etiología compresiva. Dicho de otro modo, la presencia de midriasis junto con diplopía **siempre** debe ponernos en guardia ante una posible masa intracraneal, pero su ausencia no debe por sí misma hacer que nos relajemos y olvidemos de esa posible etiología compresiva que tanto riesgo vital conlleva.

Como normal general, ante a una diplopía aguda, debemos solicitar pruebas de neuroimagen para descartar la presencia de masas intracraneales en presencia de **cualquiera** de las siguientes circunstancias:

- Edad menor de 45-50 años: hace improbable una etiología isquémica.
- Ausencia de factores de riesgo vascular, como hipertensión, diabetes o dislipemia: nos hace pensar que ha de haber otra causa que no sea la isquémica para la aparición de esa diplopía.
- Cronicidad: las lesiones isquémicas tienden en su mayoría a la recuperación espontánea en los primeros tres meses. La no resolución del cuadro debe hacernos pensar en una etiología compresiva, que nunca será autorresolutiva.
- Midriasis unilateral: por todo lo descrito más arriba.

Consideraciones acerca de la ptosis palpebral

Si bien la ptosis palpebral unilateral puede ser consecuencia de la parálisis de la subdivisión superior del III par craneal, hay que recordar que son causa muy frecuente de ptosis palpebral la senil, la congénita y la secundaria al porte prolongado de lentes de contacto semirrígidas (otras causas que suelen tenerse en cuenta en los diagnósticos diferenciales, como la miastenia gravis, son mucho menos frecuentes). Estas tres causas pueden ser a su vez uni o bilaterales y más o menos simétricas o asimétricas.

En el caso clínico que nos ocupa, la paciente era una abusadora crónica de lentes de contacto semirrígidas de muchos años de evolución. Su ptosis basal bilateral secundaria al porte de lentillas se vio acentuada unilateralmente por el evento microisquémico que nos ocupa (figura 1). Esa bilateralidad, aunque asimétrica, no debe confundirnos ni dificultar el diagnóstico de ptosis por PI3PC, dadas las características agudas de la acentuación de su ptosis, que puede demostrarse pidiendo a nuestra paciente que nos aporte fotos previas a la aparición de la diplopía, en las que podremos observar la ptosis basal que padecía.

Figura 1. Ptosis palpebral bilateral, mayor en el ojo derecho. Nótese la elevación compensadora de las cejas mediante contracción del músculo frontal, apreciable por los surcos cutáneos profundos y marcados en la frente



Estudio diagnóstico y diagnóstico diferencial⁶

La simple observación de la evolución de lo que aparenta ser una PI3PC nos mostrará en los días siguientes la presencia o ausencia de midriasis asociada, lo que orientará el diagnóstico hacia nuestra sospecha inicial o hacia la presencia de masa intracraneal.

El historial del paciente, su edad, la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva nos sugerirán como poco probable el diagnóstico de una arteritis de células gigantes. El dolor puede estar presente tanto en esta patología como en la PIC3PC.

La RM es la prueba idónea para descartar la presencia de tumores o aneurismas arteriales intracraneales. En caso de no disponer de ella inmediatamente, cuando sospechemos esta etiología podemos realizar una tomografía computarizada.

La angiografía cerebral detalla finamente la arquitectura vascular, por lo que es una prueba muy específica cuando sospechemos aneurisma, con el inconveniente de su invasividad.

Otras etiologías que se deben considerar ante una parálisis del III par craneal incluyen el traumatismo, la meningitis, el infarto troncoencefálico, la enfermedad desmielinizante y la migraña oftalmopléjica.

CONCLUSIONES

Ante un paciente con diplopía, los principales diagnósticos que debemos considerar son la isquemia y la compresión de un par oculomotor. Si bien la causa isquémica es más frecuente de forma global, debemos estar en guardia ante la otra posibilidad, dada su gravedad.

Si la parálisis es del III par craneal, la presencia de midriasis resultará más orientadora hacia la etiología compresiva que hacia la isquémica, si bien no es en absoluto exclusiva de ella. Las parálisis de otros pares oculomotores darán lugar a diplopía sin ptosis ni midriasis. Otros rasgos que orientan para descartar la etiología isquémica son la edad menor de 50 años, la cronicidad del proceso (más de tres meses sin mejoría) y la ausencia de factores de riesgo vascular.

De entre las PI3PC, la debida a diabetes mellitus es, desde luego, la más representativa, y es frecuente que se preceda de dolor periorbitario, retroocular o hemicraneal, aunque tampoco este síntoma es exclusivo de ella. Esta parálisis es consecuencia del daño microvascular de los nervios periféricos y de los pares craneales característico de la diabetes. La evolución de este cuadro suele ser hacia la remisión espontánea en los primeros pocos meses tras su instauración, por lo que es más importante en la actitud ante los pacientes un correcto diagnóstico etiológico que su tratamiento, que en general solo consistirá en paliar temporalmente los síntomas de diplopía mediante oclusión monocular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith BE. Cranial neuropathy in diabetes mellitus. In: Dick PJ, Thomas PK, editors. Diabetic neuropathy. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p. 457-67.
2. Richards BW, Jones FR Jr, Younge BR. Causes and prognosis in 4278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear and abducens cranial nerves. *Am J Ophthalmol* 1992;113:489-96.
3. Gartner S, Henhind P. Neovascularization of the iris (rubeosis iridis). *Surv Ophthalmol* 1978;22:291-312.
4. Savino PJ, Sergott RC. Neurooftalmología. En: Rhee D, Pyfer M, editores. The Wills Eye Hospital. Manual de urgencias oftalmológicas. 3.ª ed. Philadelphia, PA: McGraw-Hill Interamericana; 1999. p 310-3.
5. Kardon RH, Thompson HS. The pupil. In: Rosen ES, Thompson HS, Cumming WJK, Eustace P, editors. Neuroophthalmology. St. Louis: Mosby; 1988.
6. Martin T, Corbett J, editors. Neuro-ophthalmology. The requisites in ophthalmology. St. Louis: Mosby; 2000. p. 168-9.

Los «Standards of Medical Care in Diabetes—2016»

Por el equipo de la redGPDS*

Cada año en enero desde hace más de 25 años, y publicada en *Diabetes Care*, la American Diabetes Association (ADA) lleva a cabo una actualización de las evidencias y las recomendaciones en diabetes mellitus (DM) incluidas en los «Standards of Medical Care in Diabetes» (SMCD) según las evidencias que se han ido produciendo. Por ello la estructura es parecida y los cambios normalmente son mínimos, salvo cuando existe algún estudio o consenso que rompe con lo anteriormente publicado. En estos casos los cambios suelen estar en algún capítulo, pero no afectan al conjunto de las recomendaciones.

Los SMCD tienen las ventajas de una guía de práctica clínica basada en la evidencia científica. Se clasifica la fuerza de sus recomendaciones según el nivel de las evidencias científicas que las avalan estableciendo cuatro grados de mayor a menor fuerza: A, B, C y E, de los que A es el basado en ensayos clínicos y E el basado en consenso de expertos, y todo ello anualmente.

El formato, para ser más manejable, se organiza en forma individualizada según capítulos, como el documento extenso también según capítulos, y un documento breve con los cambios producidos desde el anterior publicado («Standards of Medical Care in Diabetes—2016: Summary of Revisions»). La bibliografía ha ido variando según las versiones: desde estar toda al final de la obra hasta encontrarse al final de cada capítulo (14 secciones), mucho más manejable.

Este año la redGPDS ha inaugurado una iniciativa con la que hacer más útil, asequible y rápida la consulta de este documento en lengua española. Para ello, cinco integrantes de la red se han propuesto en un tiempo récord traducir, resumir y plasmar en un pequeño documento que se publica en el blog (por su inmediatez) y en la revista *Diabetes Práctica* (en papel) más tarde los principales cambios producidos en este, dirigido (en nuestro caso) al manejo del paciente con DM tipo 2 (DM2) para el médico del primer nivel.

En este sentido, destacamos los siguientes puntos.

CLASIFICACIÓN (SECCIÓN 2)

Se mantiene la clasificación tradicional en diferentes categorías:

- DM tipo 1 (DM1): por la destrucción de las células β , deficiencia absoluta de insulina.
- DM2: por un déficit progresivo de la secreción de insulina iniciado tras un proceso de resistencia a la insulina.
- DM gestacional (DMG): aquella que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo.
- Otros tipos específicos de DM por otras causas: DM monogénica, enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística), DM producida por fármacos, etc.

Hacemos notar (nota del comentarista) que en estas categorías no se hace mención a la DM tipo LADA (*latent autoimmune diabetes of adult*), que, como la DM1, se puede identificar determinando los anticuerpos antiglutamato descarboxilasa. Sin embargo, al contrario que en la DM1, la edad suele estar entre 30 y 70 años, y no requiere tratamiento insulínico al menos seis meses tras el diagnóstico.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (SECCIÓN 2)

No existen cambios, pues se mantienen los mismos test, tanto para el cribado de la DM2 como para el diagnóstico de esta, **sea con la hemoglobina glucosilada (HbA1c) ($\geq 6,5$ %), con la glucemia basal (GB) en ayunas (≥ 126 mg/dl) o con la glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG) con 75 g de glucosa (≥ 200 mg/dl), lo que deja claro (2016) que no existe una prueba superior a otra.** Todas ellas repetidas en dos ocasiones (no en el cribado), salvo cuando existan

signos inequívocos de DM2, en cuyo caso una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl es suficiente.

Este año la ADA, para clarificar la relación entre la edad, el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de DM2 y de prediabetes, hace una revisión de las recomendaciones de cribado insistiendo en practicar los test a todos los adultos a partir de los 45 años (2016) (B), no solo si presentan obesidad o sobrepeso (2015), y en adultos de cualquier edad con sobrepeso u obesidad o que tuvieran algún factor de riesgo adicional de DM (B).

Si es normal el test, se debe repetir cada tres años (C), para lo que cualquier test de los nombrados resulta apropiado (B). En niños y adolescentes se recomienda el cribado si presentan sobrepeso u obesidad y dos o más factores de riesgo de DM2 (E).

LAS CATEGORÍAS QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 (PREDIABETES) (SECCIÓN 2)

Las situaciones que incrementan el riesgo de DM2 (prediabetes) no han sufrido variación. Estas son: **tener una GB entre 100 y 125 mg/dl, llamada GB alterada; o una SOG a las 2 horas de 140-199 mg/dl, llamada intolerancia a la glucosa; o una HbA_{1c} entre el 5,7 y el 6,4 %.** Se entiende que todos los test son igual de apropiados y que el riesgo es continuo, si se exceden los límites en las tres situaciones.

DIABETES GESTACIONAL (SECCIÓN 2)

En la DMG, definida como algún grado de intolerancia a la glucosa primariamente detectado en el embarazo, se continúa recomendando practicar algún test para detectar la DM2 (usando los criterios *ad hoc*) en toda embarazada que acude a nuestra consulta si se identifica algún factor de riesgo de DM2 y en la primera vista prenatal de la mujer (B).

A su vez, se recomienda practicar un test para descartar la DMG a las 24-28 semanas, mediante la SOG con 75 g, o en «dos pasos» mediante una SOG con 50 g en ayunas seguida de SOG con 100 g en las mujeres sin DM previa (A).

Las mujeres con DMG a las 6-12 semanas tras el parto precisarán una nueva SOG para reevaluarlas con los criterios habituales (E). Este cribado deberá repetirse cada tres años (B).

DIABETES MONOGÉNICAS (SECCIÓN 2)

Tema cada vez con más importancia que la ADA desarrolla en aspectos de diagnóstico, evaluación individual y familiar. Destaca que a todo lactante con diagnóstico de DM antes de los 6 meses se le debe realizar un test genético (B). **Se debe considerar la DM tipo MODY (*maturity onset diabetes of the young*) en aquellos pacientes jóvenes con una hiperglucemia estable y antecedentes familiares de DM sin características de DM1 o DM2 (E).**

EVALUACIÓN INICIAL Y PLAN DE MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS (SECCIÓN 3)

En la consulta inicial se debe:

- Clasificar el tipo de DM.
- Detectar las complicaciones de la DM (evaluación física, presión arterial [PA], IMC, retina, bioquímica, test, etc.).
- Revisar el tratamiento previo y los factores de riesgo en pacientes con DM, así como considerar la evaluación de la comorbilidad acompañante (por ejemplo, depresión, apnea obstructiva del sueño, etc.), que pueden complicar el tratamiento de la DM.
- Plantear un plan de tratamiento en el que se incluya la educación diabetológica, el autocontrol y consejos sobre actividad física, nutrición, tabaquismo, inmunizaciones, etc.
- Proporcionar una programación para establecer una atención continuada de por vida. **En el año 2016 la ADA intenta reflejar la importancia de integrar la evaluación médica, el compromiso del paciente y el seguimiento posterior, y le da especial importancia a la modificación de los estilos de vida y del comportamiento personal.**

LOS OBJETIVOS GLUCÉMICOS (SECCIÓN 5)

El autoanálisis, en aquellos que esté indicado, es de gran ayuda a la hora de tomar decisiones terapéuticas y en el autocontrol de aquellos en tratamiento insulínico (B). La monitorización continua de la glucosa es una herramienta complementaria en aquellos pacientes sin conciencia de hipoglucemia o con hipoglucemias frecuentes (C).

Se debe realizar la HbA_{1c} al menos dos veces al año en individuos con buen control glucémico estable (E), o cada tres meses en aquellos que experimenten cambios en su tratamiento o no cumplan objetivos (E). En adultos no gestantes el objetivo razonable se encuentra por debajo del 7 % de HbA_{1c},

y ha de ser más estricto (inferior al 6,5 %) en individuos seleccionados sin riesgo de hipoglucemia y habitualmente con una DM de reciente aparición, en tratamiento con modificación de los estilos de vida o metformina y sin riesgo cardiovascular (C). Los objetivos deben ser menos estrictos (inferior al 8 %) en pacientes con historia de hipoglucemias graves, esperanza de vida reducida, alteraciones microvasculares o macrovasculares avanzadas o comorbilidad (B).

El objetivo glucémico preprandial se mantiene en 80–130 mg/dl, y posprandial, inferior a 180 mg/dl.

EDUCACIÓN PARA EL AUTOCONTROL DE LA DIABETES MELLITUS Y APOYO PARA EL AUTOCONTROL DE LA DIABETES MELLITUS (SECCIÓN 3)

Dos secciones del año 2015, la sección 3 y la sección 4, se han refundido en una.

La educación para el autocontrol de la DM (EACD) y el apoyo para el autocontrol de la DM (AACD) son procesos constantes que facilitan el conocimiento y las habilidades necesarias para el autocuidado de la DM. La EACD y el AACD presentan cuatro momentos críticos (novedad de los SMCD de 2016):

- En el momento del diagnóstico.
- Anualmente, para la evaluación de la educación, la nutrición y las necesidades emocionales.
- Cuando surgen nuevas complicaciones que influyen en la autogestión.
- Cuando se producen cambios en el tratamiento.

Recomendaciones

En los SMCD de 2016, como novedad, encontramos:

- Todas las personas con DM deben adquirir de manera participativa los conocimientos, habilidades y aptitudes necesarias para el autocuidado de la DM e implementar y mantener las aptitudes y los comportamientos necesarios para la autogestión permanente, en el momento del diagnóstico y, posteriormente, según sea preciso (B).
- La EACD y el AACD se deben centrar en el paciente. Es necesario ser respetuosos y sensibles a las preferencias individuales, necesidades y valores de cada paciente, que deben guiar las decisiones clínicas (A).
- Los programas de EACD y AACD deben contar con los elementos necesarios en sus planes para prevenir la aparición de la DM (B).

TRATAMIENTO MÉDICO DIETÉTICO (SECCIÓN 3)

Se ha simplificado respecto a las recomendaciones de 2015, sin ningún cambio en los grados de evidencia ni en los conceptos respecto a la terapia dietética nutricional.

ACTIVIDAD FÍSICA (SECCIÓN 3)

No hay cambios en las recomendaciones respecto al año 2015.

ABANDONO DEL TABAQUISMO (SECCIÓN 3)

No hay cambios en las recomendaciones respecto al año 2015.

VACUNAS (SECCIÓN 3)

En los actuales SMCD la síntesis de las recomendaciones es más corta que en el año 2015, pero en el texto las conclusiones son las mismas y se justifica la recomendación de vacunación contra la hepatitis B.

EVALUACIÓN PSICOSOCIAL Y ASISTENCIA SANITARIA (SECCIÓN 3)

No hay cambios en las recomendaciones respecto al año 2015.

PREVENCIÓN O RETRASO EN LA APARICIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (SECCIÓN 4)

Se aglutinan en el concepto «prediabetes» la intolerancia a la glucosa y la GB alterada, así como tener una HbA_{1c} del 5,7–6,4 %, y no se diferencia en el nivel de evidencia entre ellas, como ocurría en los SMCD de 2015 (ver apartado 2).

Recomendaciones

- Se debe animar a los pacientes con prediabetes a realizar una dieta intensiva y un programa de asesoramiento sobre conductas de actividad física, adheridos a los principios del Programa de Prevención de Diabetes (DPP) para conseguir **un descenso del 7 %**

del peso corporal y realizar la actividad física de intensidad moderada (como las caminatas enérgicas) al menos 150 min/semana (A).

- Se deben ofrecer planes de seguimiento y programas de mantenimiento para obtener éxito a largo plazo en la prevención de la DM (B).
- Los programas de EACD y AACD son contextos adecuados para que las personas con prediabetes reciban educación y apoyo con el fin de desarrollar y mantener conductas que puedan prevenir o retrasar el comienzo de la DM (B; en los SMCD de 2015, evidencia C).
- Herramientas asistidas por la tecnología (que incluyen las redes sociales en internet, la educación a distancia, contenidos en DVD y aplicaciones móviles) y que pueden ser elementos útiles de modificación de estilo de vida para prevenir la DM (B).

GESTIÓN DE LA OBESIDAD EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (SECCIÓN 6)

Esta sección es una novedad en los SMCD de 2016.

El tratamiento de la obesidad puede retrasar la progresión de la prediabetes a la DM2 y puede ser beneficioso en el tratamiento de la DM2. Estas mejoras son más pronunciadas al inicio de la historia natural de la DM, cuando la resistencia a la insulina, asociada a la obesidad, produce una disfunción de la célula β reversible, con una capacidad secretora de insulina relativamente preservada.

La primera recomendación es que en cada visita debe calcularse el IMC y dejarlo documentado en la historia clínica (B).

Recomendaciones en dieta, ejercicio y terapia conductual

Debe prescribirse dieta, actividad física y terapia conductual con el objetivo de alcanzar $\geq 5\%$ de pérdida de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad con DM2 (A), aunque lo óptimo sería alcanzar $\geq 7\%$.

Estas intervenciones deben ser de alta intensidad (≥ 16 sesiones en seis meses) y se deben centrar en dieta, ejercicio y estrategias de comportamiento para lograr un déficit de energía de 500–750 kcal/día (A).

Las dietas que proporcionan la misma restricción calórica, aunque difieran en contenido en proteínas, hidratos de

carbono y grasa, son igualmente eficaces en el logro de pérdida de peso (A).

Para los pacientes que logran a corto plazo objetivos de pérdida de peso, deben prescribirse programas de mantenimiento a largo plazo (≥ 1 año), y deben monitorizarse y seguirse al menos mensualmente fomentando el control continuo del peso corporal (semanalmente o con más frecuencia) y recomendando el consumo continuado de una dieta reducida en calorías y la realización de altos niveles de actividad física (200–300 min/semana) (A).

Para lograr la pérdida de peso de más del 5 % a corto plazo (tres meses), profesionales especializados pueden prescribir intervenciones intensivas utilizando dietas muy bajas en calorías (≤ 800 kcal/día) o reemplazos totales de comidas (se pueden conseguir pérdidas de peso del 10–15 %) en pacientes cuidadosamente seleccionados. Para mantener la pérdida de peso, tales programas deben incorporar consejo a largo plazo y un plan de mantenimiento (B).

Recomendaciones en farmacoterapia

Al elegir un hipoglucemiante en un paciente diabético con obesidad y sobrepeso, se debe considerar su efecto sobre el peso (E) (de elección aquellos que disminuyan peso o al menos sean neutrales con él). En la medida de lo posible, en el tratamiento de las comorbilidades **hay que reducir al mínimo los medicamentos que estén asociados con aumento de peso (E): antipsicóticos como la clozapina, la olanzapina o la risperidona; antidepresivos tricíclicos; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; inhibidores de la monoaminoxidasa; glucocorticoides; anticonceptivos orales; anticonvulsivos como la gabapentina y algunos antihistamínicos y anticolinérgicos.**

En pacientes con DM2 con $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ y con comorbilidades asociadas, o con un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado cinco fármacos con la indicación de pérdida de peso (**naltrexona/bupropión, lorcaserina, fentermina/topiramato, liraglutida en dosis de 3 mg subcutánea y orlistat**; solo este último está comercializado en España) que pueden ser efectivos como complemento a la dieta, el ejercicio y el asesoramiento conductual. Los beneficios potenciales de estos medicamentos deben sopesarse frente a los riesgos potenciales (A).

Si la respuesta de un paciente a la pérdida de peso con medicamentos es inferior al 5 % después de tres meses, o

si hay algún problema de seguridad o tolerabilidad, deben interrumpirse y buscarse medicamentos o enfoques de tratamiento alternativos (A). (Estos medicamentos están contraindicados en las mujeres que están o pueden quedarse embarazadas. Se debe advertir a las mujeres en edad reproductiva que han de usar un método fiable de anticoncepción).

Recomendaciones en cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica (CB) puede considerarse para adultos con un IMC superior a 35 kg/m², especialmente si tienen DM2 con comorbilidades asociadas o son difíciles de controlar con el estilo de vida y terapia farmacológica (B).

Los pacientes con DM2 que se han sometido a una CB necesitan apoyo de estilo de vida durante toda su vida y seguimiento médico al menos anual (B).

Aunque estudios pequeños han mostrado un beneficio glucémico de la CB en pacientes con DM2 y un IMC de 30–35 kg/m², no existe evidencia actualmente suficiente como para recomendar la CB en pacientes con un IMC < 35 kg/m² (E).

HIPOGLUCEMIAS (SECCIÓN 5)

Los pacientes tratados con insulina que hayan sufrido algún episodio de hipoglucemia inadvertida o algún episodio grave de hipoglucemia deben ajustar al alza el objetivo de control glucémico durante varias semanas para evitar nuevos episodios (A). **Si un paciente presenta deterioro cognitivo, este riesgo debe evaluarse de forma periódica y aumentar la vigilancia para evitar las hipoglucemias, tanto por parte de profesionales sanitarios como de la familia o cuidadores (B).** Dado que muchas hipoglucemias en la DM2 suelen presentarse con clínica atípica, se recomienda preguntar en cada visita por síntomas relacionados con la hipoglucemia (C). **El tratamiento de la hipoglucemia en una persona consciente debe ser la ingesta de 15–20 g de glucosa, que puede repetirse a los 15 minutos si la glucemia capilar sigue mostrando niveles bajos (E).** Una vez normalizado el nivel, el paciente debe consumir alguna comida o *snack* para prevenir la recurrencia. Se debe prescribir glucagón a las personas con riesgo aumentado de hipoglucemia grave (que requiere asistencia por otra persona) (E). Después de una hipoglucemia grave o inadvertida, se deben reevaluar los objetivos de control en todos los pacientes. La administración del glucagón no debe restringirse al personal sanitario: es necesario que familiares, cuidadores y profesores también estén instruidos en su administración (E).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS (SECCIÓN 7)

Las recomendaciones de manejo farmacológico en la DM1 y DM2 no varían respecto al año anterior. La mayoría de pacientes con DM1 precisa terapia intensiva insulínica (basal más 2–3 administraciones de rápida) o infusión continua subcutánea mediante bomba de insulina (A). La mayoría de pacientes debería usar análogos de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemias. En la DM2 la terapia inicial recomendada, si no está contraindicada y es bien tolerada, **sigue siendo la metformina (A).** **Si la monoterapia en dosis máxima tolerada no consigue alcanzar y mantener el objetivo glucémico, no debe esperarse más de tres meses para añadir un segundo fármaco oral, un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 o insulina basal (A).** **En pacientes con DM2 que no alcanzan los objetivos de control, debe evitarse la inercia terapéutica en el inicio de la insulina (B).** Se puede considerar el uso de insulina de inicio con o sin otros antidiabéticos en pacientes con diagnóstico reciente muy sintomáticos y con niveles altos de glucemia o HbA_{1c} (E). Los cambios terapéuticos deben consensuarse con el paciente, informando de aspectos como eficacia, seguridad, costes, influencia sobre el peso, riesgo de hipoglucemias y comorbilidades, y siempre se han de tener en cuenta las preferencias del paciente (E).

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS (SECCIÓN 8)

Se recomienda un objetivo de PA menor de 140/90 mmHg, al igual que en la versión de 2015 (A). **En algunos pacientes puede recomendarse un objetivo menor de 130/80 mmHg.** Por ejemplo, en pacientes jóvenes, o con albuminuria o con varios factores de riesgo cardiovascular, siempre que no suponga una sobrecarga indebida para el paciente. Se recomienda tomar la PA en cada visita rutinaria. Si es elevada, se recomienda confirmarlo en una visita diferente (B). En pacientes con PA mayor de 140/90 mmHg debe iniciarse tratamiento farmacológico y reajustarlo si es necesario, a fin de evitar la inercia terapéutica, además de las medidas de estilo de vida (A). Se recomienda aconsejar cambios en el estilo de vida si la PA es mayor de 120/80 mmHg (B). Las medidas no farmacológicas incluyen la reducción de peso si hay sobrepeso u obesidad y una alimentación que incluya reducción de la ingesta de sal y aumento de la de potasio, moderar el consumo de alcohol y promover la realización de ejercicio físico (B). Para alcanzar el objetivo de control suele precisarse terapia combinada de va-

rios fármacos, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y diuréticos en dosis máximas toleradas. Debe evitarse el uso conjunto de IECA más ARA II. En pacientes mayores se recomienda evitar objetivos muy estrictos. Un objetivo de PA sistólica inferior a 130 mmHg no ha demostrado beneficio cardiovascular, y un objetivo de PA diastólica inferior a 70 mmHg ha mostrado un aumento de la mortalidad en estos pacientes (C). En pacientes tratados con IECA/ARA II o diuréticos, se recomienda monitorizar los niveles de creatinina o el filtrado glomerular y los niveles de potasio (E).

TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS (SECCIÓN 8)

Se recomiendan las siguientes medidas no farmacológicas para mejorar el perfil lipídico: evitar el sobrepeso y la obesidad, reducir el consumo de grasas saturadas, ácidos grasos trans y colesterol; aumentar el consumo de ácidos grasos omega 3, fibra y esteroides vegetales; e incrementar la realización de ejercicio físico (A). **En todos los pacientes con enfermedad cardiovascular, además de las medidas no farmacológicas, se debe incluir una estatina de alta intensidad en el plan terapéutico (A). Si no se alcanzan objetivos o no se toleran altas dosis de estatinas, debe asociarse ezetimiba (A).** En los pacientes sin enfermedad cardiovascular pero con factores de riesgo, se recomienda una estatina de alta intensidad^a en pacientes entre 40 y 75 años de edad y de moderada o alta intensidad en pacientes menores de 40 o mayores de 75 años (B). En los pacientes sin factores de riesgo^b ni enfermedad cardiovascular, se recomienda una estatina de intensidad moderada en pacientes mayores de 75 años de edad. En pacientes con triglicéridos elevados (superiores a 150 mg/dl) o niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (inferiores a 50 mg/dl en mujeres y 40 mg/dl en hombres), se recomienda intensificar las medidas no farmacológicas y mejorar el control glucémico (C). **Si los niveles de triglicéridos en ayunas son muy elevados (superiores a 500 mg/dl), deben buscarse causas secundarias y valorar un tratamiento específico para evitar el riesgo de pancreatitis (C). En general, no se recomienda la combinación de estatinas y fibratos, ya que no han demostrado un beneficio preventivo cardiovascu-**

lar (A). No obstante, podría considerarse la combinación de estatina y fenofibrato en pacientes varones con triglicéridos superiores o iguales a 204 mg/dl y colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad inferior o igual a 34 mg/dl (B). No se recomienda la combinación de estatinas y niacina, pues no aporta beneficio sobre la monoterapia con estatina y puede incrementar el riesgo de ictus (A). No se recomienda el uso de estatinas durante el embarazo (B).

No hay datos que avalen la frecuencia de determinaciones del perfil lipídico. Se recomienda, en los pacientes que no toman estatinas, realizar un perfil lipídico en el momento del diagnóstico de la DM y, luego, cada cinco años o con más frecuencia a juicio del clínico (E). En los pacientes tratados con estatinas tampoco hay una referencia clara. Se recomienda al inicio del tratamiento y, luego, periódicamente sin establecer un criterio definido, para valorar la respuesta terapéutica y la adherencia al tratamiento (E).

USO DE ANTIAGREGANTES (SECCIÓN 8)

Se recomienda la administración de ácido acetilsalicílico (AAA) en prevención secundaria (75-162 mg/día) (A). En pacientes alérgicos al AAA debe utilizarse clopidogrel (75 mg/día) (B). Durante el primer año tras un evento coronario agudo es razonable la aplicación de una terapia combinada de clopidogrel y AAA (B). En pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, puede considerarse el uso de AAA si tienen un riesgo a 10 años mayor del 10 % siempre que no esté aumentado el riesgo de sangrado (C). No se recomienda emplear de AAA en pacientes con riesgo cardiovascular inferior al 5 % a 10 años o en menores de 50 años sin factores de riesgo (C).

ENFERMEDAD CORONARIA (SECCIÓN 8)

No hay diferencias respecto a 2015, salvo la débil recomendación de realización de cribado con poca fuerza de evidencia en pacientes con algunas alteraciones.

El cribado para la detección de enfermedad coronaria asintomática no se recomienda (A). Se recomienda el uso de IECA y de β -bloqueantes durante al menos dos años tras un infarto agudo de miocardio (B).

^a Se consideran estatinas de alta intensidad las que reducen el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) más del 50 %: atorvastatina (40-80 mg) o rosuvastatina (20-40 mg), y de moderada intensidad las que reducen el c-LDL un 30-50 %: atorvastatina (10-20 mg), rosuvastatina (5-10 mg), simvastatina (20-40 mg), pravastatina (40-80 mg), lovastatina (40 mg), fluvastatina (80 mg), pitavastatina (2-4 mg).

^b Se consideran factores de riesgo cardiovascular: c-LDL mayor de 100 mg/dl, hipertensión arterial, tabaquismo, sobrepeso y obesidad o historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura.

En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática no deben emplearse glitazonas (A). En pacientes con insuficiencia cardíaca estabilizada puede usarse metformina si la función renal es normal, pero debe suspenderse en pacientes inestables u hospitalizados (B).

ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA. COMPLICACIONES MICROVASCULARES (SECCIÓN 9)

La «nefropatía» se ha visto sustituida por enfermedad renal diabética (ERD) para enfatizar que, si bien la nefropatía puede tener una variedad de causas, la ERD está directamente relacionada con la DM.

Recomendaciones

- Se definen los valores para optimizar el control de la PA (inferior a 140/90 mmHg) para reducir el riesgo o retrasar la progresión de ERD (A). En pacientes con albuminuria, se ha de considerar un control inferior a 130/80 mmHg.
- Para pacientes con ERD, se recomienda un aporte de proteínas de 0,8 g/kg/día. En diálisis se deberían considerar niveles mayores. Niveles más bajos no se aconsejan (A).
- Se recomienda un IECA o un ARA II para el tratamiento de pacientes (salvo embarazadas) con un cociente de albúmina-creatinina (CAC) moderadamente elevado (30–299 mg/día) (B), y altamente recomendado para aquellos con $CAC \geq 300$ mg/día o filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m² (A).
- Un IECA o un ARA II no se recomiendan para prevención primaria de ERD en pacientes con PA normal, CAC inferior a 30 mg/día y filtrado glomerular normal (B).
- La presencia de retinopatía diabética (RD) en pacientes con $CAC \geq 300$ mg/día sugiere fuertemente la ERD, y su ausencia en los que tienen reducido el filtrado glomerular y CAC inferior a 300 mg/día sugiere enfermedad renal no diabética.

RETINOPATÍA DIABÉTICA (SECCIÓN 9)

Cribado

Si no hay evidencia de RD en uno o más exámenes oculares, se deben considerar exámenes cada

dos años (coste-efectiva) (B). Estudios de cohortes prospectivos en DM2 bien controlados, después de un examen normal, no presentaban ningún riesgo de desarrollo de RD significativa en intervalos de tres años.

Tratamiento

- La panfotocoagulación con láser se indica para reducir el riesgo de pérdida de la visión grave en pacientes con RD proliferativa de alto riesgo, y algunos casos de RD no proliferativa grave (A).
- El tratamiento del edema macular diabético ha cambiado de forma importante tras la llegada de fármacos antiangiogénicos. Inyecciones intravítreas de antifactor de crecimiento vascular endotelial están indicadas en el edema macular diabético, el cual puede poner en peligro la visión (A).

NEUROPATÍA DIABÉTICA (SECCIÓN 9)

La FDA ha aprobado tres medicamentos (pregabalina, duloxetina y tapentadol) para el tratamiento del dolor asociado con la neuropatía diabética, pero ninguno ofrece alivio completo, incluso cuando se utilizan en combinación. Los antidepresivos tricíclicos, la gabapentina, la venlafaxina, la carbamazepina, el tramadol y la capsicina tópica, aunque no están aprobados para el tratamiento, pueden ser eficaces. Debemos reducir el dolor y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

ADULTOS MAYORES (SECCIÓN 10)

Considerar la valoración geriátrica (médica, funcional, mental y social) para la gestión de la DM y proporcionar un marco para determinar objetivos y enfoques terapéuticos. Hay una gran heterogeneidad clínica y funcional de estos pacientes, y debemos individualizar (años de diagnóstico, presencia de complicaciones, fragilidad, comorbilidades, esperanza de vida, etc.) (E).

Detección de síndromes geriátricos en pacientes que sufren limitaciones en sus actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Pueden afectar al autocontrol de la DM. Debemos detectar la disfunción cognitiva (E).

Los adultos mayores (≥ 65 años) con DM deben considerarse una población de alta prioridad para las pruebas de detección y el tratamiento de la depresión (B).

Los adultos mayores con DM tienen mayor riesgo de hipoglucemias, y debemos evitarlas para reducir el riesgo de deterioro cognitivo y la disminución funcional. Debemos ajustar objetivos glucémicos e intervenciones farmacológicas (B).

En los adultos mayores con DM en cuidados paliativos, el control glucémico, lipídico y tensional no debe ser estricto, y puede ser apropiada la retirada farmacológica (E).

Los pacientes con DM que viven en centros geriátricos precisan una valoración cuidadosa para establecer objetivos glucémicos y tomar decisiones apropiadas en la elección de agentes hipoglucemiantes en función de su estado clínico y funcional (E).

Los objetivos primordiales en la gestión de la DM al final de la vida son: favorecer un confort general, la prevención de los síntomas angustiantes y la preservación de la calidad de la vida (E).

NIÑOS Y ADOLESCENTES (SECCIÓN 11)

Tres cuartas partes de los pacientes con DM1 comienzan antes de los 18 años, y la incidencia de DM2 en estas edades está creciendo a un ritmo exponencial (en torno a un 2,3 % cada año), lo cual hará que en 20 años se cuadruplique la prevalencia de la DM2 en niños y adolescentes.

El objetivo de control recomendado en estas etapas consiste en alcanzar una HbA_{1c} inferior al 7,5 % (E), aunque este objetivo debe individualizarse en función del riesgo de hipoglucemia, de tal manera que el objetivo de control puede ser más estricto si se consigue sin excesivas hipoglucemias.

Debido a las altas tasas de otras enfermedades autoinmunes en los niños y adolescentes con DM1, se aconseja el cribado de hipotiroidismo y enfermedad celíaca en el momento del diagnóstico de la enfermedad y durante el seguimiento (E).

Al igual que en los adultos, se recomienda monitorizar la PA en cada visita (B) y determinar anualmente los niveles de c-LDL en los niños mayores de 10 años (E).

En niños y adolescentes con DM2, el tratamiento de elección son los cambios en el estilo de vida y la metformina, ya que es el único antidiabético oral aprobado en niños. En aquellos casos en que no se consiga un control aceptable (HbA_{1c} ≤ 8 %), será necesario añadir insulina.

MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS EN EL EMBARAZO (SECCIÓN 12, VER APARTADO 2)

A las mujeres en edad fértil con DM se les debe recomendar la planificación de los embarazos, de tal manera que deben esforzarse al máximo para alcanzar un estricto control de la DM (HbA_{1c} inferior al 6,5 %) en el momento de la concepción, ya que con ello se reduce el riesgo de malformaciones congénitas (B).

El objetivo de control de la DM durante el embarazo debe ser óptimo (HbA_{1c} entre el 6 y el 6,5 %), siempre y cuando se consiga sin hipoglucemias; en caso contrario, debe relajarse este objetivo (HbA_{1c} inferior al 7 %) (B).

El tratamiento de elección de la DM durante el embarazo consiste en cambios en el estilo de vida, a lo que se debe añadir insulina en pacientes con tratamiento previo con insulina o en caso de ser necesario para alcanzar un adecuado control (A). Las mujeres con DM2 previa al embarazo o DMG también pueden recibir metformina (A).

Todas las insulinas poseen una categoría de riesgo B durante el embarazo, excepto la glargina, la glulisina y la degludec, que poseen una categoría C.

A aquellas mujeres que hayan padecido DMG se les debe realizar una SOG con 75 g de glucosa entre las semanas 6 y 12 del posparto con el fin de comprobar si persiste la DM. A aquellas en que la SOG sea normal se les debe hacer un cribado de DM con una frecuencia de 1-3 años, debido a su elevado riesgo de desarrollar DM2 (B). También se les debe recomendar una intervención intensiva sobre el estilo de vida, y si fuese preciso se debería recomendar metformina, ya que con estas intervenciones se reduce un 35-40 % el riesgo de desarrollar DM (A).

El objetivo de la PA sistólica durante el embarazo es de 110-129 mmHg y de 65-79 mmHg el de PA diastólica. Durante el embarazo está contraindicado el uso de los IECA y ARA II.

TRANSICIÓN A ATENCIÓN PRIMARIA DEL PACIENTE TRAS LA HOSPITALIZACIÓN (SECCIÓN 13)

Debería instaurarse un protocolo individualizado para la transición a Atención Primaria del paciente

diabético tras la hospitalización (B). **Debe informarse al personal sanitario de Atención Primaria si se ha modificado el tratamiento o si el grado de control del paciente no es el adecuado, con el fin de evitar episodios de hiperglucemia o hipoglucemia.** También se debe informar acerca de la aparición o descompensación de complicaciones o comorbilidades durante el ingreso.

Es importante que en el momento del alta se les suministren a los pacientes diabéticos los medicamentos y materiales necesarios (tiras, agujas, etc.) en la cantidad suficiente para que puedan mantener la continuidad del tratamiento hasta que puedan ser atendidos por los profesionales de Atención Primaria.

*** Nota importante.** Este resumen razonado de cara a la práctica asistencial del profesional sanitario de primer nivel ha sido realizado en tiempo récord por el equipo de **la redGDPS (Mateu Seguí Díaz, Manuel Ruiz Quintero, Domingo Orozco Beltrán, Joan Barrot de la Puente y Javier García Soidán)** para con ello llegar lo más rápidamente posible al personal sanitario del primer nivel. Por esto mismo podrían existir errores de traducción o del sentido original del artículo que hace que no sustituya a este. Recomendamos su lectura atenta. El artículo es accesible libremente desde el enlace que adjuntamos:

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1). Disponible en: URL: <http://redgedaps.blogspot.com.es/2015/12/los-standards-of-medical-care-in.html#sthash.hZ2MgLtE.dpuf>.

Grandes estudios que han marcado la evidencia en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2: prediabetes

Sònia Miravet Jiménez

Medicina Familiar y Comunitaria. Equipo de Atención Primaria Martorell Urbano. Institut Català de la Salut. Martorell (Barcelona)

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un problema sanitario importante que ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial y que afecta al 13,8 % de la población española. El 30 % de los españoles presenta alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado, según datos del estudio Di@bet.es¹.

Se ha demostrado que las modificaciones del estilo de vida (MEV) en pacientes con riesgo elevado de desarrollar diabetes mellitus (DM) son coste-efectivas². Existen diferentes herramientas para predecir el riesgo de DM2 con el objetivo de diagnosticar y tratar precozmente a estos individuos. Entre ellas, el FINnish Diabetes RISK SCore (FINDRISC) es uno de los cuestionarios más utilizados y está validado en nuestro medio³.

«THE DIABETES RISK SCORE: A PRACTICAL TOOL TO PREDICT TYPE 2 DIABETES RISK»⁴

Objetivo

Desarrollar un sistema de gradación simple y práctico que permita caracterizar a los individuos de acuerdo a su riesgo futuro de padecer DM2.

Diseño

Estudio de base poblacional en Finlandia (Europa).

Se elaboraron dos muestras aleatorias escogidas de estudios poblacionales incluidos en el FINDRISC con N = 4746 (año 1987; modelo de desarrollo del cuestionario) y N = 4615 (año 1992; modelo de validación). Se excluía a aquellos con edad \leq 34 años y los que tomaban hipoglucemiantes.

Intervención

Los sujetos de 45–64 años recibían un cuestionario (vía *e-mail*) y se les citaba para determinar peso, talla y circunferencia abdominal. Después de un ayuno de 4 horas se recogía la glucemia basal (GB) y se les practicaba el test de tolerancia oral (TTOG) con una sobrecarga de 75 g de glucosa.

Finalizaba el seguimiento cuando desarrollaban DM2 que requiriera tratamiento farmacológico.

Resultados

La incidencia de DM2 fue del 4,1 % tras 10 años de seguimiento en la cohorte de 1987 y del 1,45 % en la de 1992 (cinco años de seguimiento). Las encuestas no diferían excepto en el consumo de verduras y frutas.

En el estudio multivariante se mostró que la edad, el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, la terapia antihipertensiva y los antecedentes de hiperglucemia eran predictores independientes de DM futura. El sexo masculino era también un predictor significativo a pesar de que no se incluyó en el cuestionario final.

En el análisis se observó que el punto de corte del cuestionario (0 a 20 puntos) a partir del cual aumentaba el riesgo de desarrollar DM2 era \geq 9 puntos, con una sensibilidad del 78 % y una especificidad del 77 % en la cohorte de 1987 y del 81 % y 76 %, respectivamente, en la cohorte de 1992.

Comentarios

Este estudio confirma que el FINDRISC puede predecir el desarrollo de DM2 mediante un método no invasivo, que puede usarse en Atención Primaria (incluso pueden emplearlo los propios individuos) y que puede determinar

qué individuos deben proseguir el estudio mediante pruebas más invasivas, como la determinación de GB o TTOG.

En un reciente consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes⁵, la Sociedad Española de Diabetes recomienda cribar a los individuos en dos etapas: la primera, mediante el FINDRISC cada cuatro años a partir de los 40 años (o entre los 25 y los 39 años si existen factores de riesgo), y la segunda, mediante la GB cuando la puntuación obtenida sea superior o igual a 15 puntos. Hay cierta controversia acerca de cuál sería el mejor punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad: 9 puntos en el estudio Pizarra³, con un valor predictivo positivo del 22,2 %, y valor predictivo negativo del 95,1 % y 15 puntos en el estudio europeo DE-PLAN⁶. Se han propuesto algunas otras variables para aumentar el valor predictivo del cuestionario FINDRISC original, aparte de la historia familiar de DM, como el sexo y el consumo de tabaco⁷. A pesar de ello, actualmente, la American Diabetes Association (ADA) sigue recomendando utilizar la GB como cribado⁸.

«REDUCTION IN THE INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES WITH LIFESTYLE INTERVENTION OR METFORMIN»⁹

Objetivo

Determinar si, actuando sobre los factores de riesgo de DM2 modificables (hiperglucemia, sobrepeso y sedentarismo) mediante MEV o la administración de metformina, se puede prevenir o retrasar la aparición de DM2.

Diseño

Ensayo clínico multicéntrico. Años: 1996–1999. Doble ciego. N = 3234.

Características de los pacientes: edad ≥ 25 años, índice de masa corporal ≥ 24 kg/m², GB entre 95 y 125 mg/dl o bien glucemia de 140 a 199 mg/dl 2 horas después del TTOG de 75 g. La mitad de los pacientes incluidos pertenecía a minorías étnicas.

Intervención

- Los pacientes se aleatorizaron en tres grupos con MEV:
- Añadido a metformina (850 mg) cada 12 horas (N = 1073).

- Añadido a placebo cada 12 horas (N = 1082).
- Programa intensivo de MEV (N = 1079).

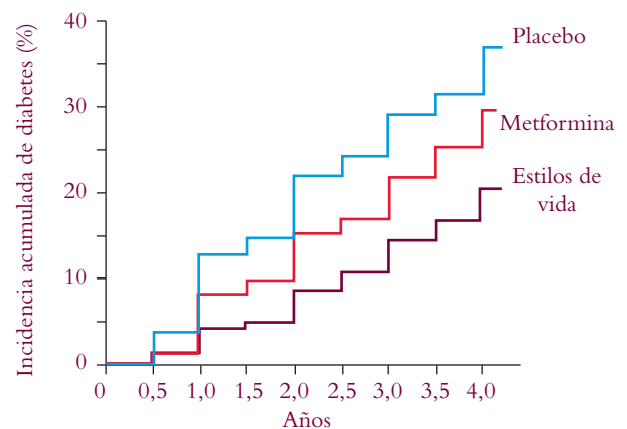
El programa de MEV consistía en una entrevista anual de 20–30 minutos y entrega de información escrita.

La intervención con MEV intensivas pretendía conseguir y mantener una reducción de peso inicial del 7 % con dieta hipocalórica y baja en grasas y realizar actividad física de moderada intensidad (tipo caminar rápido 150 minutos/semana). Se realizaban sesiones mensuales individuales y grupales con instructores que reforzaban los cambios conseguidos.

Resultados

Durante el período de seguimiento la incidencia acumulada de DM fue un 58 % menor en el grupo de intervención (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 48–66) y un 31 % menor (IC del 95 %: 17–43) en el grupo de metformina en comparación con placebo (figura 1). En el grupo de MEV intensivas la incidencia acumulada fue un 39 % menor (IC del 95 %: 24–51) que en el grupo de metformina. No hubo diferencias entre etnias.

Figura 1. Incidencia acumulada de diabetes durante el seguimiento del estudio⁹



Comentarios

Este estudio muestra que tanto las MEV como el tratamiento con metformina son dos medios efectivos de retrasar o prevenir la DM2. Las MEV fueron particularmente efectivas: simplemente con tratar a siete personas durante tres años se prevendría un caso de DM.

Conclusión final

En nuestra población existe un 6 % de pacientes con DM2 desconocida, en riesgo de sufrir complicaciones, sobre todo macrovasculares. Esto supone un importante problema de salud pública. A pesar de que el cribado de la DM2 mediante escalas de riesgo (cuestionarios) no ha demostrado

reducciones en morbilidad significativas, parecen ser una herramienta útil para el cribado de los pacientes en riesgo. La MEV mediante dieta y ejercicio físico y también el tratamiento con metformina (aunque no aprobado en ficha técnica) ha demostrado prevenir o retrasar el desarrollo de DM en estos pacientes. La ADA lo justificaría en pacientes jóvenes con alto riesgo⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas, A, Bordiú 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.
2. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
3. Soriguer F, Valdés S, Tapia MJ, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC et al. Validación del FINDRISC (FINish Diabetes RIsk SCore) para la predicción de la diabetes tipo 2 en una población del sur de España. Estudio Pizarra. *Med Clin (Barc)* 2012;138(9):371-376. doi:10.1016/j.medcli.2011.05.025.
4. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-31.
5. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Aten Primaria* 2015;47(7):456-68.
6. Costa B, Barrio F, Piñol JL, Cabré JJ, Mundet X, Sagarra R, et al. Shifting from glucose diagnosis to the new HbA1c diagnosis reduces the capability of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) to screen for glucose abnormalities within a real-life primary healthcare preventive strategy. *BMC Med*;2013;11:45.
7. Alssema M, Vistisen D, Heymans MW, Nijpels G, Glümer C, Zimmet PZ, et al. The Evaluation of Screening and Early Detection Strategies for Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance (DETECT-2) Update of the Finnish Diabetes Risk Score for prediction of incident type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:1004-12. doi:10.1007/s00125-010-1990-7.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11-61.
9. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.