

Hiperglucemia y estrés metabólico



Coordinadora:
Dra. Coral Montalbán Carrasco



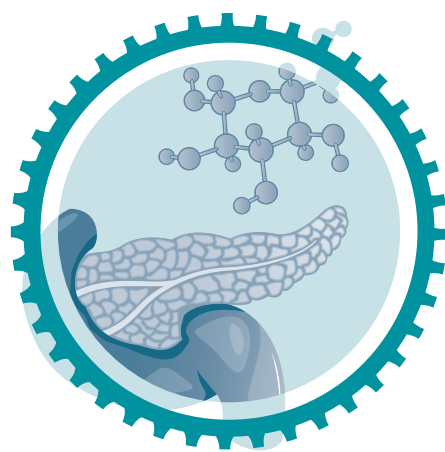
PATROCINADO POR

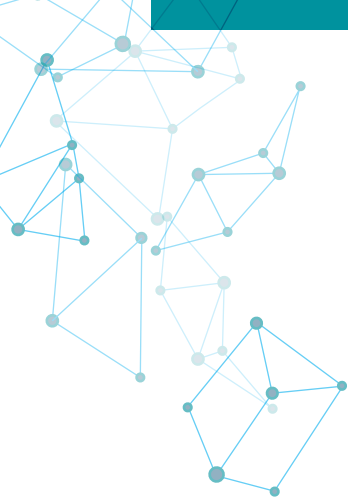


**FRESENIUS
KABI**

caring for life

Hiperglucemia y estrés metabólico





PATROCINADO POR



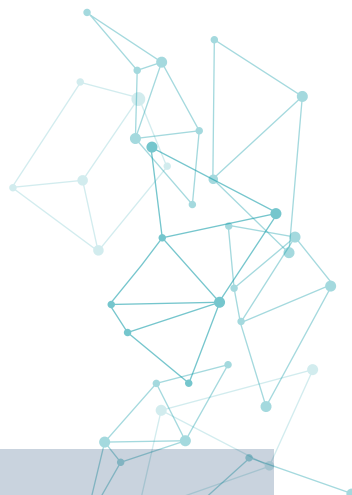
www.fresenius-kabi.es
www.nutricionemocional.es

DIRECCIÓN EDITORIAL



Avda. República Argentina, 165, pral. 1ª
08023 Barcelona

DL B 17403-2023
ISBN: 978-84-18836-07-7





Coordinación

Dra. Coral Montalbán Carrasco

Jefa de servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)



Autores

Dra. Visitación Álvarez de Frutos

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Sección de Endocrinología
Hospital Universitario de Guadalajara
Universidad de Alcalá de Henares

Dr. Carlos Manuel Alzás Teomiro

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

Dra. Sandra Amuedo Domínguez

Unidad de Nutrición Clínica
UGC de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

Dra. Laura Bartolomé Hernández

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Fundación Jimenez Díaz (Madrid)

Dr. Alfonso Jesús Calañas-Continente

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

Dra. Marta Cano Megías

Facultativa Especialista de Área en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario de Guadalajara

Dra. M.ª del Castañar García Gómez

Médica Adjunta del Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)

Dr. Enrique Costilla Martín

Facultativo Especialista de Área en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario de Guadalajara

Dra. María de Damas Medina

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario de Jaén

Dra. Rosalía Demetrio Pablo

Médica Adjunta del Servicio de Oftalmología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)

Dr. Pedro Pablo García Luna

Unidad de Nutrición Clínica
UGC de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

Dra. Ana García Miguélez

Facultativa Especialista de Área
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)

Dra (c). Patricia González Garre

Doctorando en Integración y Modulación de señales en Biomedicina
Facultad de Medicina, Universidad de Murcia
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular e Inmunología
Facultad de Químicas. Campus de Espinardo, Universidad de Murcia

Dra. Irene González Navarro

Unidad de Nutrición Clínica
UGC de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

Dra. Sandra Herranz Antolín

Facultativa Especialista de Área en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario de Guadalajara

Dra. Beatriz Lardies Sánchez

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

Dra. Soraya León Idougourram

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

Dra. Celia López Nevado

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico San Carlos
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla (Madrid)

Dr. Martín López de la Torre Casares

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
(Granada)

Dr. Pedro Lozano Rodríguez

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
e Inmunología
Facultad de Químicas. Campus de Espinardo,
Universidad de Murcia

Dra. Victoria Luna López

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
(Granada)

Dra. María Maíz Jiménez

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

Dra. Pilar Matía Martín

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico San Carlos (Madrid)
Profesor Asociado en Ciencias de la Salud
Universidad Complutense de Madrid

Dra. Patricia Mezerhane Ricciardi

Médica Adjunta del Servicio de Endocrinología
y Nutrición
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
(Santander)

Dra. Coral Montalbán Carrasco

Jefa de Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
(Santander)

Dra. Marta Motilla de la Cámara

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
(Madrid)

Dra. Joana Nicolau Ramis

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Son Llàtzer (Palma de
Mallorca)
Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas
Baleares

Dra. Dolores del Olmo García

Facultativa Especialista en Endocrinología y
Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Severo Ochoa (Leganés,
Madrid)

Dra. Ana Piñar Gutiérrez

Unidad de Nutrición Clínica
UGC de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

Dr. Francisco Pita Gutiérrez

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Dr. Eduardo Platero Rodrigo

Facultativo Especialista de área en Endocrinología
y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario de Guadalajara

Dr. Gaspar F. Ros Berruezo

Departamento de Tecnología de los Alimentos,
Nutrición y Bromatología
Facultad de Veterinaria. Campus de Espinardo,
Universidad de Murcia

Dra. Laura Ramos Ramos

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
(Santander).

Dr. Miguel Antonio Sampedro-Núñez

Facultativo Especialista de Área
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital La Princesa (Madrid)

Dra. Clara Serrano Moreno

Especialista en Endocrinología y Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
(Madrid)

Dr. Francisco Solano Muñoz

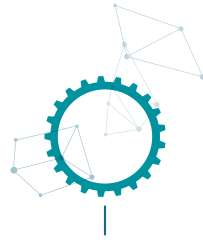
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
e Inmunología
Facultad de Medicina-IMIB. Campus de Ciencias
de la Salud
Universidad de Murcia

Dra. Lorena Suárez Gutiérrez

Facultativa Especialista de Endocrinología y
Nutrición
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)

Dra. Teresa Temprano Fernández

Facultativa Especialista de Neurología
Hospital Universitario de Cabueñes (Gijón)



Temario

Prólogo	7
Estrés oxidativo, radicales libres e inflamación. Su relación con la hiperglucemia	13

SITUACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON HIPERGLUCEMIA Y ESTRÉS METABÓLICO: FISIOPATOLOGÍA Y ABORDAJE TERAPÉUTICO

HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

1.1 Hiperglucemia en el accidente cerebrovascular agudo y en el traumatismo craneoencefálico	55
1.2 Hiperglucemia en pacientes con síndrome coronario agudo y cirugía cardíaca	71
1.3 Hiperglucemia en la sepsis	83
1.4 Hiperglucemia en el postoperatorio	101

HIPERGLUCEMIA EN LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA

2.1 Cáncer hematológico y trasplante de células hematopoyéticas	117
2.2 Quimioterapia	131

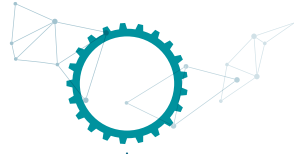
HIPERGLUCEMIA: SITUACIONES ESPECIALES

3.1 Hiperglucemia en el anciano	143
3.2 Hiperglucemia secundaria a corticoides: EPOC y enfermedades reumatológicas	161
3.3 Hiperglucemia en la infección por SARS-CoV-2	179
3.4 Hiperglucemia en el paciente con trasplante de órgano sólido	199



4 **DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES**

4.1.1 Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	215
4.1.2 Síndrome metabólico	257
4.2.1 Metabolismo de la hipoglucemia	271
4.2.2 Cetoacidosis diabética	285
4.2.3 Complicaciones agudas hiperglucémicas. Coma hiperosmolar	295
4.3.1 Enfermedad cardiovascular	317
4.3.2 Enfermedad cerebrovascular	331
4.3.3 Enfermedad arterial periférica	347
4.4.1 Retinopatía diabética	361
4.4.2 Complicaciones microvasculares. Nefropatía diabética	381
4.4.3 Neuropatía diabética	401



Prólogo

La prevalencia de la diabetes está aumentando de forma global, y se considera una de las emergencias sanitarias de más rápida evolución en el siglo XXI. Cuando no se maneja adecuadamente tiene un impacto importante en la morbilidad y la mortalidad, y constituye un factor de riesgo de enfermedad cerebro y cardiovascular, insuficiencia renal, amputación de extremidades, pérdida de visión y neuropatía.

Tampoco deben desestimarse los costos económicos que ocasiona a diferentes niveles: costos médicos directos para los individuos, las familias y los servicios de salud, y los costos indirectos asociados a la pérdida de actividad laboral con disminución de los salarios recibidos cuando aparecen las complicaciones crónicas en los individuos más jóvenes por un insuficiente control.

Las estrategias para controlar la diabetes incluyen actividad física regular, abandono del hábito tabáquico, control del peso corporal y una dieta saludable, aparte de un adecuado manejo de la terapia farmacológica.

La prevalencia de diabetes es del 10-15% de la población adulta, pero en determinadas situaciones como los pacientes ingresados en los hospitales o que sufren de enfermedades graves (procesos oncológicos, trasplante de órganos, nefropatía, cardiopatía, enfermedades reumatológicas sistémicas...) aumenta hasta al 20-40%, y lo que es más importante, condiciona que su evolución se vea más comprometida con aumento de la morbilidad y de la mortalidad. Además, con la evolución de la medicina y la irrupción de nuevas terapias la hiperglucemia de estrés, la diabetes secundaria y la diabetes en el paciente anciano son un problema añadido a una población ya vulnerable.

Por otro lado, a pesar de la mejora en las estrategias de detección temprana y la incorporación de antidiabéticos orales e inyectables con un alto perfil de seguridad cardiovascular como de insulinas con una farmacocinética más fisiológica y la incorporación de las nuevas tecnologías en el autocuidado, las complicaciones crónicas siguen siendo una realidad y también hay pacientes que sufren las complicaciones agudas de una alta mortalidad como la cetoacidosis, la descompensación glucémica hiperosmolar no cetósica y la hipoglucemia.

La terapia nutricional se considera una herramienta esencial en el tratamiento del paciente con diabetes, y su correcta prescripción forma parte del abordaje médico. A pesar de unas consideraciones generales comunes posiblemente para todo paciente con diabetes o hiperglucemia, en cada uno de los escenarios clínicos se adaptará el tratamiento nutricional sin descuidar la aparición de otro gran problema de la medicina actual la desnutrición relacionada con la enfermedad. El soporte nutricional se considera hoy en día parte de la terapia médica en determinadas situaciones clínicas, sobre todo en escenarios hospitalarios y de población anciana, como se ha puesto de manifiesto estos pacientes tienen una alta prevalencia de diabetes e hiperglucemia, y debemos conocer la evidencia científica disponible y aplicarla según las recomendaciones vigentes.

Hablamos por tanto de una situación clínica muy heterogénea y con unas implicaciones en salud tanto a largo como a medio plazo.

Uno de los aspectos más innovadores de la medicina de finales del siglo xx fue la incorporación del término "tratamiento personalizado" de determinadas patologías, gracias al auge entre otros factores de la genética y de la investigación de nuevos medicamentos y en el curso de este siglo posiblemente pueda aplicarse a muchos procesos. La diabetes *mellitus* no es una excepción y ha habido avances muy importantes que han llevado a una revolución en su abordaje terapéutico.

Los médicos implicados en el tratamiento de los pacientes necesitamos de herramientas que nos ayuden en el objetivo del tratamiento personalizado y hay un largo recorrido desde los mecanismos moleculares que subyacen en la génesis de la diabetes, en la perpetuidad de una enfermedad que se cronifica y en la aparición de las complicaciones crónicas, que a pesar de la gran heterogeneidad de la población afecta son prácticamente comunes a todos los pacientes.

En la actualidad las guías clínicas y los tratados sobre la diabetes *mellitus* están más enfocados al tratamiento en pacientes acorde a las complicaciones clínicas existentes. Además, algunas de las situaciones clínicas las que nos enfrentamos no disponen de evidencia científica y el conocer el mecanismo fisiopatológico subyacente puede guiarnos para diseñar estrategias preventivas y curativas.

La oportunidad de colaborar con profesionales del ámbito de la investigación y conocedores en profundidad de aspectos que a los clínicos nos resultan complejos y que requieren de unos conocimientos profundos de la Bioquímica y la Biología Molecular, ha sido el punto de partida de este libro en el que se quiere integrar la Bioquímica con la clínica mediante la descripción minuciosa de las alteraciones metabólicas que subyacen en la fisiopatología de los estados de hiperglucemia.

Es conocido que con el control metabólico precoz de la hiperglucemia se pueden controlar o evitar la progresión de complicaciones macro y microvasculares, por lo que es uno de los objetivos del enfoque global del paciente con diabetes. Para mantener la homeostasis de la glucemia es necesaria una regulación fina por parte de la insulina.

Los defectos fundamentales comunes en la mayoría de los estados de diabetes o hiperglucemia son la deficiencia en la secreción de insulina y un estado de resistencia a la insulina.

Un factor emergente y trascendental en la génesis de la diabetes es la inflamación de bajo grado inducida en gran parte por la adiposidad central.

Existe evidencia que la hiperglucemia estimula la aparición de especies reactivas de oxígeno (EROs) y de citocinas inflamatorias por diferentes mecanismos.

Es por tanto esencial conocer los procesos bioquímicos que se alteran por el aumento de la glucosa intracelular y que están involucrados en la aparición de complicaciones (cadena de transporte electrónico mitocondrial, aumento de enzimas generadores de EROs, disminución de enzimas antioxidantes, autooxidación de la glucosa, glicación de proteínas, ruta de los polioles, ruta de las hexosaminas, actividad fosfolipasa y peroxidación de lípidos).

Este aumento del estrés oxidativo que induce resistencia a la insulina que como se ha señalado es uno de los mecanismos.

En los últimos años han surgido multitud de publicaciones sobre mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) proteína clave en la regulación y diferenciación celular. También promueve la activación de los receptores de insulina y los receptores del factor de crecimiento 1 similares a la insulina, por lo que juega un papel en la fisiopatología de la diabetes. El aumento de glucosa aumenta la producción y secreción de insulina por activación Vía mTOR, para mantener el metabolismo hidrocarbonado. Una activación excesiva de esta vía puede conducir al estrés de Células β y progresar en resistencia Insulina y DM2. También es conocido que la acumulación de EROs (estrés oxidativo), la hipoxia tisular y el acúmulo de citocinas inflamatorias, inhiben a mTOR y activan la autofagia, lo que en último extremo supone la apoptosis que conduce a la muerte de las células beta, así como al desarrollo de la resistencia a la insulina propia de la DM2.

La nutrición artificial juega un papel esencial en el tratamiento médico, ya que no se considera únicamente un vehículo de nutrientes para tratar o prevenir la desnutrición. En la actualidad se maneja el término "nutrición órgano-específica" o "nutrición enfermedad-específica". El conocimiento de la fisiopatología de la diabetes *mellitus* y de la hiperglucemia y la implicación directa de algunos nutrientes específicos nos puede guiar a utilizar la nutrición enteral no sólo para

nutrir a los pacientes, sino para implicarnos en el manejo terapéutico de su enfermedad de base. Es evidente que, igual que ocurre con la prescripción de medicamentos, es preciso de disponer de evidencia científica para establecer las recomendaciones.

En este sentido, dada la situación común en los pacientes con diabetes e hiperglucemia, es interesante buscar una nutrición enteral con nutrientes específicos con el fin de conseguir una optimización de las alteraciones comunes descritas: hiperglucemia, inflamación y aumento del estrés oxidativo. Se conoce que los micronutrientes antioxidantes; Cu, Se, Zn y vitaminas E y C se reducen por debajo de los rangos de referencia en estados de estrés e inflamación. Así mismo la composición en ácidos grasos con bajo ratio ω -6/ ω -3 y alta proporción en ácido oleico han resultado beneficiosas para el tratamiento de ciertas patologías donde los procesos inflamatorios participan activamente en su desarrollo. Por último, debe considerarse para optimizar el control glucémico elegir una proporción adecuada en hidratos de carbono con adecuado contenido en fibra fermentable por su efecto trófico sobre el epitelio intestinal, fibra viscosa para mejorar la regulación de la glucemia postprandial y de fibra insoluble para regular el tránsito intestinal y eliminar las toxinas urémicas.

El objetivo de este libro no es realizar un tratado de diabetes Mellitus, sino realizar un manual práctico incorporando las bases moleculares de la diabetes *mellitus* y de sus complicaciones, intentando identificar los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la aparición de *hiperglucemia*, *diabetes mellitus* y *estrés metabólico* en distintos escenarios, describir las manifestaciones clínicas, y exponer las posibilidades terapéuticas. Otra de las particularidades del libro es el énfasis en los aspectos dietéticos y nutricionales en los apartados de tratamiento.

El libro está estructurado en dos partes bien diferenciadas pero relacionadas entre sí. La primera parte aborda los mecanismos fisiopatológicos de la hiperglucemia y del estrés oxidativo y la inflamación, y en la segunda parte, basándose en las descripciones de la primera parte, se realizará un enfoque de la clínica de la hiperglucemia, diabetes *mellitus* y alteración de metabolismo hidrocarbonado de diversas patologías a través de las alteraciones metabólicas subyacentes, y se plantearán las opciones de tratamiento, incidiendo en los aspectos nutricionales.

Esta segunda parte está dividida en 4 bloques en los que se engloban algunas de las situaciones clínicas más comunes en la práctica clínica, indudablemente hay muchas más.

- El primer bloque aborda la hiperglucemia de estrés y se centra en situaciones de hiperglucemia en pacientes graves en el entorno hospitalario.
- El segundo bloque aborda una serie de situaciones clínicas en el paciente oncológico en las que la hiperglucemia y el abordaje nutricional son claves en el

enfoque del tratamiento global y cada vez más demandado por los profesionales responsables del paciente.

- En el tercer bloque se han identificado diferentes situaciones en la que la diabetes y la hiperglucemia tiene un origen diferente y en los que la evidencia clínica no es complicada de encontrar.
- Finalmente, en el cuarto bloque están representadas la diabetes *mellitus* y las complicaciones agudas y crónicas tanto microvasculares como macrovasculares.

Indudablemente puede considerarse a la diabetes y la hiperglucemia como un problema transversal, y cuyo abordaje, conocimiento y tratamiento es competencia de la práctica totalidad de la comunidad médica, por lo que este libro está dirigido a todos los profesionales independientemente de su especialidad o ámbito de trabajo: Intrahospitalario, Consultas hospitalarias o de Atención Primaria.

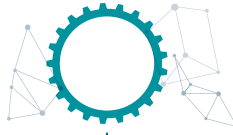
Agradecer profundamente a los Profesores Pedro Lozano y Paco Solano su colaboración durante la preparación de este libro, ya que han sido motores fundamentales para su desarrollo. He aprendido no sólo de su conocimiento si no de su entusiasmo. Es fundamental la colaboración con las Universidades en investigación y puesta en común de nuestro trabajo como clínicos, ya que su visión sin lugar a duda pone luz a muchas de nuestras incógnitas.

Todos y cada uno de los autores de la segunda parte del libro han aportado con rigor la evidencia científica disponible en su apartado, me ha apasionado su lectura y creo que el resultado final aportará una visión práctica, integrando aspectos novedosos. Mi sincera felicitación por su trabajo que sin duda ha exigido de muchas horas robadas de su tiempo de descanso.

Finalmente, agradecer a Fresenius su confianza en mi persona para llevar adelante este proyecto, que me ha supuesto la oportunidad de contactar con personas de distintos ámbitos y profundizar en el conocimiento de una patología que supone posiblemente uno de los retos más importantes de mi profesión: el abordaje del paciente con diabetes *mellitus* en todos los ámbitos y en toda su complejidad.

Gracias a Fran Priego por su implicación personal, su trabajo y sus sugerencias siempre tan acertadas, y a Patricia González por su aportación científica, sin ellos este libro no hubiera visto la luz.

Dra. Coral Montalbán Carrasco



Estrés oxidativo, radicales libres e inflamación. Su relación con la hiperglucemia

Dra. (c) Patricia González Garre

Doctorando en Integración y Modulación de señales en Biomedicina
Facultad de Medicina, Universidad de Murcia
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular B e Inmunología
Facultad de Químicas. Campus de Espinardo, Universidad de Murcia

Dr. Gaspar F. Ros Berrueto

Departamento de Tecnología de los Alimentos, Nutrición y Bromatología
Facultad de Veterinaria. Campus de Espinardo, Universidad de Murcia

Dr. Pedro Lozano Rodriguez

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular e Inmunología
Facultad de Química. Campus de Espinardo, Universidad de Murcia

Dr. Francisco Solano Muñoz

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular e Inmunología
Facultad de Medicina-IMIB. Campus de Ciencias de la Salud, Universidad de Murcia

RESUMEN

Este capítulo incide en las relaciones múltiples y recíprocas que existen entre el estrés oxidativo, la hiperglucemia y algunas señales proinflamatorias. El metabolismo humano es aerobio, y el uso de oxígeno para la obtención de energía mitocondrial implica inexorablemente la producción de especies oxigenadas reactivas (EROs) y por tanto a generación de un cierto estrés oxidativo celular que en situación normal es minimizado por varios mecanismos antioxidantes de defensa. El metabolismo de la glucosa es esencial en muchos de los tejidos humanos, y necesita la regulación de insulina para mantener la homeostasis de glucemia. Pero el metabolismo aerobio de la glucosa produce cierto estrés oxidativo, y ello da lugar al desarrollo de una progresiva resistencia a la insulina. Ambos procesos, estrés oxidativo y resistencia a insulina, se retroalimentan y su importancia tiende a aumentar simplemente con la edad o por efecto de otras patologías. Se discuten las alteraciones metabólicas que induce la hiperglucemia, empezando por las relacionadas con el daño mitocondrial y el aumento de EROs por activación de la acción de enzimas prooxidantes y la disminución de los antioxidantes. Por otra parte, la propia glucosa puede sufrir procesos de autooxidación con generación de cetoaldehídos y formación de productos finales de glicación (AGEs) que a su vez dan lugar a un mayor grado de estrés oxidativo y alteración de rutas metabólicas y enzimas como las fosfolipasas y PKC. Finalmente, el capítulo considera brevemente el papel de mTOR, una quinasa con un papel central en la regulación del crecimiento celular, tanto en las células pancreáticas beta, productoras de insulina, como en células periféricas, que son las que deben captar glucosa y bajar su concentración en sangre. Los efectos de mTOR están relacionados con el desarrollo de la diabetes tipo 2, pero son variados y complejos, por lo que el control de la glucemia requiere una activación moderada de esta proteína.

Palabras clave

Glucosa, Hiperglucemia, Insulina, Resistencia a Insulina, Estrés oxidativo y metabólico, Especies oxigenadas reactivas, Inflamación, Enzimas prooxidantes y antioxidantes, Glicación y AGEs, mTOR.

ÍNDICE

- **METABOLISMO, ESTRÉS OXIDATIVO E HIPERGLUCEMIA.**
- **MODULADORES DE LA GLUCEMIA. LA INSULINA**
- **ALTERACIONES METABÓLICAS INDUCIDAS POR LA HIPERGLUCEMIA Y VICEVERSA.**
- **CONSECUENCIAS DE LA HIPERGLUCEMIA EN REACCIONES Y PRODUCTOS QUE FAVORECEN EL ESTRÉS OXIDATIVO**
- **MECANISMOS BIOQUÍMICOS EN EL DESARROLLO DE RESISTENCIA A LA INSULINA. EVOLUCIÓN A LA DIABETES TIPO 2 Y PAPEL DE MTOR**

“La gente se resiste a la idea, pero la vida es solo química”

Roger D. Kornberg

(Premio Nobel en Química 2006, e hijo de Arthur Kornberg, Premio Nobel de Medicina 1959)

METABOLISMO, ESTRÉS OXIDATIVO E HIPERGLUCEMIA

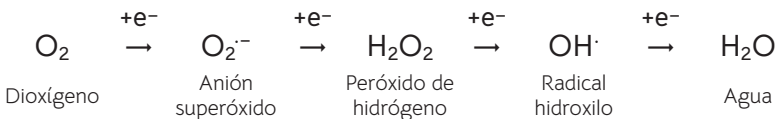
Introducción: Una visión global e integradora

El metabolismo humano comprende todo el conjunto de reacciones bioquímicas y procesos fisicoquímicos que ocurren tanto en cada célula individual, como en los órganos que las contienen, y que tiene su reflejo en todo el organismo, lo que constituye el fundamento molecular de la vida en los estados de salud y enfermedad, permitiendo las diversas actividades de las células (*i.e.* crecimiento, reproducción, mantenimiento de estructuras, respuesta a estímulos, etc.). Las grandes rutas catabólicas son las responsables de la transformación de los nutrientes, tanto en moléculas sencillas (metabolitos) que son utilizadas como ladrillos o sintones químicos para la construcción de las grandes biomoléculas que conforman cada célula (*i.e.* proteínas, polisacáridos, lípidos y ácidos nucleicos), como en la obtención de la energía necesaria para los procesos anabólicos en forma de coenzimas reducidas ($\text{NADH}+\text{H}^+$, $\text{NADPH}+\text{H}^+$, FADH_2 , etc.) y de ATP mediante su degradación total hasta CO_2 , NH_3 y H_2O .

La aparición de los organismos aeróbicos representó una considerable ventaja evolutiva de la vida en nuestro planeta, ya que son capaces de obtener una mayor cantidad de energía a partir de un mismo nutriente (principalmente glucosa). La utilización del oxígeno molecular (O_2) como aceptor final de los electrones no sólo permite dicha degradación total de los combustibles celulares hasta las moléculas más sencillas, sino también la recuperación de un mayor rendimiento energético de dichos procesos oxidativos en forma de ATP con respecto al obtenido por los procesos anaeróbicos. En humanos, la glucosa es el principal nutriente celular, y esencial para algunos tipos celulares como neuronas y hematíes. Su degradación se inicia en el citosol por la glicólisis y produce piruvato, que en condiciones anaeróbicas se transforma en lactato y produce poca energía útil, dos moles de ATP. La mayor parte de la energía metabólica de glucosa se produce en condiciones aeróbicas con la oxidación del piruvato hasta CO_2 y H_2O dentro de las mitocondrias. Dicho proceso se inicia con la transformación

del piruvato en acetilCoA (AcCoA) y continúa mediante tres procesos concatenados, como son el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (CAT) o ciclo de Krebs, la cadena de transporte electrónico mitocondrial (CTEM), y finalmente la fosforilación oxidativa acoplada a dicha CTEM. Mientras que el CAT, que ocurre en la matriz mitocondrial, es la ruta encargada tanto de la degradación del piruvato hasta CO_2 , como de la captura de la energía liberada en forma de coenzimas reducidas ($\text{NADH}+\text{H}^+$), la CTEM ocurre en la membrana interna de la mitocondria y es el proceso que permite la regeneración de las coenzimas en estado oxidado (i.e. NAD^+) para volver a actuar en el CAT de modo cíclico, y donde se produce el consumo directo de O_2 con producción mayoritaria de H_2O pero también pequeñas cantidades de EROs. La CTEM constituye la auténtica respiración celular, donde la energía liberada por la oxidación de las coenzimas reducidas es utilizada por generar un gradiente de protones y de potencial químico entre el exterior y el interior de la mitocondria, el cual es consumido preferencialmente por la enzima ATPasa para catalizar la síntesis directa de ATP a partir de ADP y Pi. En el balance energético global del proceso, cada molécula de glucosa puede rendir hasta 30 y 32 moles de ATP. Ya en 1783, Antoine-Laurent de Lavoisier dijo: “La respiración es simplemente una combustión lenta de carbono y de oxígeno, similar en todos los aspectos a lo que ocurre en una lámpara o vela encendida y, desde este punto de vista, los animales que respiran son en realidad cuerpos combustibles que arden y se consumen” [Bandinelli, 2007].

Oxidar glucosa con oxígeno tiene un buen rendimiento energético, pero tiene un precio, ya que dicho gas es relativamente reactivo y la “combustión” que se produce no es limpia. Químicamente, el oxígeno molecular (O_2) se comporta como un bi-radical libre por tener dos electrones desapareados en su último orbital, que hacen que su reducción ocurra mediante la recepción sucesiva de electrones de uno en uno (reducción univalente), lo que determina la aparición de especies reducidas de oxígeno altamente reactivas o tóxicas, según el siguiente esquema:



Desde su captación en los pulmones, a partir del aire atmosférico donde se encuentra al 21% mezclado esencialmente en un gas inerte como es el nitrógeno N_2 , el O_2 se transporta por el sistema arterial unido a la hemoglobina contenida en los eritrocitos, hasta su consumo final en las mitocondrias de todas las células. Es por ello que la aparición de estas especies tóxicas de oxígeno (i.e. superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo), también conocidas como especies

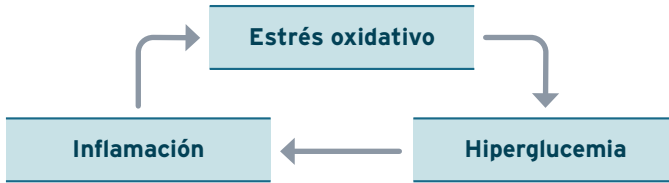
reactivas de oxígeno (EROs, o ROS en inglés), es un fenómeno inevitable que siempre ocurre a lo largo de todas las etapas de transporte como consecuencia de la adquisición de electrones anómalamente donados por reacciones de oxidación-reducción [Staniek, 2000; Liu *et al.*, 2002]. La mitocondria es el compartimento celular donde se genera buena parte de los EROs intracelulares, provocando defectos en el metabolismo que conducen a enfermedades. Durante la CTEM se forma una pequeña cantidad de EROs de modo natural, sin embargo, bajo ciertas condiciones patológicas tales como el envejecimiento de los complejos mitocondriales, la sobrecarga de O₂, la falta de adenosín difosfato (ADP) o los elevados niveles de ácidos grasos libres (AGL), la formación de EROs se encuentra incrementada [Chow *et al.*, 1999].

Utilizando un símil en términos de sostenibilidad, la oxidación de nutrientes con oxígeno es una forma “sucias” de obtener energía, ya que la aparición de ciertas cantidades de EROs es inherente al sistema. En células jóvenes y sanas, la producción de estos subproductos está minimizada mediante mecanismos bioquímicos que los neutralizan, como se detalla en este capítulo. Sin embargo, la desregulación de la oxidación celular por cualquier motivo determina una mayor producción de EROs y el desequilibrio en el balance redox celular y se conoce genéricamente como estrés oxidativo. Es decir, un aumento en la producción de productos colaterales tóxicos del esquema anterior que generan otros y que dificultan la sostenibilidad celular al generar daños en las biomoléculas, desde los poco importantes en la propia glucosa hasta los que dañan proteínas esenciales o el ADN. En último extremo, dificultan la viabilidad celular, tisular y acaban en un daño multiorgánico.

La glucosa ocupa un papel central en el metabolismo humano, y la regulación de la glucemia es esencial para la captación de este nutriente por los tejidos. En este sentido, la insulina y otras hormonas regulan el nivel de glucemia, y es la insulina la que ocupa el papel estelar en la prevención de la hiperglucemia crónica o en la diabetes *mellitus* (DM). La DM tipo 2 (DMT2) es la variante más frecuente de esta enfermedad, que afecta al 90% de todos los diabéticos, y que está asociada frecuentemente con la reducción de la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana, fenómeno conocido como resistencia a la insulina.

Es conocida la estrecha relación entre varios desordenes metabólicos, incluyendo la hiperglucemia, la obesidad y dislipemias, con la generación de estrés oxidativo y con los procesos proinflamatorios [Niedowicz & Daleke, 2005; Giacco & Brownlee, 2010]. Estos desordenes metabólicos están interconectados mediante varios mecanismos, de modo que cada uno estimula a los restantes. En este capítulo, trataremos distintos aspectos del triángulo HIPERGLUCEMIA-ESTRÉS OXIDATIVO-INFLAMACIÓN **FIGURA 1**, y sus múltiples interacciones en una

FIGURA 1



Los tres procesos relacionados con el metabolismo aeróbico interconectados y relacionados con estados patológicos como la diabetes, obesidad o el síndrome metabólico.

especie de círculo vicioso que ya manifiesta su primera evidencia a nivel génico y durante el periodo embrionario. La síntesis y secreción de insulina a nivel génico necesita de la expresión de dos genes que codifican los factores de transcripción, PDX1 y MafA. PDX1 (*pancreatic and duodenal homeobox 1*), también llamado el factor 1 promotor de insulina, es esencial para el desarrollo del páncreas, la diferenciación duodenal y la maduración y supervivencia de células β del páncreas. El estrés oxidativo en estas células provoca represión de PDX1 y por tanto menor producción de insulina, lo que lleva a hiperglucemia crónica y a un aumento del estrés oxidativo que cierra el círculo. Por otro lado, también está establecido que la obesidad está asociada a un estado de inflamación crónica de bajo grado, donde diferentes células del sistema inmune, y las citoquinas que producen, contribuyen a las disfunciones metabólicas, como son la DM, la esteatosis hepática y la enfermedad cardiovascular. La grasa abdominal presenta una actividad lipolítica incrementada, que genera un incremento en la liberación de ácidos grasos libres, que junto con los mediadores inflamatorios denominados genéricamente adipocinas, participan en el desarrollo de la resistencia a la insulina y a dicho estado inflamatorio subclínico, que condiciona la evolución del síndrome metabólico y eventualmente a la DMT2 [Sanchez-Margalef *et al.*, 2014; Furukawa *et al.*, 2017].

Otro fenómeno a considerar en la retroalimentación mutua entre la hiperglucemia y el estrés oxidativo viene determinado por la glicosilación química de que sufre la hemoglobina durante las hiperglucemias crónicas [Wolff & Dean, 1987; Hunt *et al.*, 1988]. El grado de glicosilación de la hemoglobina es esencialmente dependiente de las concentraciones de glucosa eritrocitaria, y tiene un importante efecto en la capacidad transportadora de oxígeno de la hemoglobina. En este sentido, la glicación de las cadenas de hemoglobina ocurre esencialmente en los extremos amino terminales y en determinados residuos de Lisina, haciendo que el azúcar unido ocupe el sitio de unión del 2,3 difosfoglicerato (modulador alostérico de la hemoglobina que disminuye la afinidad del O_2), lo que

provoca la disminución de la concentración de dicho efector, y conlleva a hipoxia y estrés oxidativo. Esta es una de las causas que hace que los pacientes con DMT2 presenten una producción aumentada de EROs.

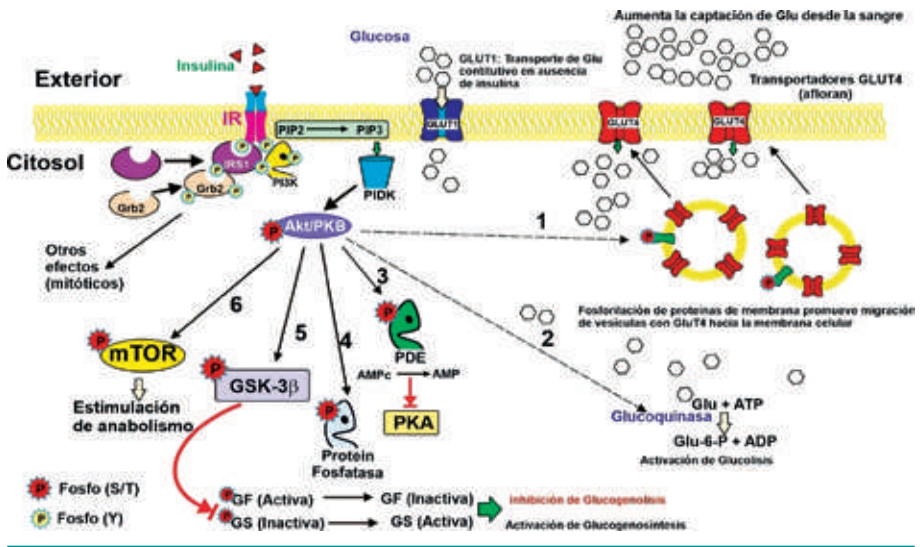
Adicionalmente, la disfunción mitocondrial y la desregulación de las enzimas pro-oxidantes también son importantes factores involucrados en la generación crónica de EROs induciendo un estado de estrés oxidativo crónico. A nivel de la mitocondria, la desregulación de proteínas relacionadas con los procesos de fisión y fusión provocan cambios morfológicos en las membranas interna y externa de este orgánulo, modificando el potencial de membrana mitocondrial, lo que conlleva a alteraciones en la función de la CTEM, y con esto una fuga de EROs desde los complejos I y III principalmente. En relación a las enzimas pro-oxidantes, se ha observado un aumento en la actividad de la enzima NADPH oxidasa 2 (NOX2) en el músculo esquelético, y con ello, un aumento en la producción de EROs basal [Yaribeygi *et al.*, 2019]. Ambos procesos también contribuyen en la generación de resistencia a la insulina (RI) debido a una alteración en la función de sustratos del receptor de insulina (SRI), los cuales son sensibles a cambios en el balance redox. De este modo, existe una alteración en la translocación de los transportadores de glucosa GLUT4 desde el citoplasma hacia la membrana celular.

La estrecha conexión entre los tres elementos presentados en la **FIGURA 1** es clave para entender las relaciones entre estrés oxidativo, obesidad e hiperglucemia, y viene condicionada por la participación de diferentes elementos bioquímicos, con funciones metabólicas y fisiológicas interconectadas.

MODULADORES DE LA GLUCEMIA: LA INSULINA

El principal efector hormonal que produce disminución de la glucemia es la insulina, una hormona peptídica que se produce en las células pancreáticas beta, y que actúa regulando la captación y el uso metabólico de la glucosa en las células de los tejidos periféricos. La **FIGURA 2** muestra un esquema de las principales líneas del mecanismo de acción de insulina en tras su interacción con hepatocitos, y que hacen posible disminuir la glucemia tras una respuesta en cascada resultante de dicha interacción. Aunque durante muchos años se buscó sin éxito a un segundo mensajero de función similar al AMPc, como responsable de la transmisión de la información tras la unión de insulina a su receptor de membrana (IR), finalmente se descubrió que dicha información pasa desde las cadenas alfa extracelulares a la beta intracelular, la cual posee una actividad proteín tirosín quinasa. Como se puede observar, tras la unión de la insulina al IR, éste se dimeriza y autofosforila en alguna de sus tirosinas. Las fosfotirosinas resultantes son reconocidas por el IRS-1 (sustrato 1 del receptor de insulina) a través de un dominio PTB (*Phospho-Tyrosine-Binding*), que a su vez también se fosforila en

FIGURA 2



Mecanismos de acción de la insulina en una célula periférica, principalmente un hepatocito, para activar la captación de glucosa sérica y metabolizarla en su citosol.

sus tirosinas para que se unan otras proteínas en un proceso en cascada. Entre todas ellas, la PI3K es la proteína principal que se activa para generar los efectos hipoglucémicos, y mediante otras reacciones de la cascada de transducción hace que se active la proteína Akt, también llamada PKB. Dicha proteína es una serín/treonín protein quinasa no ligada a membrana, que tiene múltiples efectos concertados que hacen que el hepatocito capte glucosa y baje el nivel de glucemia. En este sentido la Akt/PKB es responsable del afloramiento de nuevos transportadores de glucosa (Transportador de Glucosa 4) sobre la membrana externa del hepatocito, que aumentan el flujo de entrada, al tiempo que también activa la ruta glicolítica e inhibe las rutas de gluconeogénesis y de glucogenólisis, los que determina una disminución de la concentración de la glucosa plasmática, así como en el interior del hepatocito [Yaribeygi *et al.*, 2019].

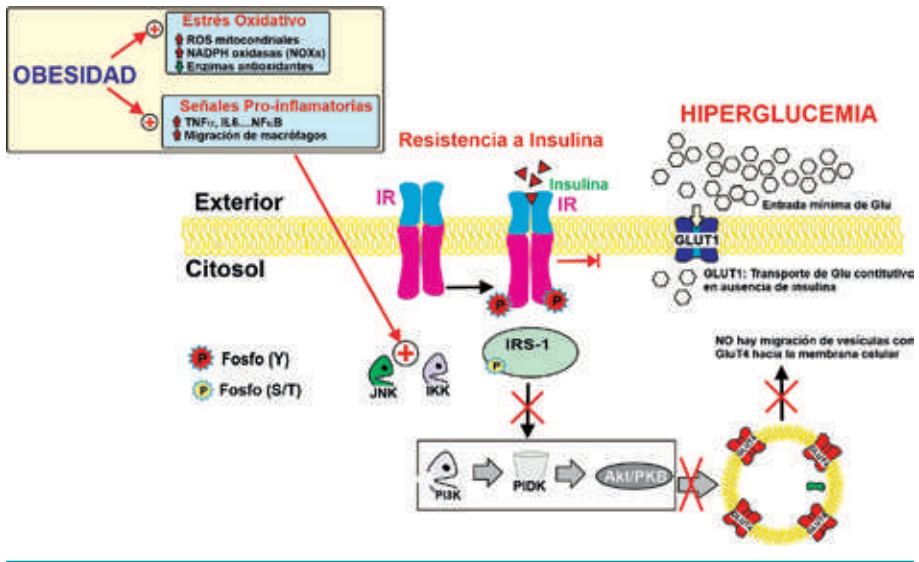
En ese mecanismo, existen distintos factores cuya carencia o disfunción da lugar a hiperglucemias diferentes de la clásica diabetes tipo I causada por la falta de insulina. Una de las principales causas de hiperglucemia crónica es la resistencia a la insulina [Dong *et al.*, 2016] que se va desarrollando en adultos, especialmente los que muestran obesidad, realizan poco ejercicio físico y sufren otras enfermedades, y que está relacionada con los radicales libres y los procesos proinflamatorios.

Aunque el tejido adiposo fue tradicionalmente considerado como un “almacén” de energía a largo plazo por la función de los adipocitos en el almacenamiento

de triacilglicéridos, hoy sabemos que en dicho tejido también se producen diversos factores de naturaleza proteica o peptídica de función regulatoria del metabolismo, y en especial sobre la sensibilidad a la acción de la insulina. Además de adipocitos, el tejido adiposo contiene otras células como los macrófagos, fibroblastos, y células estromales que con su propia secreción de citoquinas (adipoquinas) contribuyen a dicho estado proinflamatorio que es la obesidad. La lista de adipoquinas proinflamatorias producidas por tejido graso incluye leptina, resistina, adiponectina, etc., todas ellas relacionadas con la resistencia a la insulina, especialmente vinculada a la obesidad. En el mismo sentido, aunque el estrés oxidativo no se genera por un único mecanismo, sino por la confluencia de varios factores, se ha podido relacionar la obesidad y el sobrepeso con bajos niveles plasmáticos de antioxidantes (i.e. carotenoides, vitamina C, Zn, Se, etc.), y alteraciones en la actividad de las enzimas implicadas en el metabolismo de las EROs (i.e. superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, etc.).

La **FIGURA 3** ilustra de forma más detallada alguna de las interconexiones entre estrés oxidativo, señales proinflamatorias y e hiperglucemia que esboza

FIGURA 3



Mecanismos de resistencia a insulina que relacionan efectos secundarios de esta hormona con estrés oxidativo (radicales libres, inflamación e hiperglucemia). La insulina activa NOX e inhibe Prx, lo que aumenta el estrés oxidativo citosólico y el nivel de H₂O₂. El peróxido de hidrógeno activa otras S/T quinasas (JNK, IKK) que fosforilan el IRS-1 (en S/T) e impiden que se una al IR, lo que previene la transducción de la señal a PI3K/Akt.

la **FIGURA 1**. La insulina tiene varios efectos. Entre ellos, activa las enzimas pro-oxidante NADPH oxidasa (NOX) e inhibe la antioxidante peroxiredoxinas (Prx), lo que determina el aumento citosólico del radical superóxido y el consiguiente peróxido de hidrógeno, ya que la NOX forma el primero y la Prx no consume el segundo. El H_2O_2 activa varias S/T quinastas (JNK, IKK) que fosforilan el IRS-1 (en residuos Ser/Thr, no en las Tyr). Esta modificación impide que se una al IR, lo que previene su fosforilación en Tyr y la transducción de la señal al PI3K/Akt. Por tanto, estos efectos colaterales de la insulina pueden bloquear el principal, la captación celular de glucosa, lo que contribuye a la hiperglucemia. Estos efectos colaterales de la insulina aumentan especialmente en adultos sedentarios con sobrepeso. La hiperglucemia estimula la aparición de EROs por otros mecanismos (ver otros apartados más adelante) y de citoquinas inflamatorias, por lo que estos procesos se retroalimentan y autoestimulan.

ALTERACIONES METABÓLICAS INDUCIDAS POR LA HIPERGLUCEMIA Y VICEVERSA

Hiperglucemia y estrés oxidativo

Un aumento de la disponibilidad de glucosa en los fluidos fisiológicos da lugar indefectiblemente a un aumento del estrés oxidativo, producción de EROs y AGE (*productos finales de glicación*) y activación de varios mecanismos y procesos patológicos que generalmente retroalimentan la hiperglucemia. Los EROs alteran el equilibrio redox fisiológico entre antioxidantes/prooxidantes [Sena & Chandel, 2012]. Los principales mecanismos se resumen en la **TABLA 1** y en la **FIGURA 4** y se discuten brevemente.

Daño mitocondrial

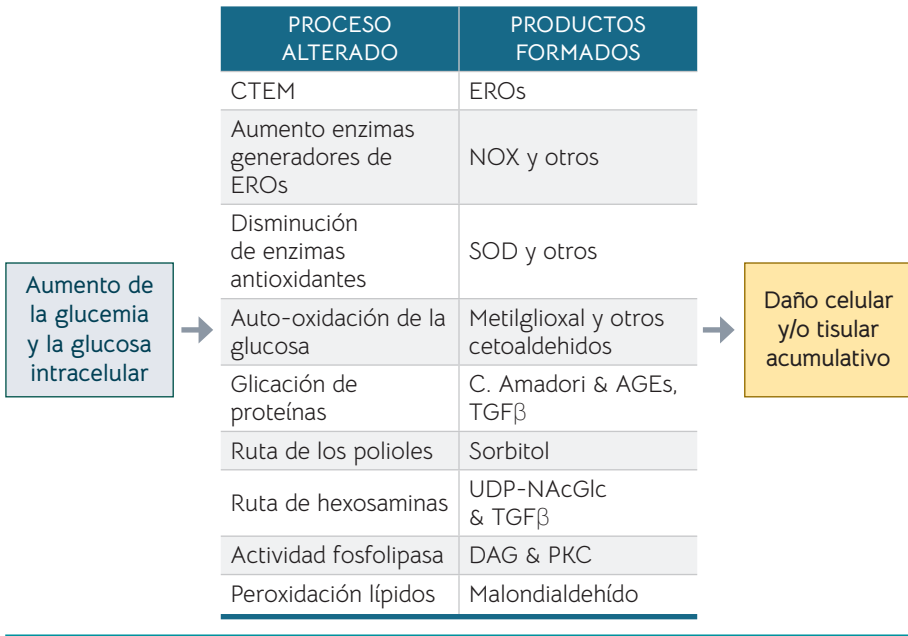
La mayor disponibilidad de glucosa, simplemente por el mayor consumo glicolítico de dicho nutriente, junto con algunos mensajes hormonales, produce incrementos en la velocidad de la ruta y por tanto un mayor aporte de AcCoA al ciclo de Krebs que a su vez conlleva más cantidad de los cofactores reducidos NADH y $FADH_2$. Estos deben ser re-oxidados en la CTEM con descarga de 2 electrones, pero se puede llevar a cabo la reducción unielectrónica del O_2 , dando como resultado la formación de superóxido y otras EROs.

En concreto, el mayor flujo electrónico de la CTEM favorece la pérdida de algunos de esos electrones de la cadena, como un "goteo" de dicha cadena que actúa a modo de conducto principal para el consumo del poder reductor. Uno de los principales puntos de pérdida de electrones es el transportador móvil coenzima Q (ubiquinona), que en cada ciclo (CoQ) debe transferir los 2 electrones captados desde Complejos mitocondriales I y II donde descargan el NADH y el $FADH_2$ hasta

TABLA 1 → **Procesos y mecanismos de acción relacionados con la aparición de las EROs y la hiperglucemia**

VÍA MOLECULAR	MECANISMO DE ACCIÓN	REF
A. EFECTOS MITOCONDRIALES		
Disfunción y daño mitocondrial	Daño estructural y funcional de los complejos y pérdida de la eficacia de la CTEM para la obtención de energía (ATP). Alteración del flujo electrónico en la CTEM, y producción de superóxido. Daño en el DNA mitocondrial. Disminución de los enzimas antioxidantes intramitocondriales, liberación de superóxido y de otras EROs al citosol.	Giacco & Brownlee, 2010 Fakhruddin <i>et al.</i> , 2017
B. EFECTOS SOBRE NIVELES DE ENZIMAS REDOX		
b1. Activación de enzimas oxidantes	Aumento de las reacciones conducentes a la aparición de peróxido y radicales libres por estas enzimas.	Sena & Chandel, 2012
b2. Disminución de enzimas antioxidantes citosólicas	Disminución de los niveles de las actividades enzimáticas: Superóxido Dismutasa (SOD), Catalasa (CAT), Glutatión Peroxidasa (GPX), y Peroxiredoxinas (PRX)	Sindhu <i>et al.</i> , 2004 Murakami <i>et al.</i> , 1989
C. EFECTOS RELACIONADOS CON LA MOLÉCULA DE GLUCOSA Y OTROS		
Autooxidación de glucosa	Producción de cetoaldehidos y fragmentación (destaca producción del metilglioxal), generación de radicales	Wolff & Dean, 1987 Hunt <i>et al.</i> , 1988 Chen <i>et al.</i> , 2020
Glicación y formación de AGEs	Formación de compuestos de Amadori y AGEs. Pérdida de la función de la molécula "glicada" y alteración de señales de transducción celulares	Takahashi, 2015 Goldin <i>et al.</i> , 2006 Wautier <i>et al.</i> , 1994
Ruta de los polioles	El exceso de glucosa deriva a la formación de sorbitol y fructosa, que inducen aparición de EROs	Chung <i>et al.</i> , 2003
Ruta de la hexosamina	Incremento de producción de peróxidos y reducción de la secreción de insulina	Kaneto <i>et al.</i> , 2001 Liu <i>et al.</i> , 2000 Horal <i>et al.</i> , 2004
Isoformas de proteinquinasa C	Producción de diacilgliceroles (DAG) e inducción de las NOX (NADPH oxidasas)	Xu <i>et al.</i> , 2017 Batchuluun <i>et al.</i> , 2014
Peroxidación de lípidos	Oxidación de los grupos acilos de los fosfolípidos. Preferentemente de las cadenas insaturadas y producción de peroxilípidos	Furukawa <i>et al.</i> , 2017 Gahalain <i>et al.</i> , 2011

FIGURA 4 →

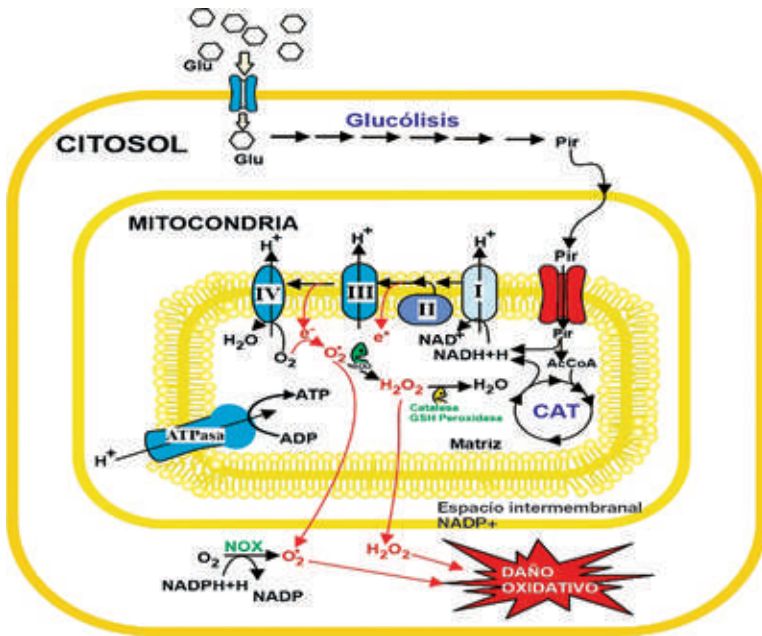


Resumen de las vías moleculares y mecanismos de acción asociados al estrés oxidativo y la hiperglucemia

el Complejo III. Se ha identificado que en esta transferencia puede perder uno de sus electrones, siendo un punto de formación del radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), aunque también ha sido descrito más recientemente que el Complejo I puede formar este mismo radical al ceder los electrones directamente al O_2 **FIGURA 5**. Por otra parte, el Complejo IV, que contiene la citocromo c oxidasa, enzima que cataliza la auténtica respiración celular mediante el consumo directo de O_2 para producir agua, también produce alternativamente cantidades significativas de anión superóxido como subproducto. Se estima que normalmente, entre el 2 y el 4% del O_2 total consumido por la mitocondria es convertido en superóxido, razón por la que la mitocondria cuenta con un importante arsenal de sistemas de defensas antioxidantes. En situaciones patológicas, dicho porcentaje en superóxido se incrementa significativamente, donde el propio superóxido y otros radicales de reacciones en cadena, pueden alcanzar el ADN mitocondrial y producir mutaciones, lo que genera un daño mitocondrial permanente y acumulable que cada vez afecta a más mitocondrias [Staniek & Nohl, 2000; St-Pierre *et al.*, 2002].

Las enzimas antioxidantes intramitocondriales existentes, como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) o la glutatión peroxidasa (GPX) **FIGURA 5** y propiedades de estas enzimas más adelante), protegen parcialmente, pero el

FIGURA 5



El metabolismo aerobio de la glucosa acaba dando lugar a daño mitocondrial debido al goteo de electrones de la CTEM que va generando EROs intramitocondriales. A pesar de existir enzimas antioxidantes en la mitocondria, el deterioro mitocondrial aumenta el nivel de EROs, que son parcialmente liberados al citosol, donde también aumentan el estrés oxidativo.

balance va paulatinamente inclinándose hacia un deterioro de la mitocondria y del metabolismo aerobio. La mitocondria se va convirtiendo en una fuente amenazante de EROs que se van liberando al citosol, de forma que la eficacia de producción de ATP va disminuyendo y el estrés oxidativo aumentando. Todos los procesos son progresivos, pero van adquiriendo más importancia cuanto mayor y más prolongada es la hiperglucemia.

Adicionalmente, también ha sido descrito que las EROs pueden ser neutralizadas por compuestos con propiedades antioxidantes, como las enzimas antioxidantes citosólicas o el α -tocoferol (vitamina E). Este último es considerado un excelente antioxidante ya que por su hidrofobicidad se encuentra en las membranas, incluyendo las de mitocondria, donde es particularmente un eficaz protector de la peroxidación de los lípidos de membrana. Es por ello, que el nivel de antioxidantes puede ser de vital importancia para prevenir, revertir o al menos, reducir los daños causados por el desarrollo del estrés oxidativo [Schnurr *et al.*, 1996].

Activación de enzimas oxidantes generadoras de EROs

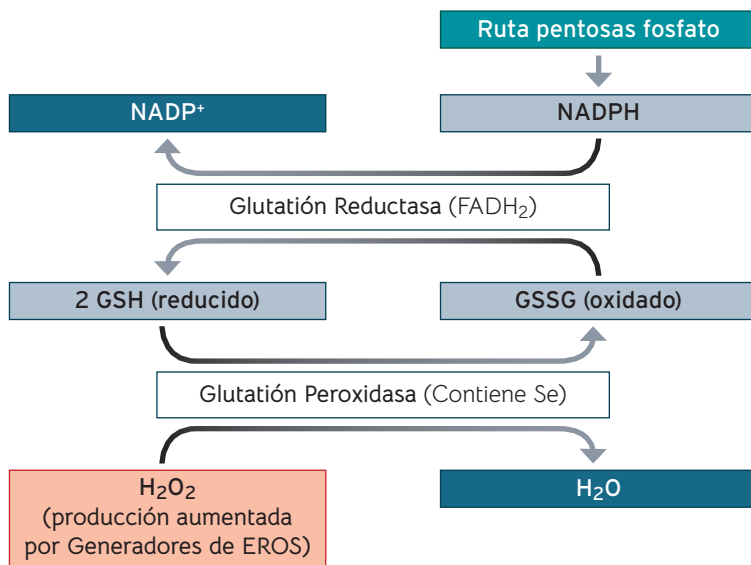
La DMT2, mediante la señalización que provoca la hiperglucemia en varios tejidos y a través de mecanismos tanto directos como indirectos, produce la estimulación de una serie de hasta 8 oxidasas diferentes que incrementan su actividad en condiciones de hiperglucemia. Algunas producen directamente EROs, y otras lo hacen por vía indirecta o por reacciones subsiguientes debido a la reactividad del producto directo de la enzima, lo que abunda en el incremento del estrés oxidativo. Dichas enzimas y la reacción que catalizan se encuentran recogidas en la **¡ TABLA 2 ¡**, y de ellas podemos decir las siguientes características, ubicación y consecuencias de su actividad.

NADPH oxidasa (NOX): Estas oxidasas pueden aparecer en casi todos los tejidos, existiendo hasta 7 isoformas con distinta distribución tisular. Las enzimas NOX catalizan la desaparición del NADPH por reacción directa con el oxígeno produciendo radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), y este tiene efectos pleiotrópicos perjudiciales. El NADPH es un cofactor de extrema importancia para el metabolismo celular y su deficiencia produce múltiples efectos patológicos. Es necesario indicar que el NADPH, además de ser totalmente necesario para mantener las necesidades anabólicas de la vida (síntesis de ácidos grasos, ácidos nucleicos,

TABLA 2 → **Enzimas oxidantes capaces de contribuir a la aparición de EROs en el organismo**

ENZIMA	REACCIÓN CATALIZADA	REFERENCIA
NADPH OXIDASA (NOX)	$NADPH + 2O_2 \rightarrow NADP^+ + 2O_2^{\cdot-}$	Fakhruddin <i>et al.</i> , 2017
CITOCROMO P450 (CYP)	$R-H + 2O_2 + H_2O \rightarrow R-OH + H_2O_2 + O_2^{\cdot-}$	Bansal <i>et al.</i> , 2010
XANTIN OXIDASA (XO)	Hipoxantina + $O_2 \rightarrow$ Xantina + H_2O_2 → ácido úrico	Feillet-Coudray <i>et al.</i> , 2016
LIPOOXIGENASAS (LOX, LPO)	Ácido graso insaturado + $2O_2$ → Hidroperóxido (R-OOH)	Niedowicz & Daleke, 2005
PROSTAGLANDINA G/H SINTASA (PGHS) = CICLOOXIGENASA (COX) + PEROXIDASA	Ácido Araquidónico + $2O_2 + AH_2 \rightarrow$ PGG ₂ + A → PGH ₂ + H_2O Ácido Araquidónico + $2O_2 + AH_2 \rightarrow$ PGH ₂ + H_2O + A	Hermeson <i>et al.</i> , 2004
MIELOPEROXIDASA (MPO)	$Cl^- + H_2O_2 \rightarrow ClO^- + H_2O$	Lazarevic-Pasti, <i>et al.</i> , 2015
OXIDO NÍTRICO SINTASA (NOS)	Arginina + $O_2 \rightarrow$ Citrulina + NO	Xia <i>et al.</i> , 2017
HEMOOXIGENASA (HOX)	Hemo + $3O_2 + 3$ NADPH-reductasa → Biliverdina + CO + $Fe^{2+} + H^+ + 3$ H_2O + $3NADP^+$ - reductasa	Yan <i>et al.</i> , 1994

FIGURA 6



El sistema antioxidante Glutación peroxidasa/Glutación reductasa que permite eliminar EROs (peróxido de hidrógeno) mediante oxidación de NADPH utilizando como molécula intermedia el tripéptido glutatión.

esteroides, etc.), también constituye una de las principales armas bioquímicas para destruir las EROs y mantener el equilibrio redox. En este sentido, el NADPH es el sustrato que necesita el sistema glutatión reductasa/glutación peroxidasa (dependiente de selenio) para la destrucción del peróxido de hidrógeno, tal como se muestra en la siguiente **FIGURA 6**.

La principal fuente de NADPH es la ruta de las pentosas fosfato, que suministra más del 60% del total necesario, aunque también existen otras enzimas citosólicas (isocitrato deshidrogenasa, malato deshidrogenasa descarboxilante, etc.) capaces de producir NADPH. La ruta de las pentosas fosfato es una alternativa a la glicólisis en el empleo de glucosa, que se regula por la actividad de la primera enzima de dicha ruta, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Dicha ruta es particularmente activa en los eritrocitos, donde el NADPH se consume en el mantenimiento del equilibrio redox por la aparición espontánea de EROs. Es de destacar, que el déficit congénito de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y, por tanto, de la capacidad de producción de NADPH, da lugar a la anemia hemolítica, que puede verse particularmente incrementada mediante el consumo de determinadas dicotiledóneas (i.e. habas, alubias, etc.), patología conocida vulgarmente como favismo. Dichas dicotiledóneas contienen algunos glicósidos (vicina y convicina) que producen

peroxidación de lípidos en la membrana de celulares, y más concretamente particularmente en los eritrocitos, y generándose un exceso de EROs, lo que requiere una mayor demanda de NADPH para neutralizar el incremento de peróxido de hidrógeno, y que puede degenerar lisis de los eritrocitos (anemia hemolítica).

Estos ejemplos indican la importancia de mantener NADPH en el citosol celular, y por tanto ilustran los efectos perjudiciales de que aparezcan los isoenzimas NOX y directamente oxiden NADPH. A este respecto, en casi todos los tejidos, la hiperglucemia es una señal de nivel alto de nutrientes, y por tanto se inactiva la AMPK, la principal quinasa que señala la pobreza energética, con efecto sobre NOX. Uno de los efectos más perjudiciales por este mecanismo ocurre en riñón, ya que la inactivación de AMPK renal estimula la isoforma NOX4, y el superóxido generado daña el glomérulo renal y son parcialmente responsables de la nefropatía diabética que se va desarrollando lentamente en las condiciones de hiperglucemia [Yaribeygi *et al.*, 2018].

Citocromo P450 (CYP): Esta familia de oxidasas es quizás las más numerosa, versátil y diversa de las existentes en el organismo, pues existen varias decenas de isoenzimas más o menos específicas que participan en centenares de reacciones del metabolismo secundario. Todas son hemoenzimas localizadas en membranas, tanto mitocondrial como microsomaes, peroxisomas, RE, etc., muy activas en el metabolismo secundario. Son necesarias para sintetizar gran cantidad de biomoléculas del metabolismo secundario (prostaglandinas, ácidos biliares, corticoides, vitamina D etc.) o para metabolizar xenobióticos (fármacos, drogas, etanol etc.). La reacción general suele consistir en una hidroxilación del sustrato, pero da lugar a superóxido como subproducto de la reacción principal. La hiperglucemia induce al menos 18 isoformas, aunque la más caracterizada es inducción de la isoenzima CYP2E1, mitocondrial, que se encuentra aumentada tanto en diabetes 1 como en tipo 2. Los radicales superóxido intramitocondriales dañan los complejos I y II, donde descargan electrones NADH y FADH₂, liberando a su vez otros radicales que crean estrés oxidativo y lisis mitocondrial. Los radicales superóxido citosólicos también producen reacciones secundarias propias del estrés oxidativo asociado a la hiperglucemia.

Xantín oxidasa (XO): Esta oxidasa cataliza dos reacciones consecutivas para la degradación de purinas y la formación de ácido úrico, por lo que su actividad se encuentra asociada a la hiperuricemia y la gota. Pero en el proceso catalítico se forma el H₂O₂ además del producto principal. Está demostrado que la diabetes induce la actividad XO, principalmente en el hígado, dando lugar a daño oxidativo puesto que el peróxido también da lugar a superóxido y peroxinitrito en los tejidos donde también se produce monóxido de nitrógeno (NO), como es el hepático y el endotelial, disparando la respuesta inflamatoria por citoquinas.

Lipooxigenasa (LPO o LOX): Esta familia de enzimas es heterogénea, incluso en la abreviatura empleada (LOX a veces se utiliza también para la lisil oxidasa, una enzima totalmente diferente). Suelen contener hierro y que catalizan la peroxidación de ácidos grasos, principalmente insaturados, como el linoleico y el araquidónico, y dan lugar a derivados hidroperóxidos, que son inestables y derivan en lipoxinas, leukotrienos y otras moléculas señalizadoras. En estas reacciones derivadas se producen radicales libres del tipo superóxido y peróxido. Existen hasta 13 isoformas de lipooxigenasas según el sustrato y la posición del ataque por el oxígeno para dar el derivado peróxido o su posterior epoxi. Aunque los estudios no están tan bien definidos como en casos anteriores, la hiperglucemia estimula estas reacciones, principalmente por los efectos derivados de la oxidación de la glucosa en exceso.

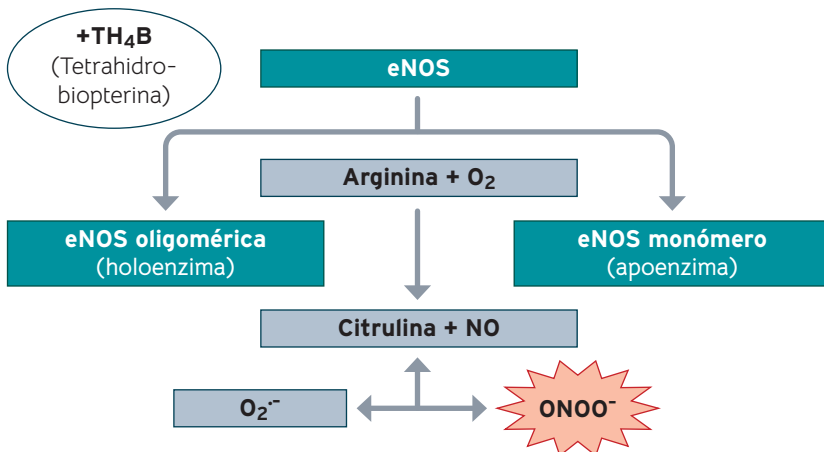
Prostaglandina G/H sintasa (PGHS), o ciclooxigenasa (COX): Las dos denominaciones se refieren a la misma enzima, aunque con un matiz que hace que la recomendable sea PGHS en lugar de la denominación más clásica, COX. Estas enzimas están implicadas en la ruta de formación de prostaciclina y prostaglandinas a partir de eicosanoides. La reacción pasa por intermedios endoperóxidos sobre el anillo de ciclopentano de las PG, así como hidroperóxidos en las cadenas laterales, de modo que esos peróxidos hacen inevitable la liberación de radicales libres como subproducto de reacción y el estrés oxidativo, de forma muy semejante a las lipooxigenasas. Estas enzimas son proteínas periféricas de membrana situadas de los microsomas y del retículo endoplásmico. En realidad, la enzima actúa como oxidasa y como peroxidasa, de manera que la reacción ocurre en 2 etapas. La primera etapa es la actividad ciclooxigenasa propiamente dicha (COX) que convierte araquidónico en PGG₂, y a continuación la actividad peroxidasa asociada transforma la PGG₂ a PGH₂. La reacción de la ciclooxigenasa se realiza en un canal hidrofóbico de la enzima, donde se forman el producto intermedio PGG₂, y la actividad peroxidasa asociada se debe al grupo hemo que contiene la enzima y está orientado hacia la superficie de la estructura proteica por donde debe liberarse el producto de reacción, PGH₂. A partir de PGH₂ se forman las otras prostaglandinas, como la PGE₂, una de las más ubicuas, con intervención de otras enzimas. Existen 2 isoenzimas PGHS, una constitutiva y otra inducible que aparece en respuestas agudas en infecciones o inflamaciones. Como es bien conocido, estas son las enzimas dianas de inhibición de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como la aspirina, ibuprofeno o paracetamol, así como una serie de antiinflamatorios de segunda generación de mayor especificidad de acción según su afinidad selectiva por la isoenzima PGHS1 o la PGH₂. Actualmente, se sigue desarrollando la búsqueda farmacológica de nuevos inhibidores selectivos de PGHS para evitar las complicaciones gastrointestinales, úlceras y efectos hematológicos de estos productos. En el contexto de este capítulo, la hiperglucemia va produciendo un efecto lento en el nivel de actividad

de la constitutiva, PGHS1, de manera que el nivel de señales inflamatorias es mayor incluso en estado basal.

Mieloperoxidasa (MPO): Esta enzima oxidativa propia de macrófagos, aunque se puede expresar menos en otros tipos celulares, es también de la familia de las hemoperoxidasas. Tiene importantes funciones antimicrobianas, que se expresa en macrófagos, monocitos y neutrófilos oxidando cloruro y pseudohaluros (como el cianato) para producir hipoclorito y otras especies oxidantes bactericidas. Las reacciones de oxidación con el hipoclorito producen otros radicales libres como subproducto para desnaturalizar y degradar proteínas del patógeno. En diabetes, su actividad se encuentra incrementada y puede ir liberando cierta cantidad de radicales libres que van dañando las células endoteliales propias aún en ausencia de patógenos. También va produciendo un daño paulatino de proteínas plasmáticas del transporte de lípidos, lipoproteínas como la LDL, de modo que esta puede utilizarse como marcador de la actividad MPO.

Óxido nítrico sintasa (NOS): La enzima NOS se expresa en endotelio vascular y forma NO, un gas vasodilatador que regula la tensión arterial, así como la agregación plaquetaria. La síntesis fisiológica se produce a partir de Arginina y Oxígeno, pero la reacción necesita la tetrahidrobiopterina (TH_4B) como cofactor **FIGURA 7**. Las hiperglucemias producen déficit de TH_4B , y en ausencia de TH_4B , la enzima NOS no actúa adecuadamente, ya que queda como actividad

FIGURA 7 →



La enzima óxido nítrico sintasa endotelial oligomérica produce óxido nítrico (NO). En déficit tetrahidrobiopterina (TH_4B) quedan monómeros que producen superóxido y da lugar al radical peroxinitrilo. Este último es más tóxico que el óxido nítrico o el superóxido.

NOS desacoplada, y en lugar de formar NO, una parte del oxígeno se libera como superóxido. De este modo, la mezcla formada por NO y O₂⁻ reacciona entre sí dando lugar a un radical libre aún más reactivo y perjudicial, como es el peroxinitrilo. Ese radical es el principal responsable de los daños renales de la diabetes que conducen a la nefropatía diabética, y se pueden paliar con tratamientos que aumenten la disponibilidad de TH₄B.

Hemooxigenasa (HOx): Esta última oxidasa liberadora de radicales libres es una hemooxigenasa que metaboliza el grupo hemo procedente de hemoglobina y el resto de hemoproteínas. En su acción catalítica, abre el grupo hemo por un puente de alfa-meteno entre los anillos pirrólicos y da lugar a biliverdina, que posteriormente se convierte en bilirrubina por la biliverdina reductasa. Bajo condiciones fisiológicas, la actividad de la hemo oxigenasa es máxima en el bazo, donde se concentran y destruyen los eritrocitos senescentes. En condiciones fisiológicas, la enzima tiene efectos citoprotectores ya que el grupo hemo libre induce a las células a apoptosis, pero por otra parte la liberación de iones Fe(II) da lugar a la aparición de radicales hidroxilos por la reacción de Fenton: H₂O₂ + Fe(II) → OH⁻ + •OH + Fe(III).

Como la hiperglucemia disminuye la vida media de los eritrocitos, puesto que la hemoglobina glicada pierde su estructura nativa y se degrada con mayor facilidad, liberando una mayor cantidad del grupo hemo, y por consiguiente se estimula esta actividad oxidasa y la consiguiente aparición de EROs.

Disminución del nivel de enzimas antioxidantes

La hiperglucemia, al tiempo que estimula las actividades de oxidasas descritas en el apartado anterior, también disminuye actividades enzimáticas antioxidantes por diversos mecanismos, lo que contribuye al desequilibrio redox y al aumento del estrés oxidativo que induce la diabetes. Al igual que en el apartado anterior, la **¡ TABLA 3 !** resume las actividades antioxidantes afectadas, y a continuación se realizan breves comentarios sobre cada una de ellas. Excepto la SOD, que actúa sobre

TABLA 3 → **Enzimas antioxidantes que colaboran en disminuir los niveles de EROs en el organismo**

ENZIMA	REACCIÓN CATALIZADA
Superóxido dismutasa (SOD)	2H ₂ O + O ₂ ⁻ → 2H ₂ O ₂
Catalasa (CAT)	2H ₂ O ₂ → 2H ₂ O + O ₂
Peroxidasas (XPO)	H ₂ O ₂ + AH ₂ (Red) → 2H ₂ O + A _(ox)
Glutación Peroxidasa (GPX)	H ₂ O ₂ + 2GSH → H ₂ O + GSSG + 2H ⁺
Peroxirredoxinas (PRX)	H ₂ O ₂ + Asc (GSH) → H ₂ O + DehidroAsc (GSOH)

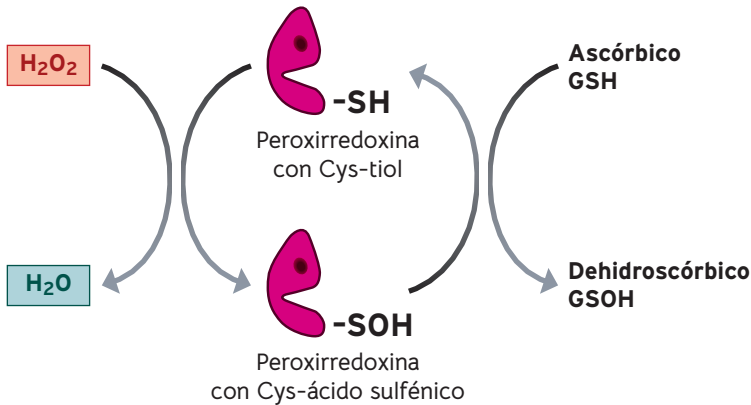
el superóxido, generando peróxido de hidrógeno, el resto son enzimas que eliminan dicho peróxido por distintos mecanismos y con distintas funciones. Algunas de ellas tienen isoenzimas en el interior mitocondrial, pero la mayoría son citosólicas.

Superóxido dismutasas (SODs): Estas enzimas son necesarias para eliminar el anión superóxido generado esencialmente de por la "pérdida" de electrones durante la CTEM. Existen isoenzimas en mitocondria que contienen manganeso (Mn-SOD) y en citosol, que contiene cobre y zinc (Cu/Zn-SOD) **¡ FIGURA 5 !**. Ambas producen peróxido de hidrógeno, por lo que su acción no extingue totalmente el estrés oxidativo, ya que el peróxido sigue siendo muy prooxidante y se puede intercambiar entre mitocondria, citosol y espacio extracelular. Para eliminar el peróxido de hidrógeno, y otros peróxidos, existen otras enzimas que lo utilizan o lo descomponen directamente.

Catalasas y peroxidasas: Las catalasas pueden completar el efecto sumidero de radicales que inicia la SOD, puesto que descomponen el peróxido de hidrógeno y liberan oxígeno. Son las enzimas más limpias y sencillas para eliminar los radicales, pero no emplean el peróxido de hidrógeno para oxidar otros productos en otras reacciones. Alternativamente, las peroxidasas utilizan el peróxido para oxidar un buen número de iones o moléculas, con efectos beneficiosos y diversos fines en distintos tejidos, de modo que se pueden ver desde los dos puntos de vista, enzimas antioxidantes u oxidantes. Dentro de las peroxidasas antioxidantes, la principal es la glutatión peroxidasa, que es la que permite junto con la glutatión reductasa el efecto antioxidante del glutatión y el recicle de esta molécula. Es una seleno-proteína que justifica y la necesidad de microcantidades de selenio y su efecto antioxidante. Entre las defensas antioxidantes endógenas, el sistema glutatión (GSH) es cuantitativamente el más importante. El GSH es un tripéptido compuesto por los aminoácidos ácido glutámico, cisteína y glicina, siendo el grupo tiol de la cisteína central en centro redox más crucial de este antioxidante.

Peroxirredoxinas (PRX). Estas son una familia de enzimas antioxidantes en células mamíferos que controlan los niveles de peróxido inducido por la acción de las citoquinas tras la inducción de estas, regulando la transducción de señales que inducen estas moléculas y el grado de inflamación que producen [Rhee et al., 2005]. Existen tres clases de peroxirredoxinas con distintos estados de actividad y grado de oligómero, las 1-Cys-Prxs y las 2-Cys-Prxs típicas y atípicas **¡ FIGURA 8 !**. Estas enzimas comparten el mismo mecanismo catalítico, en el que el grupo tiol de una cisteína (Cys peroxidásica) en el sitio activo es oxidada a ácido sulfénico por el sustrato, el peróxido de hidrógeno [Clairbone et al., 1999]. El reciclaje del ácido sulfénico de nuevo a un tiol es lo que diferencia a estas dos clases de enzimas, las enzimas 1-Cys son reducidas por el ácido ascórbico mientras que las 2-Cys peroxirredoxinas se reducen por el glutatión [Monteiro et al., 2007].

FIGURA 8



Reacciones catalizadas por los dos tipos de peroxirredoxinas para eliminar el peróxido de hidrógeno citosólico.

CONSECUENCIAS DE LA HIPERGLUCEMIA EN REACCIONES Y PRODUCTOS QUE FAVORECEN EL ESTRÉS OXIDATIVO

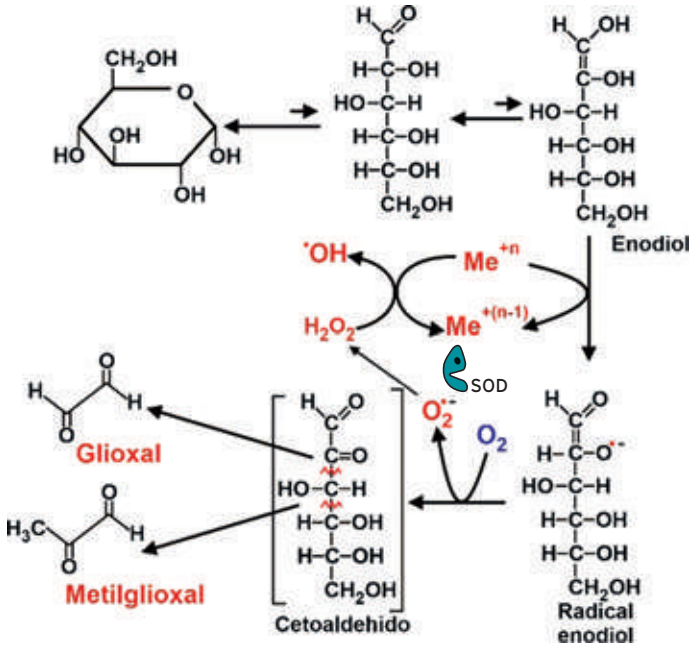
Oxidación espontánea de la glucosa

El desequilibrio redox que crea la hiperglucemia como consecuencia del aumento de enzimas prooxidantes y la disminución de las enzimas antioxidantes es una de las causas del estrés oxidativo. No obstante, también es necesario considerar que las propias condiciones de hiperglucemia inducen en transformaciones químicas en la propia molécula de glucosa, que también dan lugar a la aparición de EROs y de señales proinflamatorias.

La glucosa es una aldohexosa que en presencia de cantidades catalíticas de iones metálicos como el Fe(III) o el Cu(II), presentes en el plasma, es susceptible de sufrir reacciones de oxidación sucesivas que pueden dar lugar al fraccionamiento de la molécula generándose cetoaldehídos de cadena corta (glicoxal y metilglicoxal), los cuales generan estrés oxidativo por formación de diversas especies, superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo. Estas reacciones son poco significativas en niveles de glucemia normales, pero aumentan cuanto mayor es la concentración de glucosa, es decir en condiciones de hiperglucemia permanente, y puede llegar a ser una de las razones más directas que correlacionan la diabetes con el estrés oxidativo y los efectos a largo plazo de la enfermedad.

La **FIGURA 9** muestra el mecanismo de oxidación que produce cetoaldehídos como el metilglicoxal. La glucosa es una aldosa que puede tautomerizarse a la forma en-diol, es decir un doble enlace C=C y los dos carbonos con grupos hidroxilo. La forma eno-diol es la que reacciona con trazas de cationes metálicos

FIGURA 9 →



Mecanismo de auto-oxidación espontánea de la glucosa y formación de cetoadaldehídos por escisión de la cadena de hexosa. La reacción es catalizada por la presencia de EROs y trazas de iones metálicos con propiedades redox, como Fe y Cu.

redox, como Fe(III) o Cu(II) para dar lugar a un radical que una vez formado reacciona rápidamente con el oxígeno produciendo estructuras cetoadaldehído. Los cetoadaldehídos de glucosa se fragmentan con facilidad dando lugar a cetoadaldehídos de 2 o 3 carbonos (glicoxal o en mayor cantidad metilglicoxal) que dan lugar a reacciones de Maillard al adicionarse a otras moléculas y dar lugar a una cantidad considerable de productos de glicación variados, cuyos efectos perjudiciales para la salud están ampliamente descritos.

Glicación de proteínas por glucosa y sus derivados cetoadaldehídos

La unión directa de glucosa y fructosa a los grupos amino libres de la hemoglobina para dar lugar a la glicosilación de la hemoglobina, reacción utilizada en bioquímica clínica (grado de hemoglobina glicada para ser correcto, aunque también se llama hemoglobina glicosilada, HbA1c), que se utiliza para medir el índice de hiperglucemia media en tiempos largos, de aproximadamente 3 meses, y el seguimiento de la diabetes, principalmente tipo II.

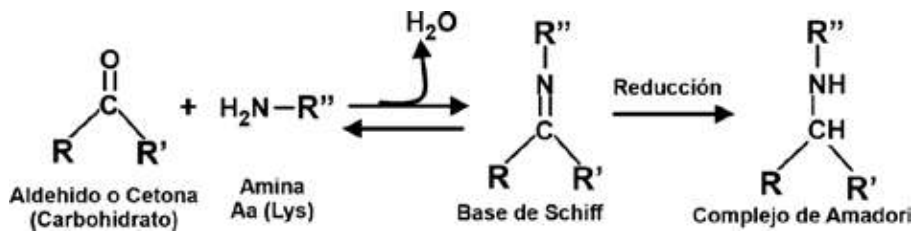
Se denomina glicación a la adición no enzimática de carbohidratos en grupos amino de otras biomoléculas (generalmente proteínas, pero también algunos lípidos o bases de los ácidos nucleicos), formando glicoconjugados que afectan la función de la biomolécula nativa. Se llama glicación para diferenciarla de la glicosilación, sea N u O-glicosilación, que en sentido estricto es proceso regulado enzimáticamente para formar glicoproteínas o glicolípidos fisiológicos con función biológica. En el caso anterior, la extensión de la hemoglobina glicada es proporcional a la concentración media de glucosa en la sangre y por tanto indica el nivel de hiperglucemia. Pero la glicación tiene lugar en mayor extensión y sobre más proteínas y biomoléculas además de la hemoglobina.

La reacción se produce por reacción espontánea de los grupos cetónicos de los monosacáridos o derivados con grupos aminos libres, dando lugar a una Base de Schiff que posteriormente reajusta los enlaces dobles y da lugar a los llamados conjugados Amadori **FIGURA 10**. Estas reacciones se producen con multitud de proteínas, ya que casi todas tienen residuos de lisina con grupos amino en las cadenas laterales.

Los conjugados Amadori pueden sufrir reacciones posteriores con otras moléculas provistas de grupos cetónicos procedentes de la oxidación de glucosa, sobre todo los cetoaldehdos como glioxal o metilglioxal que son más reactivos que los aldehdos o cetonas con un solo grupo carbonilo [Cepas et al., 2020]. Las reacciones (semejantes a las de Maillard) producen AGEs (productos finales de la glicación). En eritrocitos, los AGEs inducen NOX y HOx (NADPH oxidasa y hemoxygenasa), enzimas que liberan radicales libres y dañan tanto el eritrocito como proteínas de las células endoteliales (integrinas, colágeno, elastina), creando estrés oxidativo en el sistema vascular.

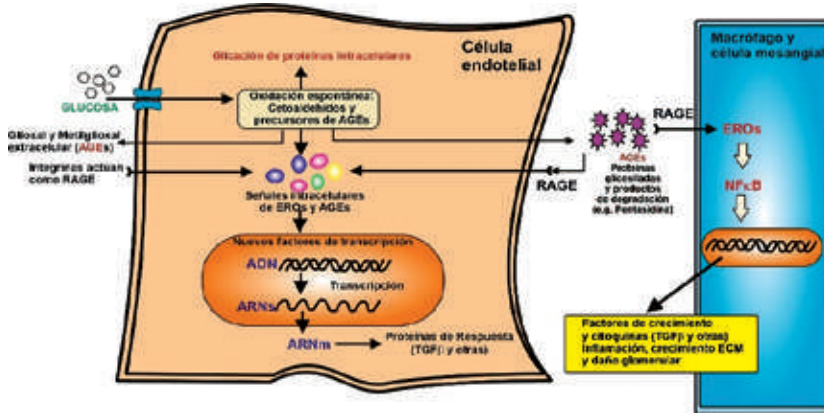
Además, la unión de AGEs presentes en el plasma a sus receptores celulares (RAGEs) activa señales intracelulares, EROs y factores de transcripción como el NFκB, que liberan citoquinas y dan lugar a inflamación [Wautier et al., 2001].

FIGURA 10 →



Reacción de los grupos cetónicos con los grupos amina libre produce una base de Schiff, que por reducción puede dar lugar a un conjugado de Amadori.

FIGURA 11



Procesos relacionados con la hiperglucemia y la generación de productos AGE en células endoteliales y mesangiales que aumentan el estrés oxidativo y la inflamación tisular.

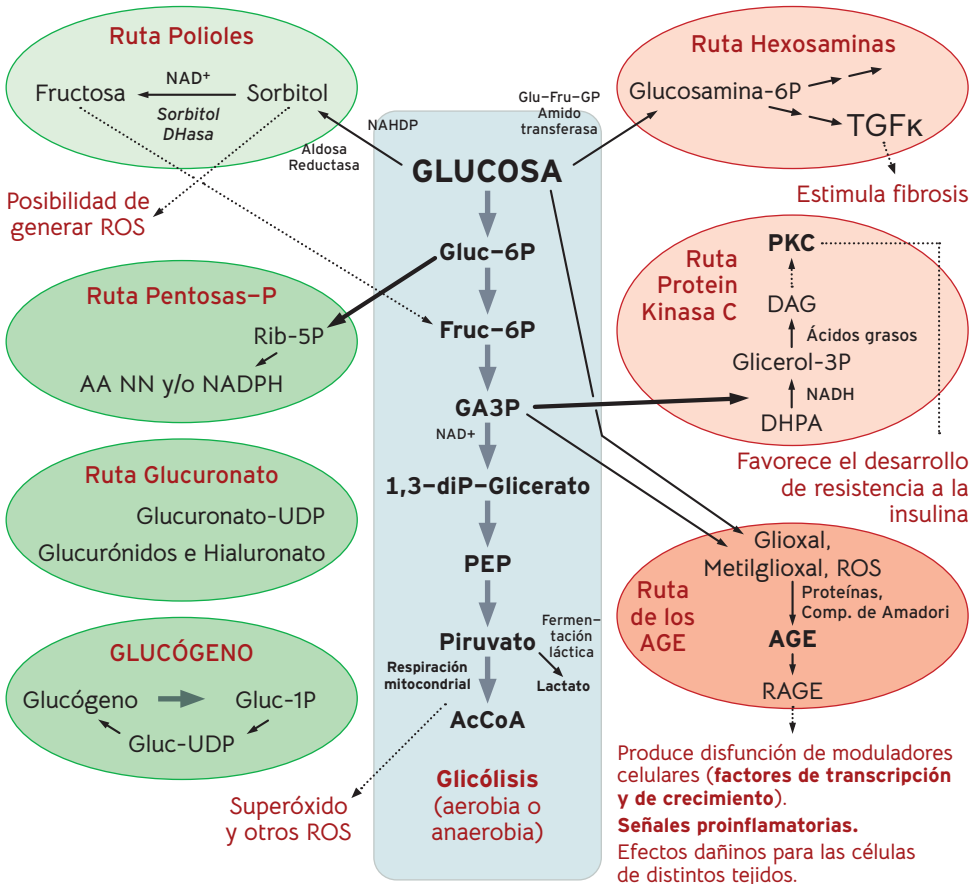
Los receptores RAGEs son numerosos en macrófagos y células mesangiales del músculo liso de los corpúsculos de glomérulos renales (FIGURA 11), pero también existen en otras líneas celulares. Las alteraciones afectan a la superficie y el reconocimiento celular, la estructura y carga eléctrica de las biomoléculas glicadas y la formación de entrecruzamientos mediante enlaces químicos entre biomoléculas glicadas.

Ruta de Polioles

Esta ruta también se activa en diabetes y aumenta el estrés oxidativo celular (FIGURA 12, parte superior izquierda). La presencia de alta concentración de glucosa en plasma hace que una pequeña parte de esta derive por acción de la aldosa reductasa a la ruta del sorbitol, que disminuye la relación NADPH/NADP⁺. El sorbitol puede volver reoxidarse por acción de la enzima sorbitol deshidrogenasa pasando a fructosa, con reducción de NAD⁺ a NADH. La bajada de NADPH y subida de NADH tiene consecuencias. La menor disponibilidad de NADPH disminuye la disponibilidad de GSH reducido porque impide el reciclado de GSSG oxidado mediante la glutatión reductasa (ver FIGURA 8).

Tanto el sorbitol como la fructosa también tienen efectos colaterales, el sorbitol sube la presión osmótica y la fructosa produce un incremento de los AGEs y de los radicales libres. Además, la desregulación de la función mitocondrial provocada por la hiperglucemia y la liberación de radicales son factores que estimulan la ruta de los polioles.

FIGURA 12



Esquema de los efectos e interrelación entre la glicólisis, la formación de AGEs y las rutas de los polioles, de la hexosamina y de acción sobre fosfolipasas, diacilglicéridos (DAG) y PKC. Las más perjudiciales se muestran en color rojizo, y las participan en el metabolismo normal de la glucosa, para obtener energía, pentosas etc, en verde.

Ruta de la hexosamina

Otra ruta alternativa a la glicólisis es la de la hexosamina [FIGURA 12], que como las anteriores adquiere más importancia en casos de hiperglucemia prolongada. En esta vía una parte de la fructosa-6-P se desvía a glucosamina y posteriormente a N-acetil-2-glucosamina NAcGlcNH₂, que despierta varias señales celulares y algunos factores de transcripción con efectos sobre el nivel de estrés oxidativo celular. Además, produce toxicidad para las células pancreáticas beta productoras de insulina y un incremento de la resistencia a la insulina en células periféricas. Ambos efectos tienden a agravar la hiperglucemia, puesto que se dificulta la síntesis de insulina y la respuesta a ésta.

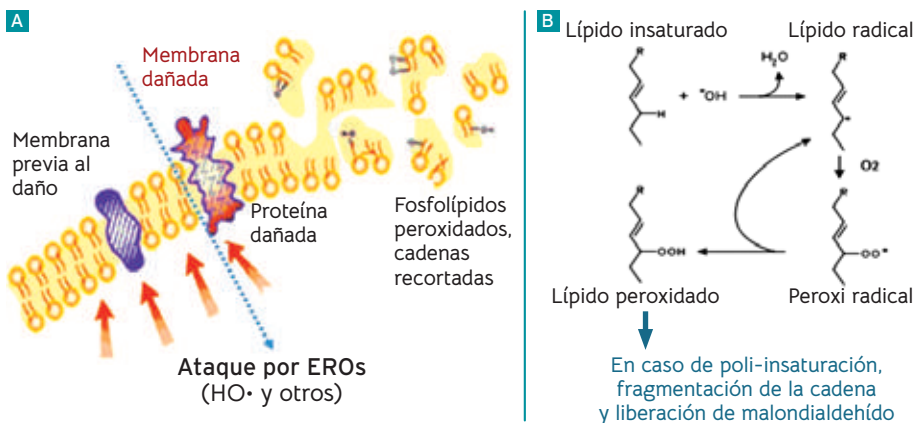
Activación de fosfolipasas, DAG y PKC

Además, la hiperglucemia activa varios tipos de PKC mediante la activación de fosfolipasas C y la mayor disponibilidad de glicerol-3-fosfato para los diacilglicéridos de membrana. También coopera la inhibición de la GA3P deshidrogenasa que produce el estrés oxidativo. La activación de PKC produce fosforilación y cambios en la actividad de las NOX2 y NOX5 que estimulan la aparición de EROs. Para más retroactivación, esos EROs actúan sobre una PKC particular que se regula por el balance pro-oxidantes/antioxidantes. La parte N-terminal tiene Cys y Zn. Esta región es susceptible de ser diana de los pro-oxidantes que la activan. Sin embargo, el C-terminal tiene otras Cys que cuando se reducen por antioxidantes la inactivan.

Peroxidación de lípidos

Finalmente, la hiperglucemia produce una peroxidación de lípidos de las membranas celulares por el aumento de EROs que derivan de la autooxidación de glucosa, el aumento de la actividad de oxidasas discutidas anteriormente (ver **¡ TABLA 2 ¡**) o más específicamente de las lipooxigenasas. Las EROs producidas pueden atacar a los fosfolípidos y dañar la membrana plasmática y otras **¡ FIGURA 13a ¡**, como la mitocondrial, lo que puede conducir a la liberación de citocromo c y una destrucción irreparable del metabolismo mitocondrial en otro ejemplo de interconexión entre los mecanismos arriba descritos. Al mismo tiempo, las reacciones producen una gran cantidad de subproductos que alimentan la producción de nuevos

FIGURA 13 →



A Peroxidación de lípidos y daño de la membrana.

B La acción de los EROs ocurre principalmente sobre las cadenas de acilo insaturadas y produce el malondialdehído, un marcador de peroxidación lipídica.

radicales libres, sean oxigenados o no. La peroxidación es más importante sobre las cadenas insaturadas por la mayor reactividad de los electrones en orbitales de los dobles enlaces para reaccionar con radicales **! FIGURA 13b !**. La cadena de cadenas acilo poliinsaturadas posee los dobles enlaces cada 3 posiciones, de modo que se fragmentan en trozos de 3 carbonos, dando como producto el malondialdehído, utilizado como marcador de la peroxidación lipídica.

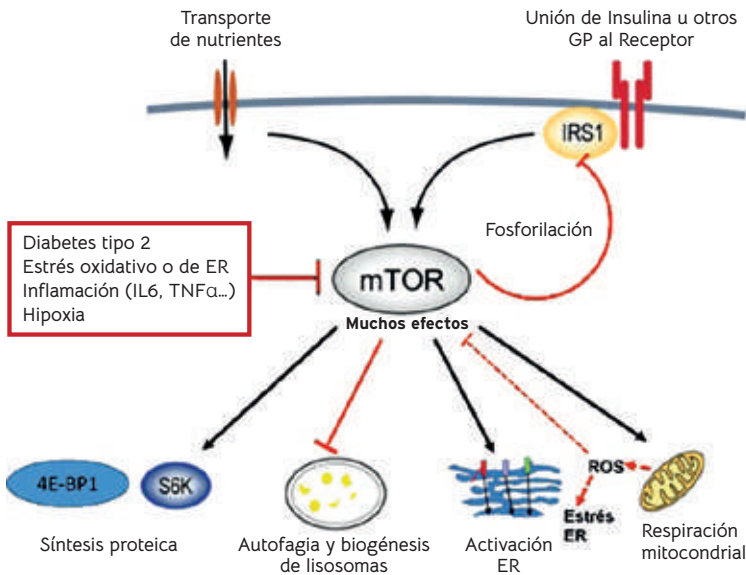
MECANISMOS BIOQUÍMICOS EN EL DESARROLLO DE LA RESISTENCIA A INSULINA. PAPEL DE mTOR.

Los mecanismos desencadenantes de la deficiencia de insulina o de la resistencia a esta hormona pueden ser muy variados, y pueden ocurrir por causas tanto intrínsecas, como extrínsecas, con implicación de un gran número de factores. Un factor fuertemente implicado por sus efectos pleiotrópicos, aunque muy complicado de modular, es la proteína receptora mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*). El mTOR es una proteína miembro de la familia de las proteínas quinasas relacionadas con las fosfatidilinositol 3-quinosas (PI3K), que también actúa regulando el crecimiento celular, la proliferación celular, la motilidad celular, la supervivencia celular y la autofagia. En relación a la glucemia, mTOR también funciona como una proteína quinasa de tirosinas, que promueve la activación de los receptores de insulina y los receptores del factor de crecimiento 1 similares a la insulina. Centrando el estudio en el papel de mTOR en la hiperglucemia, deben tenerse en cuenta interacciones celulares bastante complejas entre sí, como son: I) Señales que regulan la actividad mTOR intracelular; II) Procesos intracelulares que son regulados por la mTOR; III) Estrés oxidativo; y IV) Obesidad e inflamación. En resumen, la activación de mTOR tiene multitud de efectos en todos los tipos celulares, que se esquematizan en la **! FIGURA 14 !**. Por otra parte, es necesario destacar que el estrés oxidativo, la hipoxia y la escasez de energía celular, así como la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL6, TNF α , etc.), afectan negativamente al sistema mTOR.

Todo esto se puede simplificar en la existencia de un balance que integra de dos efectos antagónicos:

1. La proteína mTOR es una quinasa máster que en principio aumenta la producción y secreción de insulina, y coopera al mantenimiento de niveles de glucemia normal. Esta acción queda demostrada por la hiperglucemia que provoca el uso de inhibidores de mTOR, como son los fármacos derivados de rapamicina (sirolimus, everolimus, tensesirolimus, etc.) utilizados en tratamientos de varios tipos de cáncer [Wang *et al.*, 2016].
2. La acumulación de EROs aumenta el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria, que son capaces de inhibir a mTOR y activar a expresión de los genes

FIGURA 14



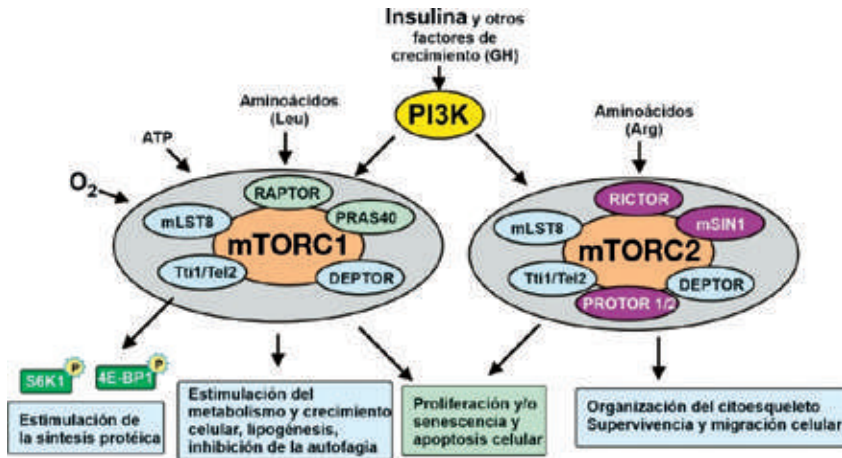
Principales efectos que se desencadenan tras la activación de mTOR por la entrada de nutrientes a la célula. Destaca una estimulación de la síntesis proteica t en general del metabolismo anabólico, una disminución de la autofagia y un aumento de la respiración mitocondrial que puede afectar el estrés oxidativo y la aparición de EROS.

de autofagia, lo que en último extremo supone la apoptosis que conduce a la muerte de las células beta, así como al desarrollo de la resistencia a la insulina propia de la DMT2.

El efecto final sobre el nivel de glucemia depende del proceso que prevalezca. Los suplementos de alimentación que contienen suero lácteo, o son enriquecidos con Leu y otros componentes nutricionales que minimizan el estrés oxidativo celular en cantidades equilibradas y moderadas, estimulan el mTOR y por tanto contribuyen a paliar una posible hiperglucemia debida a varias causas. En el mismo sentido, la DMT2 también está fuertemente relacionada con la obesidad porque los adipocitos del tejido adiposo tienden a responder mal a la insulina y desarrollan fácilmente resistencia a esta hormona [Ost et al., 2010].

Las vías de transducción que producen la activación de la proteína mTOR son especialmente complejas. Para que mTOR sea realmente activa, además de la activación por el sistema PI3K/Akt, debe interactuar con un buen número de otras proteínas intracelulares y hacerlo en un microambiente intracelular determinado. mTOR activa en realidad son dos complejos celulares multiproteicos, mTORC1 y mTORC2. **FIGURA 15**.

FIGURA 15



Principales componentes de los complejos mTORC1 y mTORC2

Adaptación de Verge & Cariou, 2015.

Los dos complejos tienen efectos comunes y otros específicos de cada uno. La diferencia fundamental entre mTORC1 y mTORC2 se encuentra en la presencia de la proteína RAPTOR (*Regulatory Associated Protein of mTOR*) en el primer caso, mientras que la proteína RICTOR (*Rapamycin-Insensitive Companion of mammalian Target Of Rapamycin*), es un acompañante de mTOR que lo hace insensible a rapamicina y que se encuentra en mTORC2. Existen otras diferencias en composición y lugar de activación, por ejemplo la agrupación de todos los componentes de mTORC1 ha de ocurrir en la superficie de los lisosomas porque alguno de esos componentes se localiza en la membrana lisosomal. El mTORC1 es específico para activar síntesis proteica, crecimiento y metabolismo celular y para e inhibir la autofagia, mientras mTORC2 tiene efectos específicos en la organización del citoesqueleto o en la supervivencia y migración de las células. En cualquier caso, ambos complejos activan proliferación celular, pero en determinadas condiciones pueden causar senescencia celular y apoptosis como mecanismo de defensa ante una proliferación excesiva.

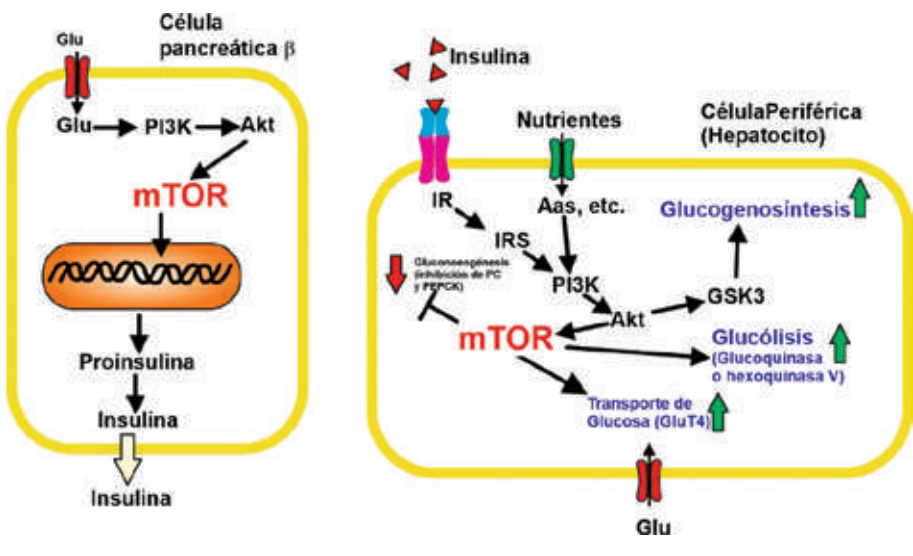
Tanto mTORC1 como mTORC2, se activan por varios estímulos relacionados generalmente con presencia de factores de crecimiento y riqueza de nutrientes (glucosa, ciertos aminoácidos e insulina). El aminoácido más eficaz para activar la proteína mTORC1 es la leucina, mientras que el más activo para mTORC2 parece ser la arginina. Además, la mTORC1 se puede también activar por otros estímulos que no afectan a mTORC2, como la alta disponibilidad de energía u oxígeno, mientras que inhibido por el estrés.

El complejo mTOR más relacionado con la hiperglucemia y el desarrollo de la diabetes es el mTORC1, tanto desde el punto de vista de acción en células beta del páncreas que producen la insulina como de las células periféricas que responden a ella **FIGURA 16**.

En el primer caso afecta el metabolismo celular está dirigido a la síntesis y secreción de insulina, donde la DMT2 se genera por una deficiencia de la producción de insulina, generalmente por pérdida paulatina, de su síntesis y secreción mientras. En el segundo caso, el complejo mTOR afecta a la regulación de la captación y metabolismo de la glucosa inducido por la insulina, donde es más frecuente por el desarrollo de una resistencia a la hormona.

La leucina, glucosa o insulina activan mTORC1, pero la correlación con el efecto final no es sencilla y está actualmente en debate. Algunos datos epidemiológicos sugieren que la dieta "occidental" enriquecida con Leu (aminoácido muy abundante en la carne) produce hiperglucemia, y esto puede ser debido a una sobreestimulación de mTORC1 [Melnik, 2012]. En efecto, el mTORC1 en principio puede estimular la proliferación de células β y ello aumenta la secreción de insulina temporalmente, pero su sobreestimulación crónica puede desembocar en la apoptosis de células β replicativas, promoviendo así el desarrollo de DMT2 [Alejandro *et al.*, 2017]. Por tanto, las dietas hipercalóricas incluso con cantidades

FIGURA 16



Papel de la activación de mTOR (principalmente complejo C1) en la síntesis de insulina en una célula pancreática beta y en una célula periférica con receptores de insulina consumidora de glucosa

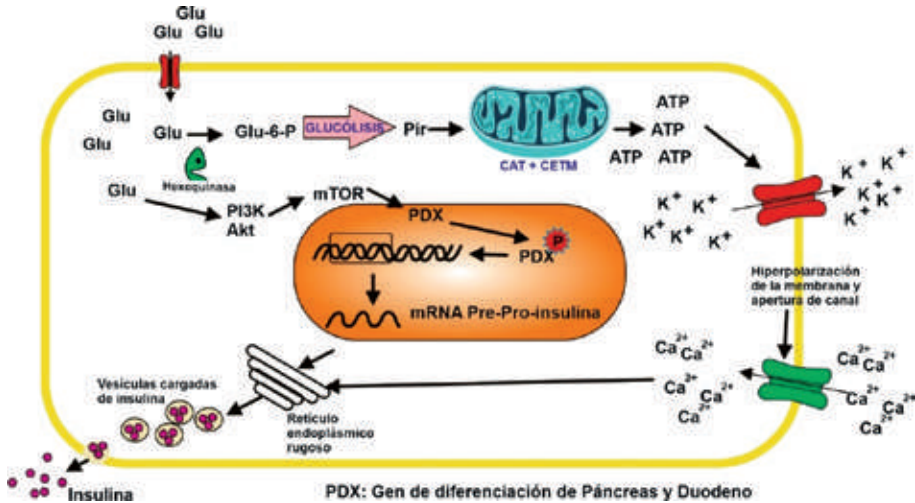
controladas de glucosa pueden ejercer un efecto hiperglucémico entre otros factores porque el mTOR conduce al bloqueo de la autofagia y la senescencia temprana y apoptosis de células β .

Esta interpretación de los efectos de Leucina en la sobre activación de mTOR [Melnik, 2012] deben tomarse con precaución, ya que están basados en una dieta occidental de perfil muy alemán, con ingestas de carne muy altas (>100 kg/año), significativamente mayor que en la dieta mediterránea. Por otra parte, la Leu tiene otros efectos beneficiosos además de activar mTORC1 que juegan a favor del control de la glucemia. Por ejemplo, es conocido que la Leu disminuye la expresión de los receptores 2-adrenérgicos, que median una bajada de secreción de insulina por las células beta, por lo que la Leu ayuda a la secreción de insulina y tiene características insulínótropicas [Yang *et al.*, JBC, 2012; Li *et al.*, 2011].

La acción de la insulina para disminuir el nivel de glucemia en una célula periférica ya ha sido detallada en una sección anterior. Para cerrar el ciclo, es necesario conocer el mecanismo de la glucosa para inducir la liberación de insulina en células pancreáticas beta. La glucosa entra en esas células por el transportador GluT2 con un flujo que depende del gradiente, y por tanto su concentración intracelular aumenta como consecuencia del aumento de la glucemia. Tras ese aumento, el efecto se produce por una doble vía:

- A.** Por una parte, la hexoquinasa fosforila glucosa a glucosa-6-P, sigue la ruta glicolítica hasta piruvato, que entra en la mitocondria y forma AcCoA. El ciclo de Krebs, CTEM y la fosforilación oxidativa aumenta el nivel de ATP. El ATP produce el bombeo de iones K^+ al exterior celular, y la membrana celular se despolariza, lo que a su vez produce la apertura de los canales de Ca^{+2} , y este catión permite la emigración y fusión de las vesículas de insulina con la membrana celular y la liberación de la hormona a la sangre.
- B.** Por otra parte, en paralelo, la glucosa es un nutriente que activa la cascada de la PI3K/Akt y por tanto la activación de mTOR, concretamente el complejo mTORC1. Ese complejo activa el factor de transcripción PDX1 de las células beta. El PDX1 (*pancreatic and duodenal homeobox 1*), es un gen que codifica un factor de transcripción de igual nombre (o también factor 1 promotor de insulina), absolutamente esencial en la diferenciación celular para el desarrollo del páncreas, especialmente la maduración de células β . El PDX1 fosforilado por mTORC1 sufre una translocación al núcleo celular y activa la expresión del gen de la insulina. A partir de ahí, el ARN mensajero sale al citosol y traduce en los polirribosomas del retículo endoplásmico rugoso dando lugar a pre-proinsulina, que es madurada en el propio retículo y almacenada en hexámeros agregados sobre un Zn^{+2} y preparada para su liberación de las vesículas al exterior celular **FIGURA 17**.

FIGURA 17



Mecanismos de estimulación de síntesis y secreción de insulina en célula pancreática beta por aumento de la glucemia. PDX1 es necesario para el mantenimiento y supervivencia de células β . En las fases finales de formación del páncreas se producen diferentes células endocrinas, como las células β productoras de insulina y las células α productoras de glucagón. La expresión de Pdx1 inhibe la conversión de células β en células α , por lo que la reducción del nivel de expresión de este factor hace que se produzca mayor cantidad de glucagón y menos de insulina.

En resumen, los efectos de mTOR sobre la producción y acción de la insulina y el control de la glucemia son múltiples, complejos y parcialmente conocidos. Se producen tanto en células beta o en células periféricas, y puede conducir a resultados opuestos. En unas condiciones nutricionales y fisiológicas equilibradas, mTOR contribuye al mantenimiento de la glucemia. En situaciones de inhibición de mTOR por rapamicina y similares, o de sobreestimulación de mTOR, también se puede inducir hiperglucemia. No se puede concluir que exista una correlación directa entre mTOR e hiperglucemia en todas las situaciones metabólicas, debiendo valorarse el equilibrio en las distintas situaciones. Deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- El mTOR, más específicamente el mTORC1, actúan como integradores de las señales nutricionales y hormonales que regulan la población de células β de los islotes pancreáticos y su actividad productora y secretora de insulina.
- La activación de mTOR es necesaria para la síntesis de insulina, y la administración de inhibidores de mTOR (rapamicina y relacionados) provocan hiperglucemia.

- Sin embargo, la sobre activación crónica de mTOR puede influir negativamente sobre la viabilidad de dichas células β al inhibir totalmente la autofagia, que es un procesos citoprotector intermitente. En situaciones de alto estrés oxidativo se puede necesitar la autofagia para eliminación de AGE y productos citotóxicos. Su bloqueo compromete la supervivencia de las células beta.
- Además de la acción en células pancreáticas beta, la sobreactivación de mTOR en células periféricas puede conducir a desarrollar resistencia a la insulina. Ello es debido a que mTOR estimula la fosforilación del IRS1, y eso desensibiliza la respuesta a la insulina por bloqueo de la vía de transducción **¡ FIGURA 3 !**.
- En general, una activación moderada de la actividad de mTORC1 contribuye positivamente a la función de las células β y la disminución de la hiperglucemia.

Mientras la actividad mTOR participa positivamente tanto en la síntesis y liberación de insulina en células beta como en la utilización de glucosa y otros nutrientes en células de tejidos periféricos, la sobreactivación crónica de mTORC1 puede acabar siendo negativa tanto para la masa de células β , como para la respuesta a de las células periféricas a la insulina, lo que favorece la progresión de la diabetes, sea tipo 1 o tipo 2.

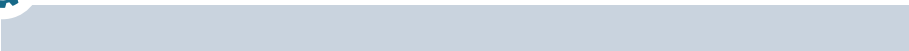
Agradecimientos. *Patricia González es estudiante del Programa de Doctorado de Integración y Modulación de Señales en Biomedicina. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alejandro EU, Bozadjieva N, Blandino-Rosano M, Wasan MA, Elghazi L, Vadrevu S, Bernal-Mizrachi E. Overexpression of kinase-dead mTOR impairs glucose homeostasis by regulating insulin secretion and not β -cell mass. *Diabetes*. 2017;66(8):2150-2162.
- Bandinelli A. The Isolated System of Quantifiable Experiences in the 1783 "Mémoire sur la chaleur" of Lavoisier and Laplace. *Ambix*. 2007;54:274-284.
- Bansal S, Liu C-P, Sepuri NBV, Anandatheerthavarada HK, Selvaraj V, Hoek J, Avadhani NG. Mitochondria-targeted cytochrome P450 2E1 induces oxidative damage and augments alcohol-mediated oxidative stress. *J Biol Chem*. 2010;285(32):24609-24619.
- Batchuluun B, Inoguchi T, Sonoda N, Sasaki S, Inoue T, Fujimura Y, Takayanagi R. Metformin and liraglutide ameliorate high glucose-induced oxidative stress via inhibition of PKC-NAD(P)H oxidase pathway in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2014;232(1):156-164.
- Cepas V, Collino M, Mayo JC, Sainz RM. Redox Signaling and Advanced Glycation End-products (AGEs) in Diet-Related Diseases. *Antioxidants*. 2020;9:142.
- Chen Y-F, Wu S-N, Gao J-M, Liao Z-Y, Tseng Y-T, Fülöp F, Chang F-R, Lo Y-C. The antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective properties of the synthetic chalcone derivative AN07. *Molecules*. 2020; 25(12): 2907.
- Chow CK, Ibrahim W, Wei Z, Chan AC. Vitamin E regulates mitochondrial hydrogen peroxide generation. *Free Radic Biol Med*. 1999;27:580-587.
- Chung SS, Ho EC, Lam KS, Chung SK. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(suppl 3):S233-S236.
- Claiborne A, Yeh J, Mallett T, Luba J, Crane E, Charrier V, Parsonage D. Protein-sulfenic acids: diverse roles for an unlikely player in enzyme catalysis and redox regulation. *Biochemistry*. 1999;38(47):15407-15416.
- Dong K, Ni H, Wu M, Tang Z, Halim M, Shi, D. ROS-mediated glucose metabolic reprogram induces insulin resistance in type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Comm*. 2016;476:204-211.
- Fakhruddin S, Alanazi W, Jackson KE. Diabetes-induced reactive oxygen species: Mechanism of their generation and role in renal injury. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1-30.
- Feillet-Coudray C, Fouret G, Aoun M, Carillon J, Sutra T, Laurent C, Coudray C. Xanthine oxidase is variably involved in nutritional and physiopathologic oxidative stress situations. *Endocrinology & Diabetes Res*. 2016; 2013.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Shimomura, I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2017;114(12):1752-1761.
- Gahalain N, Chaudhary J, Kumar A, Sharma S, Jain A. Lipid peroxidation: An overview. *International J Pharm Sci Res*. 2011;2(11):2757.
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*. 2010; 107(9):1058-1070.
- Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products. *Circulation*. 2006;114(6):597-605.
- Helmersson J, Vessby B, Larsson A, Basu S. Association of type 2 diabetes with cyclooxygenase-mediated inflammation and oxidative stress in an elderly population. *Circulation*. 2004;109(14):1729-1734.

- Horal M, Zhang Z, Stanton R, Virkamäki A, Loeken MR. Activation of the hexosamine pathway causes oxidative stress and abnormal embryo gene expression: Involvement in diabetic teratogenesis. *Birth Defects Research Part A: Clin Mol Teratol.* 2004;70(8):519-527.
- Hunt JV, Dean RT, Wolff SP. Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. *Biochem J.* 1988;256(1):205-212.
- Kaneto H, Xu G, Song K-H, Suzuma K, Bonner-Weir S, Sharma A, Weir GC. Activation of the hexosamine pathway leads to deterioration of pancreatic β -cell function through the induction of oxidative stress. *J Biol Chem.* 2001;276(33):31099-31104.
- Lazarevic-Pasti T, Leskovic A, Vasic V. Myeloperoxidase inhibitors as potential drugs. *Current Drug Metabolism.* 2015;16(3):168-190.
- Li F, Yin Y, Tan B, Kong X, Wu G. Leucine nutrition in animals and humans: mTOR signaling and beyond. *Amino acids.* 2011;41(5):1185.
- Liu K, Paterson AJ, Chin E, Kudlow JE. Glucose stimulates protein modification by O-linked GlcNAc in pancreatic β cells: Linkage of O-linked GlcNAc to β cell death. *Proc Natl Acad Sci.* 2000;97(6):2820-2825.
- Liu Y, Fiskum G, Schubert D. Generation of reactive oxygen species by the mitochondrial electron transport chain. *J Neurochem.* 2002;80(5):780-787.
- Melnik BC. Leucine signaling in the pathogenesis of type 2 diabetes and obesity. *World J Diabetes.* 2012;3(3):38-53.
- Monteiro G, Horta BB, Pimenta DC, Augusto O, Netto LE. Reduction of 1-Cys peroxiredoxins by ascorbate changes the thiol-specific antioxidant paradigm, revealing another function of vitamin C. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104 (12):4886-4891.
- Murakami K, Takahito K, Ohtsuka Y, Fujiwara Y, Shimada M, Kawakami Y. Impairment of glutathione metabolism in erythrocytes from patients with diabetes mellitus. *Clin Exp Hypertension.* 1989;38(8):753-758.
- Niedowicz DM, Daleke DL. The role of oxidative stress in diabetic complications. *Cell Biochem. Bioph.* 2005;43(2):289-330.
- Öst A, Svensson K, Ruishalme I, Brännmark C, Franck N, Krook H, Strålfors P. Attenuated mTOR signaling and enhanced autophagy in adipocytes from obese patients with type 2 diabetes. *Mol Medicine.* 2019;16(7):235-246. .
- Rhee S, Chae H, Kim K. Peroxiredoxins: a historical overview and speculative preview of novel mechanisms and emerging concepts in cell signaling. *Free Radic Biol Med.* 2005;38(12):1543-1552.
- Sanchez-Margalef V. La leptina, adipoquinas obesidad y resistencia a insulina. Actualizaciones en Bioquímica Clínica (R. Goberna y J.M Guerrero, Eds). Servicio de Publicaciones. Univ. Sevilla). 2014, 103-119.
- Schnurr K, Hellwing M, Seidemann B, Jungblut P, Kuhn H, Rapaport SM, Schewe T. Oxygenation of biomembranes by mammalian lipoxygenases: the role of ubiquinone. *Free Radic Biol Med.* 1996;20:11-21.
- Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Molecular Cell.* 2012;48(2):158-167.
- Sindhu RK, Koo JR, Roberts CK, Vaziri ND. Dysregulation of hepatic superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in diabetes: Response to insulin and antioxidant therapies. *Clin Exp Hypertension.* 2004;26(1):43-53.
- Staniek K, Nohl H. Are mitochondria a permanent source of reactive oxygen species? *Biochim Biophys Acta.* 2000;1460:268-275.

- St-Pierre J, Buckingham J, Roebuck SJ, Brand MD. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain. *J Biol Chem.* 2002;277:44784-44790.
- Takahashi M. Glycation of proteins. In: Taniguchi N, Endo T, Hart GW, Seeberger PH, Wong C-H (Eds.). *Glycoscience: Biology and medicine.* Japan (Tokyo): Springer, 2015; 1339-1345.
- Verges B, Cariou B. mTOR inhibitors and diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2015;101-108.
- Wang J, Yang X, Zhang J. Bridges between mitochondrial oxidative stress, ER stress and mTOR signaling in pancreatic β cells. *Cellular Signalling.* 2016;28:1099-1104.
- Wautier JL, Wautier MP, Schmidt AM, Anderson GM, Hori O, Zoukourian C, Brett J. Advanced glycation end products (AGEs) on the surface of diabetic erythrocytes bind to the vessel wall via a specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: A link between surface-associated AGEs and diabetic complications. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91(16):7742-7746.
- Wautier MP, Chappay O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metabolism.* 2001;280(5):E685-E694.
- Wolff SP, Dean RT. Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochemical Journal.* 1987;245(1):243-250.
- Xia N, Förstermann U, Li H. Implication of eNOS uncoupling in cardiovascular disease. *Reactive Oxygen Species.* 2017;3(7):38-46.
- Xu S, Zhao Y, Jin C, Yu L, Ding F, Fu G, Zhu J. PKC/NADPH oxidase are involved in the protective effect of pioglitazone in high homocysteine-induced paracrine dysfunction in endothelial progenitor cells. *American J Transl Res.* 2017;9(3):1037-1048.
- Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, Stern D. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/ binding proteins. *J. Biol Chem.* 1994;269(13):9889-9897.
- Yang J, Dolinger M, Ritaccio G, Mazurkiewicz J, Conti D, Zhu X, Huang Y. Leucine Stimulates Insulin Secretion via Down-regulation of Surface Expression of Adrenergic α 2A Receptor through the mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) pathway. *J Biol Chem.* 2012;287(29):24795-24806.
- Yaribeygi H, Atkin SL, Sahebkar A. A review of the molecular mechanisms of hyperglycemia-induced free radical generation leading to oxidative stress. *J Cell Physiol.* 2019;234:1300-1312.
- Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8152-8161.
- Yaribeygi H, Farrokhi FR, Rezaee R, Sahebkar A. Oxidative stress induces renal failure: A review of possible molecular pathways. *J Cell Biochem.* 2018;119(4):2990-2998.





Situaciones clínicas
en pacientes
con hiperglucemia
y estrés metabólico:
fisiopatología y
abordaje terapéutico





HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS





Hiperglucemia en el accidente cerebrovascular agudo y en el traumatismo craneoencefálico

Carlos Manuel Alzás Teomiro

Soraya León Idougourram

Alfonso Jesús Calañas-Continente

RESUMEN

Los accidentes cerebrovasculares agudos y los traumatismos craneoencefálicos son dos entidades muy prevalentes que afectan a diferentes grupos de edad y con un coste socio sanitario muy elevado. Sus consecuencias clínicas, sociales y económicas, a corto y largo plazo, posicionan a estas patologías como unas de las más relevantes en el ámbito médico actual. Aunque cuentan con mecanismos fisiopatológicos y lesivos distintos, ambas enfermedades pueden variar su pronóstico según diferentes factores metabólicos y el abordaje que se realiza sobre ellos. Tanto la hiperglucemia de estrés que se desencadena como la hipoglucemia, pueden empeorar la evolución del cuadro clínico, complicar el manejo de la enfermedad y favorecer la aparición de complicaciones secundarias. La hiperglucemia, tanto de estrés en pacientes no diabéticos como en pacientes diabéticos conocidos, se ha relacionado con el pronóstico de las enfermedades cerebrovasculares agudas y con los traumatismos craneoencefálicos. La incidencia de la diabetes *mellitus* en la población anciana y en personas metabólicamente enfermas hace que en gran parte de los pacientes que sufren enfermedada-



des neurológicas agudas, isquémicas o traumáticas, el control glucémico sea importante en prevención primaria, secundaria y durante el transcurso de la enfermedad aguda. Las terapias con múltiples dosis de insulina, las perfusiones intravenosas y la nutrición artificial, principalmente con fórmulas enterales específicas para pacientes con hiperglucemia, han ayudado a optimizar el tratamiento y el umbral glucémico y, como consecuencia, a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave | Hiperglucemia de estrés, síndrome coronario agudo, cirugía cardíaca, nutrición enteral, nutrición parenteral.



ÍNDICE



HIPERGLUCEMIA EN EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR AGUDO

- Consideraciones generales
- Epidemiología
- Fisiopatología
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Manejo: Prevención y tratamiento

HIPERGLUCEMIA EN EL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

- Consideraciones generales
- Epidemiología
- Fisiopatología
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Manejo: Prevención y tratamiento

HIPERGLUCEMIA EN EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR AGUDO

Consideraciones generales

El ictus o accidente cerebrovascular agudo pertenece al grupo de las enfermedades vasculares. En torno al 85% de los ictus son isquémicos y el 15% restante son hemorrágicos (hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea). La gran mayoría de los accidentes cerebrovasculares isquémicos son causados por una disminución del suministro de sangre arterial que transporta glucosa y oxígeno al tejido cerebral a consecuencia de una trombosis, embolia o hipoperfusión periférica.

En el tratamiento del ictus agudo es fundamental mantener una situación hemodinámica propicia para minimizar los efectos de la isquemia y evitar que aumenten las áreas privadas de una adecuada oxigenación. Uno de los parámetros que se controlarán en la unidad de ictus es la glucemia. Concretamente, la hiperglucemia es frecuente en pacientes con ictus, con una prevalencia clínica del 20 al 50%, afectando en las primeras 8 horas al 100% de los pacientes diabéticos y hasta al 50% de los no diabéticos. Se trata de un factor de riesgo independiente asociado a peor pronóstico, especialmente en no diabéticos. En los pacientes hospitalizados, no solo la hiperglucemia, sino también la hipoglucemia y la variabilidad de la glucosa se asocian con resultados clínicos adversos, incluidos el aumento de la estancia en unidades de cuidados intensivos y en plantas de hospitalización, así como una mayor mortalidad, independientemente de la edad, la gravedad o el tipo de ictus. Además, la hiperglucemia podría contrarrestar el beneficio de terapias de recanalización como la trombólisis intravenosa o la trombectomía mecánica, independientemente del subtipo de accidente cerebrovascular o la gravedad y en los pacientes con y sin diabetes. Por lo tanto, el cuidado en el manejo de la glucemia en pacientes hospitalizados tiene beneficios directos e inmediatos¹.

Epidemiología

Su prevalencia es del 2 al 5% y su incidencia de 500 por cada 100.000 habitantes. Constituye la primera causa de discapacidad y es la primera causa de muerte en la mujer y la segunda en la población mundial. El riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular a lo largo de la vida para hombres y mujeres adultos (a partir de los 25 años) es de aproximadamente el 25%. La tasa general de mortalidad relacionada con los accidentes cerebrovasculares está disminuyendo, pero el número absoluto de personas con accidentes cerebrovasculares, los supervivientes de accidentes cerebrovasculares, las muertes relacionadas con accidentes

cerebrovasculares y la carga global de discapacidad relacionada con accidentes cerebrovasculares son altas y están aumentando²⁻³.

Fisiopatología

Aunque un porcentaje importante de los pacientes son ya diabéticos previamente diagnosticados, en el resto se desencadena una hiperglucemia de estrés. El cerebro humano no dispone como otros órganos de depósitos energéticos. Por ello las células del sistema nervioso central precisan un flujo sanguíneo continuo que aporte el oxígeno y la glucosa necesarios para mantener su actividad metabólica. En los ictus con grandes áreas de penumbra (zonas de tejido cerebral viable, pero en situación de isquemia), la hiperglucemia incrementa el metabolismo anaerobio. La hiperglucemia en el ictus puede desarrollarse por múltiples vías fisiopatológicas⁴: **1)** reacción inespecífica al estrés agudo y a la agresión tisular con las consiguientes alteraciones metabólicas, hormonales y autonómicas relacionadas; **2)** aumento de la liberación de las principales hormonas contrarreguladoras debido a la disfunción hipotálamo-hipofisaria provocada por el ictus; **3)** irritación de centros reguladores de glucemia en el hipotálamo y protuberancia por la sangre presente en el líquido cefalorraquídeo o la isquemia local y **4)** la activación de la respuesta inflamatoria. Todas ellas, a su vez son mediadoras de resistencia a la insulina. Esto, unido a la sueroterapia con dextrosa, la inmovilización y el uso de fármacos hiperglucemiantes contribuyen a esta hiperglucemia. La hiperglucemia de estrés en pacientes con ictus isquémico aumenta el riesgo de recurrencia y mortalidad total, así como el de déficits neurológicos graves a los 6 y 12 meses de su diagnóstico⁵⁻⁶. Algunos de los mecanismos por los que esta hiperglucemia agrava el pronóstico de los pacientes con ictus son:

- Aumento de la incidencia de infecciones a consecuencia de la disfunción de los neutrófilos, disminución de la actividad bactericida intracelular y de la opsonización.
- Aumento del grado del edema cerebral alrededor del foco isquémico secundario al daño endotelial, a la reducción de la reactividad vascular, reducción de la producción de óxido nítrico, la alteración de la barrera hematoencefálica y el aumento de la acidosis láctica por la activación del metabolismo anaerobio.
- Disfunción mitocondrial y producción de radicales libres condicionadas por la acidosis láctica que aceleran la muerte celular.
- Aumento de la proteólisis que incrementa el riesgo de complicaciones cardíacas, hemodinámicas y de insuficiencia renal aguda.
- Además, la hipoglucemia incrementa la respuesta inflamatoria sistémica, induce neuroglucopenia, inhibiendo la respuesta glucocorticoidea al estrés y

disminuyendo la respuesta autónoma simpática, además de causar vasodilatación cerebral por mecanismos aún desconocidos.

- Las fluctuaciones agudas de la glucosa pueden agravar el estrés oxidativo que a su vez es un factor de riesgo independiente de mortalidad.
- La hiperglucemia se asocia a peor pronóstico en los pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico intravenoso alterando el funcionamiento de esta terapéutica.

En definitiva, al abordar el manejo glucémico de un paciente con ictus, la hiperglucemia, hipoglucemia y la variabilidad glucémica son factores importantes que hay que considerar.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas en los ictus se caracterizan por el inicio repentino o al menos muy agudo de síntomas y signos neurológicos focales que dejan déficits neurológicos que pueden ser permanentes. También pueden ir acompañados de signos y síntomas secundarios al aumento de la presión intracraneal. La progresión y el curso de estos síntomas dependerá del subtipo de accidente cardiovascular, la gravedad de este, de las comorbilidades del paciente y del manejo de las distintas complicaciones, entre ellas, la hiperglucemia asociada.

Diagnóstico⁷

Se debe medir la hemoglobina glicosilada a todos los pacientes ingresados en el hospital con diabetes o hiperglucemia (glucosa >140 mg/dl) si no se determinó en los 3 meses anteriores, ya que el tratamiento hospitalario y la planificación del alta son más efectivos si se basan en la glucemia previa al ingreso. Esta determinación nos permitirá discernir entre pacientes diabéticos/prediabéticos y aquellos con hiperglucemia de estrés.

Manejo: prevención y tratamiento⁸⁻⁹

Indicaciones de la terapia con insulina

- Durante el ingreso la insulina debe administrarse siguiendo protocolos validados que permitan el ajuste de la dosis de insulina dependiendo de las fluctuaciones de la glucemia.
- En general, es aconsejable iniciar la terapia con insulina para el tratamiento de hiperglucemia persistente a partir de un umbral ≥ 180 mg/dl. Así lo recomiendan las directrices de la *European Stroke Organisation*, *American Heart Association*, *American Stroke Association* y la *American Diabetes Association*. No obstante, niveles de glucosa en sangre superiores a 140 mg/dl deben propiciar

la toma de medidas conservadoras, como modificaciones dietéticas o de fármacos que causan hiperglucemia.

- El inicio temprano del tratamiento hipoglucemiante puede ser beneficioso, pero aún no se ha confirmado. La ventana de las 24 horas posteriores al ictus (frente a antes de las 12 horas) debe considerarse como la opción óptima, aunque no existe evidencia suficiente.
- La administración de soluciones que contienen glucosa para la suplementación rutinaria de líquidos está contraindicada.

Objetivos glucémicos

- Una vez iniciado el tratamiento insulínico, se recomienda un objetivo de glucosa de 140 a 180 mg/dl para la mayoría de los pacientes críticamente enfermos y no críticamente enfermos.
- Objetivos más estrictos, como de 110 a 140 mg/dl, pueden ser adecuados en pacientes seleccionados si se puede lograr sin hipoglucemia significativa. Uno de los principales estudios de los que procede esta evidencia fue el ensayo multicéntrico NICE-SUGAR (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation*)¹⁰. En este ensayo, los pacientes críticamente enfermos aleatorizados a un control glucémico intensivo (de 80 a 110 mg/dl) no obtuvieron ninguna ventaja significativa comparados con el grupo con objetivos glucémicos más moderados (de 140 a 180 mg/dl). Además, el grupo con objetivos de control más estrictos experimentó un incremento leve, pero significativo, de la mortalidad (27,5% frente a 25%) y de 10 a 15 veces mayores tasas de hipoglucemia. Aunque no tan bien respaldado por datos de ensayos controlados aleatorizados, estas recomendaciones se han extendido a pacientes hospitalizados sin enfermedad crítica.
- Concentraciones de glucosa entre 180 y 250 mg/dl pueden ser aceptables en pacientes con comorbilidades graves donde la monitorización frecuente no sea posible e incluso objetivos >250 mg/dl en pacientes con esperanza de vida disminuida.

Régimen óptimo de insulina

- En pacientes no críticamente enfermos, se recomienda un régimen de insulina subcutánea basal o insulina basal más bolos de insulina rápida de corrección cada 4 o 6 horas si no mantienen ingesta oral o si el paciente está recibiendo nutrición enteral o parenteral. Aquellos pacientes que reciben nutrición artificial y que recibían insulina basal, pueden continuar con su dosis basal habitual. En pacientes con nutrición parenteral la dosis de insulina para cubrir el componente nutricional puede calcularse como 1 unidad de insulina humana regular por cada 10 g de carbohidratos aportados en la fórmula parenteral.

- En pacientes no críticamente enfermos pero que mantienen la ingesta oral, se recomienda un régimen de insulina basal con componente de insulina rápida prandial y de corrección antes de las comidas.
- El régimen de escala móvil de insulina no se recomienda en pacientes hospitalizados al ser un método reactivo y conservador que puede producir mayores excursiones glucémicas.
- En pacientes críticos se recomienda la infusión de insulina intravenosa en base a protocolos validados que permitan ajustes predefinidos de las tasas de infusión, teniendo en cuenta las fluctuaciones de la glucosa y la dosis de insulina. El uso de estos protocolos permite un mayor control de la glucosa, menor error en el tratamiento y evitar la hipoglucemia. Los resultados del estudio SHINE (*Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort*)¹¹, que exploró la seguridad y eficacia del protocolo de insulina intravenosa, no respaldan un control intensivo de la glucosa en pacientes con ictus. Inicialmente los controles de glucemia capilar se deben realizar cada 2 horas hasta que la concentración de glucosa se estabilice que pasarán a realizarse cada 4 horas.

Monitorización de la glucosa

- En pacientes con ingesta oral se recomiendan controles glucémicos antes de cada comida.
- En pacientes con nutrición enteral/parenteral o solo con sueroterapia los controles de glucemia capilar se aconsejan cada 4 o 6 horas.
- Aunque la monitorización continua de glucosa tiene ventajas sobre la glucemia capilar para detectar y reducir el riesgo de hipoglucemias y además informa de la variabilidad glucémica, no ha sido aprobada por la FDA para su uso en pacientes hospitalizados. Sin embargo, a aquellos pacientes que utilizan dispositivos de monitorización para la diabetes se les debe permitir usarlos en el entorno hospitalario cuando la supervisión adecuada sea posible.

Recomendaciones al alta

- Una visita de seguimiento ambulatoria con el médico de atención primaria o especialista en Endocrinología y Nutrición en el plazo de 1 mes después del alta se recomienda en todos los pacientes con hiperglucemia en el hospital. Si el control de la glucemia al alta no es óptimo es preferible una visita en 1 o 2 semanas.
- En pacientes diabéticos con ictus o accidente isquémicos transitorio, el objetivo del control glucémico debe individualizarse en función de eventos adversos, características y preferencias del paciente. Para la mayoría de pacientes menores de 65 años y sin comorbilidades que limiten la vida, el objetivo de control es una hemoglobina glicosilada $\leq 7\%$.

- En prevención secundaria, el tratamiento de los pacientes diabéticos debe incluir agentes hipoglucemiantes con beneficio cardiovascular comprobado para reducir nuevos eventos cardiovasculares adversos (agonistas del receptor de GLP1 y/o inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2).
- La prediabetes está presente en torno al 30% de los pacientes con ictus y se asocia a un mayor riesgo de recurrencia. En pacientes con prediabetes e ictus o accidente isquémico transitorio, particularmente aquellos con un IMC ≥ 35 kg/m², menores de 60 años o en mujeres con antecedente de diabetes gestacional, la metformina puede ser beneficiosa para prevenir la progresión a la diabetes.

HIPERGLUCEMIA EN EL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Consideraciones generales

El traumatismo craneoencefálico y el trauma cerebral severo suponen la primera causa de mortalidad en la población menor de 35 años en los países desarrollados, con una tasa de mortalidad de hasta 4 veces mayor al cáncer y las enfermedades cardiovasculares combinadas¹².

La morbimortalidad de esta entidad no viene únicamente definida por la lesión traumática aguda sobre el cráneo y el cerebro (daño primario), sino por los desencadenantes metabólicos que aparecen en las horas o días posteriores al evento (daño secundario), que empeoran el pronóstico y dificultan el manejo tras el daño inicial.

Las complicaciones metabólicas sistémicas más frecuentes son la hipoxia, la hiper/hipotensión y la hiper/hipoglucemia que suelen tener un impacto de naturaleza isquémica sobre el tejido cerebral. La detección precoz de estas complicaciones metabólicas secundarias al daño agudo tras un traumatismo craneoencefálico supone un reto en el manejo de esta entidad, ya que condiciona la evolución y el estado funcional y neurológico del paciente.

La hiperglucemia supone una de las alteraciones más frecuentes en los pacientes con traumatismo craneoencefálico y se correlaciona tanto con la gravedad del traumatismo craneoencefálico, como con la evolución clínica y el pronóstico¹³⁻¹⁴. Tanto la hiperglucemia, la hipoglucemia, el pico de hiperglucemia y la variabilidad glucémica aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con traumatismo craneoencefálico¹⁵.

Dada la importancia de este factor, la monitorización de las cifras de glucemia ha adquirido un papel capital en el manejo de esta patología para prevenir y reducir las complicaciones asociadas.

Numerosos estudios han demostrado la relación entre la hiperglucemia y el peor pronóstico en los pacientes con traumatismo craneoencefálico, aunque el mecanismo del daño y su aparición aún no se conocen del todo.

El diagnóstico y manejo de la hiperglucemia en estos pacientes supone un tema de controversia, al no existir consensos ni guías sobre su abordaje y encontrarse resultados variables en los estudios y revisiones realizadas.

Epidemiología

El traumatismo craneoencefálico supone un grave problema de salud pública por el impacto económico y social que ocasiona, debido a las altas tasas de mortalidad y discapacidad que presenta.

Se estima que unos 50 millones de personas a nivel mundial, sufren un traumatismo craneoencefálico o alguna secuela asociada, y se prevé que al menos la mitad de la población mundial sufrirá uno a lo largo de su vida¹².

La hiperglucemia es una de las complicaciones que se encuentra con más frecuencia en el paciente crítico y esto se hace extensible al paciente con traumatismo craneal, incluso sin la existencia de una diabetes o prediabetes previa. Existen numerosos artículos que demuestran la relación entre el desarrollo de hiperglucemia durante una enfermedad aguda, como el traumatismo craneoencefálico, con el aumento de la morbilidad, de la estancia en unidades de cuidados intensivos o de la necesidad de ventilación mecánica invasiva¹³⁻¹⁴.

La prevalencia de la hiperglucemia en el paciente con traumatismo craneoencefálico es difícil de estimar debido a la variabilidad en los criterios diagnósticos que existen al respecto entre distintos centros y países.

Según los estudios disponibles, se estima que de un 39 a un 70% de los pacientes ingresados en UCI tras un traumatismo craneoencefálico, tanto diabéticos como no diabéticos conocidos previos, presentan cifras de glucemia al ingreso de entre 110 y 200 mg/dl. De estos pacientes, entre un 38 y un 50% presentan cifras superiores a 150 mg/dl y del 12 al 23% suelen presentar cifras superiores a 200 mg/dl en el momento del ingreso.

Fisiopatología

La glucosa es la fuente principal de energía del cerebro humano. Entra a través de la barrera hematoencefálica al cerebro mediante los transportadores GLUT1 que facilitan este proceso.

Las neuronas y los astrocitos tienen una demanda superior de glucosa respecto al resto de células cerebrales y de células humanas, aunque la relación entre la captación y uso de glucosa por parte de estas células sigue suponiendo un tema

de debate, al no disponer de técnicas que cuantifiquen la actividad metabólica de células individuales en vivo.

Se ha demostrado que existe una correlación entre la gravedad del traumatismo craneoencefálico y los niveles de glucemia iniciales, así como entre estos niveles y mayor mortalidad, mostrando una estrecha relación entre los niveles de glucosa en sangre y los traumatismos craneoencefálicos¹³⁻¹⁴.

Existen numerosas teorías sobre el desarrollo de hiperglucemia tras un traumatismo craneoencefálico, que parecen tener un efecto sumatorio sobre la aparición de esta alteración metabólica¹³.

Hiperglucemia de estrés

Tras un traumatismo craneoencefálico, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y el sistema nervioso simpático se activan, provocando un aumento de la concentración en sangre de catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento, induciendo un estado de hipermetabolismo. La glucogenólisis, el aumento de la producción de glucosa asociados al efecto de las catecolaminas sobre las células beta pancreáticas con aumento de la producción de glucagón y disminución de la secreción de insulina, producen una elevación en las cifras de glucemia basal. Además, en los traumatismos craneoencefálicos se produce una resistencia a la insulina con hiperinsulinemia asociada, favorecida por la secreción de catecolaminas y su efecto inhibitorio sobre el transporte de glucosa.

Respuesta inflamatoria

El traumatismo craneoencefálico se acompaña de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémico, en el que se produce una liberación de citocinas como TNF- α , IL-6, y CD11d. Diversos estudios han demostrado que estos factores inflamatorios predisponen a la hiperglucemia y a la insulinoresistencia mediante la regulación de genes específicos de adipocitos y preadipocitos.

La respuesta inflamatoria supone además un aumento en los niveles de la hormona liberadora de corticotropina y estimulación de la liberación de la hormona adrenocorticotropa, contribuyendo a la mayor elevación de glucosa en sangre.

El óxido nítrico activado durante la respuesta inflamatoria participa en la liberación de corticosterona, un glucocorticoide liberado junto al cortisol, que produce hiperglucemia.

Antecedente de diabetes Mellitus

El hecho de que se produzca una mayor mortalidad en pacientes con diabetes respecto a aquellos sin ella y en los insulinodependientes respecto a los que no requieren insulinoterapia, indica que el déficit de insulina endógena y/o la

insulinorresistencia pueden suponer un factor predictor para una peor evolución en los pacientes.

Disfunción hipotálamo-hipofisaria

El eje hipotalámico-hipofisario supone una piedra angular en la respuesta al estrés y en la homeostasis de la glucosa. Tras un traumatismo craneoencefálico, existe una prevalencia elevada de disfunción del hipotálamo/hipófisis, que afecta directamente al metabolismo de la glucosa y puede actuar como una causa potencial de hiperglucemia. Las lesiones directas sobre el hipotálamo/hipófisis pueden ocasionar alteraciones en el sistema neuroendocrino con consecuencias sobre el balance de glucosa.

Factores iatrogénicos

Tratamientos con catecolaminas exógenas o corticoides, así como con glucosa o fórmulas nutricionales hipercalóricas pueden agravar la hiperglucemia existente o provocar su aparición.

La hiperglucemia tras el traumatismo craneoencefálico, persistente o transitoria, causa daño sobre el tejido cerebral y el sistema nervioso de múltiples maneras:

1. acumulación de ácido láctico y desequilibrio en la regulación del pH sanguíneo;
2. alteración de la estabilidad de la barrera hematoencefálica conduciendo a la aparición o empeoramiento del edema, necrosis e isquemia del tejido cerebral;
3. mantenimiento del estado proinflamatorio;
4. alteración del equilibrio hidroelectrolítico, con un aumento de calcio intracelular hasta niveles tóxicos;
5. acumulación de ácidos grasos libres y glutamato, que provocan toxicidad neuronal y astrocitaria¹³.

Manifestaciones clínicas

La clínica predominante del paciente con traumatismo craneoencefálico estará determinada por la gravedad de este y la afectación neurológica que presente el paciente tras el daño inicial.

La hiperglucemia supone un factor pronóstico que se correlaciona con la evolución clínica del paciente, con la mortalidad y con las complicaciones que desarrollará el paciente durante el ingreso.

A los efectos ya comentados de la hiperglucemia sobre el tejido cerebral se suman, además, numerosas complicaciones secundarias, locales o sistémicas, que pueden manifestarse si no se consigue un control adecuado de la glucemia. Alguna de las complicaciones que pueden presentarse tras la elevación persistente

de las cifras de glucemia en estos pacientes son: infecciones, edema e hipertensión intracraneal, aumento de la viscosidad de la sangre y alteraciones de pequeños vasos, resultando en isquemia e hipoxia cerebral. Esta hiperglucemia persistente tiene un peor pronóstico que la hiperglucemia aislada al ingreso o la transitoria.

Se ha demostrado que los pacientes con traumatismo craneoencefálico y diabetes previa presentan mayor mortalidad que aquellos sin DM al igual que los insulino dependientes en comparación con aquellos sin necesidad de insulino terapia. Además, tras el traumatismo craneoencefálico, los pacientes con DM o una DM previa no diagnosticada pueden experimentar un peor control glucémico, con necesidades de altas dosis de insulina, y una exacerbación de los síntomas propios de la enfermedad¹³⁻¹⁴.

Diagnóstico

La *American Diabetes Association*, en sus estándares anuales sobre control glucémico en el paciente hospitalizado, define la hiperglucemia como la presencia de niveles de glucemia >140 mg/dl, abogando primero por medidas conservadoras para el control glucémico (modificaciones dietéticas y cambios en la medicación que favorece la hiperglucemia) y recomendando el inicio de insulino terapia cuando hay una hiperglucemia persistente (>180 mg/dl) pese a estas medidas⁷.

Es difícil decidir cuándo y cómo tratar la hiperglucemia en los pacientes con traumatismo craneoencefálico debido a la falta de consenso y protocolos estandarizados sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico de la hiperglucemia en esta población.

Los estudios que se han llevado a cabo para demostrar la relación existente entre hiperglucemia y pronóstico de los pacientes con traumatismo craneoencefálico muestran una importante variabilidad a la hora de marcar el punto de corte de la glucemia. Existen estudios más conservadores que consideran cifras de 140 a 180 mg/dl como diagnósticas de hiperglucemia, como aconseja la *American Diabetes Association* en sus guías, mientras que, en otros estudios, dada la gravedad y el estrés que presenta el paciente, se recomiendan niveles más laxos para el diagnóstico e inicio de tratamiento, con valores de 180 a 220 mg/dl^{7,13-14}.

Es importante en estos pacientes tener en cuenta la presencia previa de diabetes. Si las cifras al ingreso se encuentran muy por encima de los valores referidos, se recomienda solicitar una hemoglobina glicosilada para verificar un posible diagnóstico de diabetes previo a la hospitalización.

Tras realizar el diagnóstico inicial de hiperglucemia y valorar la necesidad de tratamiento, es importante clasificarla en función de su respuesta y optimizar el tratamiento ya que, como se ha comentado previamente, la hiperglucemia

persistente se asocia con peor evolución clínica del traumatismo craneoencefálico que la aislada o transitoria¹³.

En el diagnóstico y seguimiento de la hiperglucemia en estos pacientes las técnicas como la microdiálisis cerebral, que evalúa marcadores como la glucosa, el lactato y piruvato en la detección de la isquemia cerebral, ayudarían también a la monitorización del metabolismo de la glucosa en las células cerebrales, y a su comportamiento ante la hiperglucemia¹³.

Manejo: prevención y tratamiento

El momento de cuándo y con qué iniciar el tratamiento de la hiperglucemia en los pacientes con traumatismo craneoencefálico también es controvertido debido a la inexistencia de guías o recomendaciones específicas.

Habitualmente, como recomienda la *American Diabetes Association*, unas cifras de glucemia ≥ 180 mg/dl establecen indicación para el tratamiento con insulina en pacientes hospitalizados, aunque como hemos comentado previamente, esto varía según los estudios y los centros que se consulten⁷.

Otro punto importante que genera controversia son los objetivos de control glucémicos tras el inicio del tratamiento.

*Van den Berghe et al.*¹⁶ demostraron que un rango objetivo de glucemia de 80 a 110 mg/dl empleando un tratamiento intensivo de insulina intravenosa reducía la mortalidad un 40% respecto a esquemas no intensivos de tratamiento con rangos más permisivos (de 180 a 215 mg/dl), en pacientes críticos tras cirugías recientes.

Sin embargo, un ensayo multicéntrico y amplio, el NICE-SUGAR¹⁰, demostró que los pacientes críticos con un control glucémico más estricto (de 80 a 110 mg/dl) no obtuvieron beneficio comparado con aquellos con un objetivo de control moderado (de 140 a 180 mg/dl) y, además, presentaron una tasa de mortalidad ligeramente mayor (27,5% frente a 25%), junto con una amplia tasa de hipoglucemia.

Estos resultados han sido apoyados por numerosos metaanálisis, que sugieren que un control glucémico estricto aumenta la mortalidad y causa mayores eventos hipoglucémicos respecto a un control moderado¹³⁻¹⁴. La *American Diabetes Association* recomienda un control glucémico entre 140 y 180 mg/dl durante el tratamiento insulínico, pudiendo acotar el rango de 110 a 140 mg/dl en pacientes seleccionados⁷.

Metaanálisis recientes concluyen que un control glucémico más estricto (objetivo de 80 a 120 mg/dl) en pacientes con traumatismo craneoencefálico mejora la recuperación neurológica, disminuye la incidencia de infecciones, y la estancia en

la UCI, pero sin demostrar un beneficio claro sobre la mortalidad y aumentando dramáticamente el riesgo de hipoglucemia¹⁷.

El tratamiento de la hiperglucemia en los pacientes con traumatismo craneoencefálico se basa principalmente en dos pilares fundamentales:

Tratamiento insulínico

La insulina favorece la utilización de la glucosa y reduce el daño de la hiperglucemia a las células cerebrales. El aporte de insulina exógena y una monitorización dinámica de las cifras de glucosa en sangre son pautas efectivas en el control glucémico de estos pacientes^{10,13-14}. El tratamiento con insulina puede proteger al sistema nervioso central disminuyendo la presión intracraneal y sus efectos beneficiosos pueden atribuirse a sus propiedades metabólicas y antiinflamatorias. Datos experimentales demuestran que la insulina puede aumentar la captación de glucosa en astrocitos e intervenir en la regulación cortical cerebral de la glucosa¹⁷.

La forma de administración de la insulina varía según los estudios consultados y la gravedad de los pacientes. Al haber una gran tasa de estos pacientes que ingresan o requieren traslado a unidades de cuidados intensivos, una de las pautas más usadas de tratamiento es mediante la perfusión intravenosa de insulina, ajustando las unidades administradas en función de los controles horarios de glucemia.

Si el estado del paciente o las cifras de glucosa lo permiten, se pueden utilizar también pautas de insulinización subcutánea basal, basal-plus o basal-bolo, en función del control glucémico y el aporte nutricional oral/enteral/parenteral que pueda recibir el paciente.

Debido a la mayor tasa de hipoglucemias con la insulina, se han propuesto otras terapias hipoglucemiantes complementarias, como fármacos agonistas del receptor de GLP-1, necesitándose más estudios para su recomendación.

Soporte nutricional

Los pacientes con traumatismo craneoencefálico, dado su estado neurológico y el daño traumático craneal, suelen requerir de un aporte nutricional artificial. Al igual que en otras patologías, se ha demostrado que el soporte nutricional precoz mejora la insulinoresistencia, la función gastrointestinal y el pronóstico de los pacientes, siendo la vía de administración enteral la de elección sobre la parenteral, siempre que esta sea posible¹³.

El acceso más utilizado para el aporte enteral suele realizarse mediante sonda nasogástrica. Si el estado clínico del paciente mejora, pero no es posible iniciar la deglución de forma segura, puede realizarse una gastrostomía percutánea

endoscópica para el soporte enteral, ponderando el tiempo de evolución y el tiempo que se prevea prolongar la situación.

Dado el estado catabólico e hiperglucémico de estos pacientes, se recomienda moderar el aporte de glucosa tanto en las fórmulas de nutrición enteral como en las soluciones de la nutrición parenteral.

Otros tratamientos

Fármacos como la naloxona, el manitol o la hipotermia moderada (de 33 a 35° C) parecen ayudar en el control de la hiperglucemia en estos pacientes¹³.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gilo Arrojo F, Herrera Muñoz A, Anciones Rodríguez B. Recommendations for an adequate glycemic control during hospitalization after a stroke episode. *Av Diabetol*. 2010;26:408-13.
2. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439.
3. Dandan Zheng and Xianjing Zhao. Intensive versus standard glucose control in patients with ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Neurosurg*. 2020;136:e478-95.
4. Radermecker RP, Scheen AJ. Management of blood glucose in patients with stroke. *Diabetes Metab*. 2010;36 Suppl 3:S94-9.
5. Zhu B, Pan Y, Jing J, Meng X, Zhao X, Liu L, Wang Y, Wang Y, Wang Z. Stress Hyperglycemia and Outcome of Non-diabetic Patients After Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2019;10:1003.
6. Li J, Quan K, Wang Y, Zhao X, Li Z, Pan Y, Li H, Liu L, Wang Y. Effect of Stress Hyperglycemia on Neurological Deficit and Mortality in the Acute Ischemic Stroke People With and Without Diabetes. *Front Neurol*. 2020;11:576895.
7. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S211-S220.
8. Fuentes B, Ntaios G, Putaala J, Thomas B, Turc G, Díez-Tejedor E; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on glycaemia management in acute stroke. *Eur Stroke J*. 2018;3(1):5-21.
9. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;23(1):CD005346.
10. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
11. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, Hall CE, Barrett KM, Barsan W, et al; Neurological Emergencies Treatment Trials Network and the SHINE Trial Investigators. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(4):326-35.

12. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2018;1-18.
13. Shi J, Dong B, Mao Y, Guan W, Cao J, Zhu R, et al. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. *Oncotarget*. 2016;7(43):71052-61.
14. Hermanides J, Plummer MP, Finnis M, Deane AM, Coles JP, Menon DK. Glycaemic control targets after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):11.
15. Pappacena S, Bailey M, Cabrini L, Landoni G, Udy A, Pilcher DV, et al. Early dysglycemia and mortality in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(8):830-9.
16. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
17. Zhu C, Chen J, Pan J, Qiu Z, Xu T. Therapeutic effect of intensive glycemic control therapy in patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11671.



Hiperglucemia en pacientes con síndrome coronario agudo y cirugía cardíaca

Clara Serrano Moreno

Marta Motilla de la Cámara

RESUMEN

La hiperglucemia de estrés, producida tanto en pacientes diabéticos como en pacientes sin diabetes, supone un factor de mal pronóstico en situaciones de daño miocárdico agudo, como el síndrome coronario agudo (SCA) o la cirugía cardíaca. Las peculiaridades metabólicas del miocardio en situación basal, y su respuesta a la isquemia, hacen que la hiperglucemia sea especialmente mal tolerada en el tejido miocárdico. El efecto deletéreo de la hiperglucemia sobre la microvasculatura, y el aumento de las demandas de oxígeno en situación de isquemia, provocan un aumento de la apoptosis celular y de la extensión del infarto. El correcto abordaje terapéutico de la hiperglucemia de estrés implica la administración de un tratamiento hipoglucemiante adecuado, y el control de otros factores implicados (farmacológicos y nutricionales, entre otros), que influyen en el pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave

Hiperglucemia de estrés, síndrome coronario agudo, cirugía cardíaca, nutrición enteral, nutrición parenteral.

ÍNDICE

- INTRODUCCIÓN
- EPIDEMIOLOGÍA
- FISIOPATOLOGÍA
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO
- CONCLUSIÓN

INTRODUCCIÓN

De forma similar al tabaco, la hipertensión y la dislipemia, la alta prevalencia de diabetes en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), hace que la diabetes sea considerada como un factor de riesgo cardiovascular independiente. Comparado con los pacientes sin diabetes, los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de presentar un síndrome coronario agudo (SCA), de mayor severidad y de mayor mortalidad, respecto a los pacientes no diabéticos. Sin embargo, parece que la morbilidad y mortalidad cardiovascular ha disminuido entre población diabética en la última década, bajo el paradigma del control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y el probable efecto de los nuevos fármacos para la diabetes tipo 2.

La hiperglucemia de estrés, definida como una glucemia >140 mg/dl en ayunas, ya sea producida tras un SCA u otras situaciones de estrés miocárdico, es un factor de mal pronóstico, asociándose a un aumento de la mortalidad y de complicaciones durante la estancia hospitalaria.

EPIDEMIOLOGÍA

Múltiples estudios han recogido que la aparición de hiperglucemia al ingreso por un SCA es frecuente. Algunos muestran una prevalencia de glucemia >140 mg/dl entre un 51-58% de los pacientes al ingreso. Sin embargo, más de la mitad no tienen diabetes conocida. Aunque los niveles de glucosa suelen mejorar durante el ingreso por la mejoría clínica o el tratamiento hipoglucemiante, un 40% de los pacientes durante el ingreso mantienen hiperglucemia, siendo severa (glucosa >200 mg/dl) hasta en un 14% de los pacientes. La mayoría de las hiperglucemias persistentes durante el ingreso se dan entre pacientes diabéticos ($>70\%$), aunque estos datos varían entre distintos centros y países.

FISIOPATOLOGÍA

Metabolismo del miocardio en situación basal y situación de estrés o de isquemia

En condiciones de reposo, el músculo cardíaco utiliza normalmente los ácidos grasos en lugar de los hidratos de carbono para obtener energía, con un 70% de la energía derivada de la β -oxidación de los ácidos grasos. El músculo cardíaco es capaz de obtener grandes cantidades de ATP y almacenarlo bajo condiciones aerobias. Sin embargo, en condiciones anaerobias o isquémicas, el metabolismo cardíaco debe recurrir a mecanismos de glucólisis anaerobia para obtener energía, con los que se obtienen pequeñas cantidades de ATP, y grandes cantidades de ácido láctico. En la isquemia coronaria grave, el ATP se degrada a adenosina,

y ésta sale a la circulación, donde tiene efectos vasodilatadores en las arteriolas miocárdicas. Sin embargo, este mecanismo compensatorio se agota aproximadamente a los 30 minutos de la isquemia, debido a la disminución de los depósitos intracelulares de adenosina, siendo una de las causas de muerte celular en el síndrome coronario agudo.

Mecanismos que provocan hiperglucemia de estrés

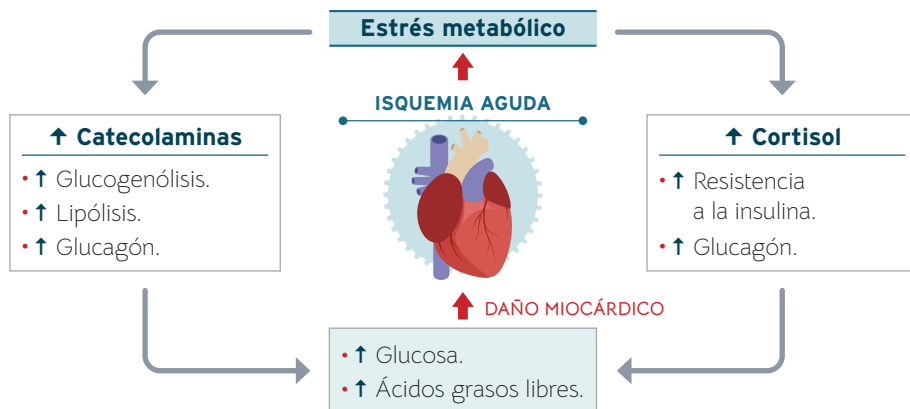
Las situaciones de daño miocárdico agudo, tales como una cirugía cardíaca o la isquemia aguda, desencadenan una situación crítica de hipercatabolismo en el que entran en juego la activación del sistema nervioso simpático y la secreción de las hormonas de estrés, como las catecolaminas y el cortisol. Esto crea un ambiente inicial hipercatabólico, en el que se produce resistencia a la insulina, aumento de síntesis de glucagón, y activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Además, debido a la situación crítica que obliga a mantener al paciente en ayunas o bajo nivel de consciencia, el paciente crítico carece del efecto regulador de la glucemia del GLP-1 intestinal. Todo ello contribuye a un aumento de glucosa en sangre, que si alcanza niveles ≥ 140 mg/dl, se considera hiperglucemia de estrés.

Efectos de la hiperglucemia de estrés sobre el tejido miocárdico

La hiperglucemia aumenta la liberación de factores inflamatorios y vasoconstrictores, que alteran la función endotelial coronaria. La hiperglucemia es un fuerte estimulador de la NAPDH oxidasa (NOX) 1 y 2, lo que provoca un exceso de producción de superóxido, con la consecuente activación de señales vasoconstrictoras e inhibición de señales vasodilatadores intracelulares, mediante la disfunción de la óxido nítrico-sintasa. En situación de isquemia miocárdica, estas señales vasoconstrictoras pueden empeorar la evolución del infarto, por una disminución de la circulación colateral y una muerte precoz de los miocitos, provocando infartos de mayor tamaño y peor pronóstico.

En situación de isquemia aguda, también se produce un aumento de ácidos grasos libres (AGL) circulantes, debido a la lipólisis inducida por las catecolaminas. **FIGURA 1**. El miocito, en situación de isquemia no es capaz de activar la β -oxidación mitocondrial por el déficit tisular de oxígeno, lo que provoca la activación de la glucólisis. En pacientes con hiperglucemia y resistencia a la insulina, la captación de glucosa se reduce por la disfunción de GLUT4, y, además, los niveles de AGL aumentan, inhibiendo la piruvato-deshidrogenasa, lo que aumenta aun más las demandas de oxígeno del miocardio.

También en situación de isquemia y aumento de AGL, se produce una disfunción de algunas bombas de membrana, como la Na/K-ATPasa, provocando elevados niveles de sodio intracelular y reducción del calcio, y fallo en el gradiente

FIGURA 1 → Cambios metabólicos en situación de isquemia miocárdica

de membrana, que provoca una disfunción de la contracción muscular. El desequilibrio iónico intra y extracelular en la hipoxia mantenida, puede provocar la muerte celular y la inestabilidad de membrana, con la consecuente aparición de arritmias, que en ocasiones provocan parada cardiorrespiratoria, como en el caso de la fibrilación ventricular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Multitud de estudios observacionales señalan que los pacientes diabéticos que presentan un SCA, presentan una peor evolución clínica durante el ingreso, con infartos más extensos, mayor mortalidad, y mayor tasa de complicaciones.

También la hiperglucemia producida tras un SCA u otras situaciones de estrés miocárdico, como la cirugía cardíaca, es un factor de mal pronóstico durante el ingreso, asociándose a un aumento de la mortalidad y de las complicaciones. Sin embargo, el pronóstico es peor entre aquellos pacientes sin diabetes previa conocida, ya sea debido a la existencia previa de una diabetes no diagnosticada, o a que la hiperglucemia de estrés es un marcador de gravedad unido en muchas ocasiones, a una situación crítica.

Además, existen factores que pueden perpetuar la hiperglucemia o dificultar su control, como son la aparición de complicaciones que aumentan el estrés metabólico (sepsis, insuficiencia cardíaca, etc.), los tratamientos farmacológicos (corticoides, análogos de somatostatina...) y nutricionales (nutrición parenteral o enteral). Mantener al paciente en reposo digestivo de forma prolongada, ya sea por situación de inestabilidad hemodinámica o por realización de pruebas, puede

retrasar el control de la hiperglucemia debido a la ausencia de secreción de péptidos intestinales como el GLP-1 y otras incretinas, cuyo papel es fundamental en el control de metabolismo de la glucosa.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Efectos del tratamiento hipoglucemiante

Como hemos visto en apartados anteriores, la hiperglucemia de estrés es un factor de mal pronóstico independiente en pacientes con estrés miocárdico agudo. La hiperglucemia al ingreso en el hospital o su aparición en las primeras horas de ingreso, se asocia a mayor mortalidad, no sólo por ser un marcador de enfermedad grave, sino también por los efectos deletéreos que la hiperglucemia provoca en el miocardio.

Los mecanismos por los cuales el control de la hiperglucemia puede obtener beneficios metabólicos, son los siguientes:

- A. Efecto antiinflamatorio y disminución del estrés oxidativo:** La glucotoxicidad producida por una hiperglucemia mal controlada, va ligada al aumento de marcadores inflamatorios que provocan daño endotelial y provocan un estado protrombótico, como la proteína C reactiva (PCR), entre otros. La corrección de la hiperglucemia se asocia también al descenso de la PCR, ya sea por efecto directo o por la mejoría clínica progresiva. La disminución de radicales libres y de marcadores inflamatorios pueden disminuir la apoptosis celular, y frenar la progresión de la zona infartada.
- B. Efecto vasodilatador:** La hiperglucemia provoca una disfunción de la óxido nítrico sintasa (NOS), por lo que su corrección, mejoraría el funcionamiento de esta enzima, con aumento del óxido nítrico y su efecto vasodilatador y antitrombótico.
- C. Regulación del metabolismo del miocito:** La disminución de los AGL circulantes debido al tratamiento insulínico, disminuiría su efecto tóxico sobre el metabolismo del miocito, mejorando su estabilidad de membrana y su contractilidad. También la insulina favorecería la captación de glucosa por el transportador GLUT4, mejorando la captación de glucosa por el miocito, y su utilización prioritaria como sustrato en situación de isquemia.

Tratamiento hipoglucemiante y objetivos de control glucémico

El tratamiento estándar de la hiperglucemia de estrés es la insulina intravenosa, debido a que la mayoría de los pacientes se encuentran ingresados en unidades de críticos. También la insulina subcutánea se puede utilizar en algunos pacientes, si la estabilidad clínica lo permite.

La perfusión de una mezcla de dextrosa e insulina ha sido utilizada en numerosos estudios, en pacientes con SCA. Algunos de ellos, añaden a la mezcla una dosis de cloruro potásico adicional, por su posible papel estabilizador de membrana. Los ensayos clínicos realizados hasta la actualidad en pacientes con SCA, no han demostrado diferencias en mortalidad ni complicaciones respecto a la terapia insulínica estándar.

Los objetivos de control glucémico en pacientes ingresados en unidades coronarias o tras cirugía cardíaca, son similares a los de otros pacientes críticos. El estudio NICE-SUGAR estudió más de 6.000 pacientes críticos, de los cuales la mitad fueron asignados a un tratamiento intensivo de glucemia (81-108 mg/dl), y la otra mitad al tratamiento convencional (objetivo glucosa 144-180 mg/dl). Se observó un aumento de la mortalidad en el grupo de control intensivo, asociándose a un aumento de la tasa de hipoglucemias. Desde entonces, la mayoría de las sociedades científicas desaconsejan los protocolos de control estricto de la glucemia en unidades de cuidados intensivos. Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan en la fase aguda de un SCA, evitar glucemias >200 mg/dl, evitando siempre las hipoglucemias.

Los protocolos disponibles en la literatura para lograr objetivos de control de la glucosa en sangre son numerosos y difieren en la elección de objetivos y distintas insulinas intravenosas, con distintos algoritmos. En base a todos estos hallazgos, sería apropiado centrarse en la elección de un objetivo glucémico cauteloso, que no produzca hipoglucemias y que consiga un control aproximado entre 140-180 mg/dl.

Tratamiento etiológico de la hiperglucemia de estrés

No debemos olvidar que la hiperglucemia de estrés es una respuesta metabólica a una situación clínica de gravedad, ya sea por una cirugía cardíaca o un evento isquémico agudo, u otras causas. Evidentemente, la prioridad debe ser conseguir la estabilidad hemodinámica y disminuir el tiempo de isquemia coronaria. Todo ello se verá reflejado en el pronóstico, y también en el control de la glucemia.

También es importante instaurar un tratamiento precoz de las complicaciones que pueden aparecer durante el ingreso, como la sepsis y otras situaciones de estrés **¡ TABLA 1 !**. La hiperglucemia puede ser una señal de un cuadro infeccioso incipiente, y que podemos tratar de forma precoz. También el estrés físico o emocional, producido por el dolor mal controlado, las náuseas o la ansiedad, puede empeorar la glucemia. Los tratamientos farmacológicos como los corticoides, o los análogos de somatostatina, pueden contribuir a la hiperglucemia y debemos ajustar su dosis evitando períodos prolongados de tratamiento. También el tratamiento nutricional puede contribuir a la hiperglucemia, como veremos más adelante.

TABLA 1 → Factores que contribuyen a la hiperglucemia durante el ingreso

TIPO DE FACTOR	CAUSAS	TRATAMIENTO
Factores clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Estrés metabólico agudo • Infecciones • Insuficiencia pancreática 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento etiológico
Factores sintomáticos	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor no controlado • Náuseas no controladas • Estrés psicológico 	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesia, antieméticos, abordaje psicológico, ansiolíticos, humanización de las unidades de hospitalización
Factores nutricionales	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta oral inadecuada • Nutrición enteral • Nutrición parenteral 	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta o NE: Disminución de los azúcares solubles, aporte de hidratos de bajo índice glucémico. Cambio de fórmula. • NP: Disminución de glucosa y aumento de la insulina.
Factores farmacológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoides • Análogos de somatostatina. • Antipsicóticos. • Algunas quinolonas y antirretrovirales • Betabloqueantes • Inmunosupresores 	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste de dosis y evitar tratamientos prolongados

Por tanto, para un correcto control de la glucosa, es fundamental tener una visión global del paciente, sin olvidar los factores etiológicos que la provocan, y actuar sobre ellos, además de ajustar el tratamiento hipoglucemiante.

Tratamiento nutricional

El tratamiento nutricional en los pacientes ingresados en unidades coronarias o de cirugía cardíaca, es similar al del resto de pacientes hospitalizados. Todos los pacientes ingresados deben ser sometidos a un cribado nutricional a las 24-48 h de ingreso. Pueden utilizarse herramientas validadas para pacientes hospitalizados, como el cribado MUST o el NRS-2002, entre otros.

Dieta oral

Siempre que el paciente esté consciente y pueda administrarse la dieta por vía oral, se mantendrá esta vía como prioritaria para el tratamiento nutricional, con vigilancia estrecha de la ingesta y de la posible aparición de disfagia. La dieta oral debe adaptarse a cada paciente, evitándose restricciones dietéticas innecesarias y procurando que la dieta sea lo más variada posible, para evitar la desnutrición

durante el ingreso. Si el paciente presenta hiperglucemia de estrés, se recomienda elegir una dieta diabética, para disminuir el consumo de azúcares solubles. Si el cribado nutricional al ingreso es positivo, o el paciente mantiene una ingesta durante el ingreso <50-75% de sus requerimientos, se deberá realizar una valoración nutricional completa, y determinar si el paciente se beneficia de algún suplemento nutricional oral, que le ayude a llegar a sus requerimientos nutricionales. Normalmente se recomiendan suplementos hipercalóricos e hiperproteicos, que contengan hidratos de absorción lenta y sean enriquecidos en fibra, para intentar mejorar el control glucémico en pacientes con hiperglucemia de estrés. Sin embargo, la evidencia sobre el tipo de suplemento más adecuado en estos pacientes es limitada.

Nutrición enteral

La nutrición enteral (NE) se utilizará en aquellos pacientes en los que la utilización de la vía oral esté contraindicada, ya sea por bajo nivel de consciencia o por riesgo de aspiración. Debe iniciarse a las 48 h del ingreso, siempre que el tubo digestivo sea funcional y el paciente se encuentre hemodinámicamente estable. En situaciones en las que haya datos evidentes de hipoperfusión, especialmente en pacientes con estrés miocárdico agudo, se debe ser cauteloso al administrar la nutrición enteral, ya que existe un alto riesgo de isquemia intestinal, hasta que la situación clínica mejore. En estos casos, se deberá evitar administrar toda la NE requerida para cubrir sus requerimientos nutricionales, manteniendo sólo pequeñas cantidades con función trófica si es posible, y complementando con nutrición parenteral (NP).

La administración de la nutrición por vía enteral, en lugar de por vía parenteral, se asocia a menor tasa de complicaciones y disminución de la estancia hospitalaria. La NE aporta beneficios clínicos a múltiples niveles: ayuda a mantener el trofismo intestinal y la circulación enterohepática, contribuye al mantenimiento de la barrera inmunitaria y de la microbiota intestinal, y mantiene la secreción de péptidos reguladores de la glucosa, como el GLP1, entre otros. Esto es especialmente importante en pacientes con hiperglucemia de estrés, ya que las incretinas tienen un papel regulador de la glucosa muy relevante, y contribuyen a disminuir los requerimientos de insulina.

Las fórmulas de NE disponibles son numerosas, y su aplicación dependerá de los requerimientos nutricionales de cada paciente. Normalmente se recomiendan fórmulas hipercalóricas e hiperproteicas, que permiten administrar todas las calorías necesarias en un volumen reducido. Si el paciente presenta hiperglucemia de estrés mal controlada, podemos utilizar una fórmula específica para diabetes, que normalmente presentan hidratos de carbono de absorción lenta, con un índice glucémico menor, y con aporte extra de fibra, que ayuda a regular la

glucemia y el tránsito intestinal. Sin embargo, la superioridad de estas fórmulas frente a las fórmulas estándar está aún por demostrar, ya que la evidencia científica disponible es limitada. Las guías ASPEN 2013 sobre Soporte Nutricional e Hiperglucemia, no las recomiendan de forma específica, debido a la falta de evidencia sólida que demuestre superioridad en control glucémico, lipídico y en disminución de la mortalidad. Sin embargo, numerosas fórmulas específicas para diabetes han sido comercializadas en los últimos años, por lo que será necesario realizar nuevos estudios que evalúen su eficacia en pacientes con hiperglucemia.

Nutrición parenteral

La nutrición parenteral (NP) es el último escalón del tratamiento médico nutricional. Se reserva para pacientes en los que no se puede cubrir sus requerimientos nutricionales por vía oral ni enteral. Es recomendable su administración conjunta con pequeñas cantidades de nutrición enteral, por los beneficios que ésta aporta.

La NP puede ser un factor que contribuye al descontrol glucémico en los pacientes con hiperglucemia de estrés. La administración conjunta de glucosa y otros nutrientes por vía intravenosa, supone la llegada al torrente sanguíneo de grandes cantidades de glucosa por una vía distinta a la habitual, ya que de modo fisiológico, los nutrientes procedentes de la vía digestiva llegan al torrente circulatorio por medio de la vena porta y los vasos linfáticos abdominales. Sin embargo, la nutrición parenteral es normalmente infundida a través de una vía venosa central, cuyo extremo se coloca en la vena vaca superior. Además, esta infusión directa de glucosa por vía intravenosa elimina el efecto incretina, por ausencia de estimulación de los péptidos intestinales como el GLP1. Todo ello contribuye a que los pacientes que reciben nutrición parenteral tengan hiperglucemia de difícil control.

Según recomendaciones de la ADA 2022, los pacientes con NP que requieran más de 20 unidades de insulina subcutánea en 24 h, requieren administración de insulina en la bolsa de NP. De esta forma, se previenen las hipoglucemias si por cualquier motivo se suspende la administración de la NP. Además, si la administración de la nutrición no es continua ó las necesidades de insulina son muy altas, se puede administrar insulina subcutánea adicional hasta alcanzar el objetivo de control glucémico, que en pacientes hospitalizados suele ser 140-180 mg/dl.

CONCLUSIÓN

El control glucémico y nutricional de los pacientes con hiperglucemia de estrés, especialmente en las unidades coronarias o en las unidades de cirugía cardíaca, sigue siendo un reto en la actualidad. Su tratamiento requiere un abordaje

multidisciplinar, y la implicación de todos los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes. Aunque la evidencia científica es limitada en la actualidad, los nuevos tratamientos para la diabetes y las nuevas fórmulas de nutrición enteral desarrollados en los últimos años, abren paso a nuevo futuro para el tratamiento de los pacientes con hiperglucemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014 Apr 17;370(16):1514-23.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D, Das S, Kosiborod M. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement_1): S144-S174.
4. Kosiborod M. Hyperglycemia in Acute Coronary Syndromes: From Mechanisms to Prognostic Implications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Mar;47(1):185-202.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2016;133(4).
6. Bellis A, Mauro C, Barbato E, Ceriello A, Cittadini A, Morisco C. Stress-Induced Hyperglycaemia in Non-Diabetic Patients with Acute Coronary Syndrome: From Molecular Mechanisms to New Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 14;22(2):775.
7. Tratado de Fisiología Médica. Guyton and Hall. 10ª Edición. McGraw Hill-Interamericana. ISBN 84-481-4920-3.
8. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367.

1. HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

9. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019 Feb;38(1):48-79.
10. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Jan;37(1):23-36. doi: 10.1177/0148607112452001. Epub 2012 Jun 29. Erratum in: *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014 May;38(4):524.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D, Das S, Kosiborod M. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(Suppl 1): S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010. Erratum in: *Diabetes Care.* 2022 Mar 07.



Hiperglucemia en la sepsis

Ana García Miguélez

RESUMEN

La sepsis es una enfermedad frecuente en el paciente crítico, con una elevada morbimortalidad asociada. Se produce como resultado de una respuesta exagerada y anómala del organismo ante un estímulo o agente infeccioso, de cualquier etiología. Su fisiopatología es compleja y engloba un conjunto de alteraciones e interacciones dinámicas entre diferentes sistemas: inmune, neuroendocrino y metabólico. Una de las consecuencias derivadas de esta respuesta fisiopatológica es la hiperglucemia que, a su vez, puede potenciar y provocar nuevas alteraciones y disfunciones aumentando, así, la gravedad y mortalidad de los pacientes sépticos.

Este capítulo pretende abordar e integrar todos los aspectos relacionados con la hiperglucemia que afecta al paciente séptico. Se exponen los mecanismos implicados en su patogénesis, los efectos deletéreos que provoca en el paciente crítico, y las recomendaciones actuales para su prevención y manejo, subrayando la importancia de un adecuado soporte nutricional y metabólico como parte esencial del tratamiento de estos enfermos.

Palabras clave | Hiperglucemia, sepsis, paciente crítico, insulina, mortalidad, hipoglucemia, diabetes *mellitus*, metabolismo, control glucémico, resistencia a la insulina.

ÍNDICE

- **INTRODUCCIÓN**
- **FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS**
- **ALTERACIONES ENDOCRINO-METABÓLICAS EN LA SEPSIS. MECANISMOS DE LA HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y RESISTENCIA A LA INSULINA**
- **CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA SEPSIS**
- **TRATAMIENTO MÉDICO-NUTRICIONAL Y METABÓLICO EN LA SEPSIS**

INTRODUCCIÓN

La sepsis constituye una emergencia médica, definida como una disfunción orgánica potencialmente mortal, como resultado de una respuesta disregulada del huésped a la infección. Su máxima expresión es el *shock* séptico, que eleva sustancialmente el riesgo de muerte, debido a la gran intensidad de las alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas que concurren. Los parámetros clínicos que diferencian el *shock* séptico de la sepsis son: el requerimiento de vasopresores para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg y unos niveles de lactato sérico >2 mmol/l en ausencia de hipovolemia (reflejo de una perfusión tisular alterada).

A pesar de los avances médicos en su tratamiento, la sepsis ha experimentado un incremento en su incidencia a lo largo de los años (se estima que afecta a más de 30 millones de personas al año en todo el mundo) y continúa representando una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. De hecho, se considera la primera causa de muerte y de readmisión hospitalaria. El envejecimiento de la población, el aumento de enfermedades crónicas, el mayor empleo de procedimientos y dispositivos invasivos, así como el auge de tratamientos inmunosupresores y quimioterapia, son factores que pueden explicar el aumento en la incidencia de esta enfermedad.

Las alteraciones y consecuencias clínicas que tienen lugar durante el desarrollo de esta enfermedad son múltiples y pueden involucrar diferentes órganos y sistemas. A nivel endocrinológico y metabólico, es común encontrar un estado de hiperglucemia y resistencia a la insulina, reflejo de una alteración en el metabolismo de los carbohidratos como respuesta a un estado hipermetabólico de estrés, que ocurre durante las fases iniciales de la enfermedad. Esta hiperglucemia de estrés presenta una prevalencia difícil de determinar en las unidades de cuidados intensivos (UCI), ya que los diferentes estudios publicados han empleado distintos puntos de corte de glucemia para su definición. De esta forma, se han descrito niveles de glucemia superiores a 110 mg/dl hasta en el 75% de pacientes no diabéticos sépticos ingresados en UCI. Sin embargo, cuando se utilizan los valores de glucemia establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para el diagnóstico de hiperglucemia de estrés en pacientes hospitalizados sin diagnóstico previo de diabetes *mellitus* (DM) (niveles >140 mg/dl), la prevalencia estimada en UCI desciende al 40-50%.

Por otra parte, es conocido que la DM (enfermedad que afecta a más del 10% de la población general) se asocia a elevadas tasas de morbimortalidad y representa una considerable carga social y económica para los sistemas sanitarios, estimándose que entre un 13 y un 26% de los ingresos hospitalarios, son pacientes que sufren esta patología. Las principales complicaciones que presentan estos

1. HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

pacientes son insuficiencia renal y sepsis, considerándose la DM como un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de ambas complicaciones. En cuanto a la sepsis, se estima que los pacientes con DM tienen un riesgo de 2 a 6 veces mayor que los pacientes no diabéticos, de desarrollar esta complicación. Resulta igualmente relevante la prevalencia estimada de DM entre los pacientes sépticos, situándose ésta entre un 10 y un 30%.

Numerosos estudios han demostrado la asociación de la hiperglucemia de estrés y de la DM con un aumento de la mortalidad, morbilidad, tiempo de estancia hospitalaria y complicaciones (principalmente infecciosas) en pacientes críticos. De igual manera, se conocen los efectos deletéreos que la hipoglucemia puede acarrear en estos pacientes. Concretamente, en la sepsis, la hipoglucemia puede ocurrir en fases más avanzadas de la enfermedad (por disfunción e insuficiencia hepática y por disminución de la gluconeogénesis, al agotarse los depósitos de hidratos de carbono), o bien como consecuencia de un estricto control glucémico, durante la fase hipermetabólica inicial. Debido a que tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia pueden empeorar el pronóstico y complicar la evolución de los pacientes sépticos ingresados en UCI, es importante priorizar un adecuado control glucémico como parte del tratamiento y soporte nutricional y metabólico de estos enfermos.

FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

Cuando un microorganismo infecta a un individuo, se pone en marcha una respuesta inmune o inflamatoria, de expresividad clínica variable, que tiene como objetivo eliminar dicho microorganismo y restablecer la integridad tisular. Esta respuesta consta de 2 fases secuenciales bien diferenciadas e interrelacionadas entre sí: respuesta innata (inespecífica) y respuesta adquirida (específica y responsable de la "memoria inmunológica").

En la sepsis, las interacciones entre ambas fases son complejas y dan lugar a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que, a su vez, es contrarrestado y modulado por un síndrome de respuesta anti-inflamatoria compensadora (CARS). El desbalance entre estos dos síndromes altera la homeostasis, pudiendo dar lugar a la disfunción de diferentes órganos y sistemas.

A continuación, se resumen los principales procesos fisiopatológicos que caracterizan la respuesta inmune asociada a la sepsis.

Respuesta innata

Es llevada a cabo por células inmunes fagocíticas de estirpe mieloide (neutrófilos, monocitos-macrófagos y células dendríticas) y por el sistema del complemento.

Éste último, es activado inicialmente tras el reconocimiento del patógeno, potenciando la fagocitosis y desencadenando la liberación de citocinas proinflamatorias. En ocasiones, la estimulación excesiva de este sistema puede activar también la cascada de la coagulación, con efectos deletéreos.

Por otra parte, las células inmunes, a través de sus "Receptores de Reconocimiento de Patrones" (PRR), reconocen unas moléculas presentes en el agente infeccioso, llamadas "Patrones Moleculares Asociados a Patógenos" (PAMP). Existen 3 familias de PRR: los receptores Toll-like (TLR), los receptores NOD-like (NLR) y los receptores inducibles del gen de ácido retinoico-like (RIG-I-like). Cada TLR reconoce específicamente distintos PAMP de diferentes bacterias, hongos o virus, requiriendo para ello la participación de otras moléculas, proteínas o receptores que, a su vez, contribuyen a amplificar la señal, mediante la activación de genes promotores de citocinas y de otras moléculas efectoras celulares. Por su parte, los NLR reconocen los patógenos que invaden el citosol y pueden unirse en complejos moleculares llamados inflamasomas, que juegan un papel importante en la liberación de citocinas, pudiendo activar también la apoptosis celular.

Además de citocinas, los macrófagos, al activarse, también secretan otras sustancias como, por ejemplo, factor activador de plaquetas (PAF), sustancias reactivas de oxígeno (EROs) y ciertas sustancias microbicidas (como lisozima, hidrolasas o lactoferrina). Cuando se exponen de forma mantenida al lipopolisacárido de las bacterias gram negativas, experimentan una reprogramación, dejando de producir citocinas proinflamatorias y estimulando la producción de mediadores antiinflamatorios. De esta manera, tiene lugar el CARS, cuya función es contrarrestar el SRIS y regular, así, la respuesta inmune.

Respuesta adquirida

Tiene lugar en los órganos linfoides y se activa cuando los macrófagos y las células dendríticas ya han reconocido al patógeno y presentan sus antígenos a los linfocitos. Los linfocitos B producen anticuerpos o inmunoglobulinas que se unen al antígeno específico del patógeno para destruirlo (respuesta humoral), mientras que los linfocitos T reaccionan directamente contra el patógeno o producen otras moléculas que activan a los macrófagos, favoreciendo la fagocitosis (respuesta celular). Los linfocitos T, se unen al complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y clase II (o "complejo HLA"), que son receptores de superficie unidos a la membrana de las células dendríticas y macrófagos. De esta manera, se establece la interacción entre inmunidad innata y adquirida. Según los receptores expresados por los linfocitos T, éstos se diferencian en linfocitos T helper (TH) (expresan receptores CD4) y linfocitos T citotóxicos (expresan receptores CD8). Los TH, promueven también la activación de linfocitos B y

1. HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

pueden promover la síntesis de citocinas proinflamatorias (TH1) o antiinflamatorias (TH2), mientras que los linfocitos T citotóxicos, destruyen células infectadas o células tumorales.

Apoptosis o muerte celular programada

Mediante este proceso de muerte celular, las células sufren una balonización de su membrana, condensan la cromatina nuclear y disminuyen su volumen, siendo fagocitadas por células fagocíticas vecinas sin romperse y, por tanto, sin dar lugar a fenómenos inflamatorios. Se trata de un proceso activo, que requiere energía y está regulado genéticamente. La célula apoptótica, presenta en su membrana plasmática unos “receptores de muerte”, que pertenecen a la superfamilia de genes del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR). De ellos, el más conocido es el Fas, que se activa al unirse a su ligando (FasL). Al activarse, se activa la vía de las caspasas, proteínas clave en la transducción y ejecución de la apoptosis.

ALTERACIONES ENDOCRINO-METABÓLICAS EN LA SEPSIS. MECANISMOS DE LA HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y RESISTENCIA A LA INSULINA

En la sepsis, como en otras enfermedades estresantes que afectan al enfermo crítico, se produce una respuesta neuroendocrina caracterizada por una activación del eje hipotálamo – hipofisario. Esta respuesta se produce mediante diferentes señales que llegan al sistema nervioso central (SNC) a través de la estimulación del nervio vago, como son la presencia de productos bacterianos y la producción de citocinas proinflamatorias (particularmente, interleucinas (IL-1, IL-6, IL-12 e IL-18) y factor de necrosis tumoral Alpha (TNF- α)). El resultado, es una disregulación hormonal que provoca importantes alteraciones metabólicas tanto en la fase aguda de la enfermedad, como en fases más prolongadas. Las principales alteraciones o cambios neuroendocrinos que se producen en ambas fases se resumen en la **¡TABLA 1!**

En la fase aguda, las respuesta neuroendocrina y metabólica van encaminadas a generar sustratos de manera endógena para intentar garantizar, así, la supervivencia. Se produce una resistencia periférica a todos los anabolizantes, pero especialmente a la insulina. De esta manera, se consigue priorizar el uso de la glucosa como principal sustrato energético en los órganos vitales, ya que éstos presentan transportadores de glucosa en sus membranas que no dependen de la acción de la insulina para su activación. A medida que la enfermedad progresa y se prolonga, el organismo comienza una fase catabólica, activándose la proteólisis a nivel del músculo esquelético (dando lugar a una pérdida de masa magra

TABLA 1 → Cambios neuroendocrinos presentes en la fase de estrés agudo y prolongado de la enfermedad crítica

HORMONA	FASE AGUDA	FASE PROLONGADA
1. Eje HHS		
ACTH	↑N	↓
Cortisol	↑↑	↑
2. Eje HHT		
TSH	↑N	↓
T4	↑N	↓
T3	↓	↓↓
rT3	↑	↑N
3. Eje somatotropo		
GH	↑	↓
IGF-1	↓	↓↓
IGFBP-3	↓	↓↓
4. Eje HHG		
LH	↑N	↓
FSH	N↓	↓
Testosterona	↓	↓
Prolactina	↑	↓
Estradiol	↓	↓

HHS: Hipotálamo-hipófiso-suprarrenal; ACTH: Hormona adrenocorticotropa; HHT: Hipotálamo-hipófiso-tiroideo; TSH: Hormona estimuladora del tiroides; T4: Tiroxina; T3: Triyodotironina; rT3: Triyodotironina reversa; GH: Hormona de crecimiento; IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; IGFBP-3: Proteína de transporte de la IGF-1 tipo 3; HHG: Hipotálamo-hipófiso-gonadal; LH: Hormona lúteoestimulante; FSH: Hormona foliculoestimulante; ↑: Aumento; ↓: Disminución, N: Normal.

secundaria) y la lipólisis a nivel del tejido adiposo, con liberación de ácidos grasos libres, cuyo metabolismo se encuentra también alterado.

La glucosa es transportada al interior celular por una familia de proteínas de membrana o glucotransportadores, denominados GLUT. Existen cinco isoformas transportadoras, tres de ellas de especial importancia para la captación de glucosa por los tejidos: GLUT 1 (se encuentra principalmente en el SNC y en los eritrocitos y presenta alta afinidad por la glucosa, garantizando el transporte de ésta incluso en condiciones de hipoglucemia), GLUT 2 (media la captación y liberación de glucosa por los hepatocitos y regula la secreción de insulina, estimulada por la glucosa, en el páncreas) y GLUT 4 (transporta la glucosa al músculo liso, al músculo cardiaco y al tejido adiposo, precisando para ello la mediación de

1. HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

la insulina que, a través de la unión a su receptor, desencadena la translocación de GLUT 4 desde el interior de la célula, hasta su membrana).

Los cambios en la captación global de glucosa y en su oxidación en la sepsis, son complejos y pueden depender tanto de la fase, como de la gravedad de la enfermedad. En la fase aguda, ambos procesos pueden estar aumentados como resultado de un aumento en la síntesis, concentración o actividad de los transportadores GLUT 1, mediado por las citocinas proinflamatorias. Más tarde, con el desarrollo de la resistencia a la insulina, la utilización y la oxidación de la glucosa puede descender. Muchos factores juegan un papel importante en el desarrollo de hiperglucemia durante la sepsis. Entre ellos, destaca la presencia de una elevada cantidad de hormonas contrarreguladoras, como la GH, las catecolaminas, los glucocorticoides y el glucagón, hormona primaria mediadora de la gluconeogénesis. Los niveles de esta hormona están incrementados en los pacientes sépticos, como resultado de la estimulación adrenérgica de las catecolaminas y citocinas que, además, promueven también de forma independiente y sinérgica la producción de glucosa por el hígado.

La resistencia a la insulina en la sepsis es directamente proporcional a la intensidad o severidad de la respuesta al estrés. Durante esta enfermedad, se producen errores en las reacciones enzimáticas que, habitualmente, tienen lugar al unirse la insulina a sus receptores. Estos errores, pueden ser inducidos por los elevados niveles de citocinas (IL-1 y TNF- α), catecolaminas y hormonas (cortisol y GH) circulantes. Como consecuencia de ellos, no se produce la translocación de los transportadores GLUT 4 a las membranas celulares, disminuyendo así la captación de glucosa en estos tejidos y desarrollándose también resistencia a la insulina, tanto a nivel periférico (músculo), como a nivel hepático. Además, estos errores promueven también la activación de la cascada proinflamatoria, al provocar la activación génica de varios mediadores proinflamatorios. Se produce así una interrelación y retroalimentación entre inflamación y resistencia a la insulina, difícil de romper.

En resumen, podemos concluir que los mecanismos que explican la hiperglucemia de estrés y la resistencia a la insulina en la sepsis son complejos. La hiperglucemia es inducida por determinadas hormonas de estrés (cortisol, hormona de crecimiento (GH), glucagón y catecolaminas) y citocinas proinflamatorias, que conducen al organismo hacia la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática, y hacia un estado de resistencia a la insulina. Además, determinados tratamientos empleados con frecuencia en la sepsis y el *shock* séptico, como son las catecolaminas, los corticoides y el soporte nutricional (sobre todo la nutrición parenteral), pueden empeorar aún más el grado de hiperglucemia e insulinoresistencia de estos pacientes.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA SEPSIS

Como ya se ha comentado en los apartados anteriores, la hiperglucemia puede agravar el curso evolutivo de los pacientes sépticos ingresados en UCI, empeorando su pronóstico y contribuyendo a un aumento en la mortalidad. Como en cualquier paciente crítico, la hiperglucemia se ha relacionado con aumento de parámetros inflamatorios, con un aumento de complicaciones graves, de la estancia en UCI, con más días de ventilación mecánica y con un aumento de la mortalidad. Los principales efectos deletéreos que la hiperglucemia puede promover en el enfermo crítico con sepsis se explican a continuación:

- **Inducción de un estado proinflamatorio y protrombótico:** estudios in vitro e in vivo, han demostrado que una carga de glucosa oral incrementa la producción de EROs por los leucocitos polimorfonucleares y las células mononucleares, e incrementa también los niveles plasmáticos de IL-8, al regular al alza el gen que codifica esta citocina. La IL-8 juega un papel clave en la inflamación, al provocar una potente quimiotaxis neutrofílica. Además, la sobrecarga de glucosa en la célula promueve la activación y translocación del factor intranuclear kappa B (NF kB), con la consiguiente expresión de genes proinflamatorios (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α y óxido nítrico [NO] sintasa inducible). De igual manera, la glucosa también incrementa la expresión y la concentración plasmática de la metaloproteína-2 de matriz (MMP-2) y de la MMP-9. Ambas moléculas ayudan a expandir más aún la inflamación y reducen los niveles de óxido nítrico (NO) endotelial, provocando **vasoconstricción e hipoperfusión de los órganos**. Todos estos efectos, pueden contribuir a un desbalance entre el SRIS y el CARS, favoreciendo y potenciando el **shock** y la **disfunción de diferentes órganos** en el paciente séptico.
- **Mayor susceptibilidad para el desarrollo de infecciones:** la hiperglucemia es causa de **disfunción inmunitaria**, afectando tanto a la inmunidad celular como a la humoral. Con respecto a la inmunidad celular, la hiperglucemia reduce la actividad de los neutrófilos, disminuye el quimiotactismo, la fagocitosis, la actividad bactericida intracelular y, como ya se ha explicado anteriormente, da lugar a una hiperproducción de EROs. A nivel humoral, da lugar a una inactivación de las inmunoglobulinas por glicosilación, a la vez que estimula la síntesis de IL-6 y TNF- α por los monocitos periféricos. En el enfermo séptico, esta disfunción inmunitaria no sólo dificulta el éxito del tratamiento antibiótico dirigido al foco que originó la enfermedad, sino que también predispone a la adquisición de nuevas **infecciones nosocomiales**, que complican aún más la evolución de estos pacientes.
- **Alteraciones en la función de la cadena respiratoria mitocondrial:** como se ha comentado, la hiperglucemia, aumenta los niveles de NO, a través de una activación de su síntesis, mediada por las citocinas proinflamatorias. Al mismo tiempo

y de forma conjunta con la hipoxia – reperusión que tiene lugar en el curso evolutivo del paciente séptico, aumenta la producción de EROs. El acúmulo de las especies reactivas de oxígeno puede provocar reacciones químicas no deseadas, como la nitración de la tirosina de las proteínas que componen el complejo I mitocondrial de la cadena respiratoria mitocondrial, dando como resultado alteraciones en su funcionamiento. Estas alteraciones, pueden conducir finalmente a un déficit en la formación de adenosín trifosfato (ATP) que, a su vez, puede contribuir al desarrollo y al empeoramiento de la **miopatía y neuropatía** que afectan al enfermo crítico. Ambas condiciones, de expresividad clínica variable, pueden llegar a complicar mucho la evolución del paciente crítico séptico, llegando incluso a afectar funciones tan vitales como la cardíaca o la respiratoria.

TRATAMIENTO MÉDICO-NUTRICIONAL Y METABÓLICO EN LA SEPSIS

La nutrición en la enfermedad crítica tiene varios efectos terapéuticos beneficiosos para el paciente. El principal, es la cobertura de las necesidades energéticas del paciente evitando, así, la desnutrición y sus consecuencias. Se ha observado que la desnutrición relacionada con la enfermedad aumenta la mortalidad, así como la estancia y los costes hospitalarios, por lo que su prevención y su tratamiento cobran especial importancia en el contexto de cualquier paciente ingresado en UCI. Además, la nutrición tiene otros beneficios importantes a considerar en el paciente crítico, y más concretamente en el paciente séptico: disminuye la respuesta metabólica al estrés, preserva la masa magra del paciente, previene el daño oxidativo celular y favorece y modula la respuesta inmune. Todos estos efectos terapéuticos asociados a la nutrición han provocado un cambio de concepto en los últimos años, considerándose la nutrición como un tratamiento más, imprescindible en la práctica clínica diaria. Es por ello que hablamos de “tratamiento médico-nutricional” o “tratamiento nutricional especializado”, englobando estos términos tanto los suplementos nutricionales orales, como la nutrición enteral (NE) y la nutrición parenteral (NP).

Los estudios publicados sobre el tratamiento médico-nutricional o tratamiento nutricional especializado en pacientes sépticos son escasos y, habitualmente, extrapolan resultados de otras poblaciones de pacientes críticos sometidos a otra agresión. Esto hace que la mayoría de las recomendaciones dirigidas al paciente séptico que nos encontramos en la literatura tengan un grado de evidencia bajo, al estar basadas principalmente en estudios observacionales pobremente diseñados, con sesgos, y en series de casos y estudios comparativos. Además, los resultados obtenidos suelen hacer referencia a pacientes con un buen estado nutricional previo, no existiendo evidencia para pacientes desnutridos (con índice de masa corporal $<17 \text{ kg/m}^2$), ya que estos pacientes han sido excluidos de los estudios.

Valoración nutricional, vías de administración y seguimiento nutricional en UCI

Antes de iniciar el tratamiento nutricional especializado, conviene realizar una valoración nutricional del paciente ya que, aquellos en situación de desnutrición pueden presentar más complicaciones y peor pronóstico de su enfermedad y precisarán un seguimiento más estrecho. Para ello, son útiles los datos antropométricos (peso y talla), desaconsejándose el empleo de métodos de análisis de composición corporal y de parámetros analíticos en el paciente crítico, ya que ambos pueden estar afectados por las características inherentes a la patología que afecta al paciente y no ser un reflejo de su estado nutricional. Por esta misma razón, las escalas o scores nutricionales no se utilizan en este tipo de pacientes. De hecho, el único validado para su empleo en pacientes críticos es el NUTRIC-SCORE [**TABLA 2**], siendo interpretado como una escala pronóstica o de gravedad del paciente crítico, más que como una escala de valoración nutricional.

TABLA 2 → NUTRIC - SCORE. Cálculo e interpretación

VARIABLE	RANGO	PUNTOS
EDAD	<50	0
	50-74	1
	≥75	2
APACHE II SCORE	<15	0
	15-19	1
	20-28	2
SOFA SCORE	≥28	3
	<6	0
	6-9	1
Número de comorbilidades	≥10	2
	0-1	0
Días desde hospitalización hasta el ingreso en UCI	≥2	1
	0	0
IL-6	≥1	1
	0-399	0
	≥400	1

Abreviaturas: APACHE II SCORE: Escala de evaluación de fisiología aguda y salud crónica II; SOFA SCORE: Escala de evaluación de fallos orgánicos relacionados con la sepsis; IL-6: Interleucina-6.

INTERPRETACIÓN: Pacientes con NUTRIC - SCORE > 6 (o >5, si IL-6 no está disponible), se consideran en alto riesgo de desnutrición y se asocian a peores resultados clínicos. Serían pacientes más propensos a beneficiarse de una terapia nutricional agresiva.

1. HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

Las guías de práctica clínica recomiendan iniciar la nutrición en el paciente crítico de forma precoz, dentro de las primeras 48 horas de ingreso en UCI. Idealmente la nutrición se administrará por vía oral, pero esto muchas veces no es posible en el paciente crítico ingresado en UCI, que con frecuencia se encuentra sedado e intubado. En estos casos, la vía de elección es la NE por sonda nasogástrica o nasoyeyunal. Frente a la NP, la NE es más fisiológica y se asocia a un menor número de complicaciones y a menor estancia en UCI. Además, posee un cierto papel inmunomodulador y preserva la integridad del enterocito y de la barrera intestinal.

Como se ha comentado anteriormente, la sepsis se caracteriza por un estado inflamatorio exacerbado, con una disregulación de la respuesta inmune y metabólica. Dependiendo de la gravedad del cuadro, la sepsis puede acarrear también una disfunción gastrointestinal y cambios en la barrera intestinal y el microbioma, que pueden limitar o incluso contraindicar, en ocasiones, la administración de nutrientes a través del tracto gastrointestinal. Es entonces cuando debemos emplear la NP, bien como única vía de administración nutricional, o bien como vía complementaria de la NE, cuando ésta no sea capaz de alcanzar al menos el 60% de los requerimientos nutricionales del paciente.

Las indicaciones de la NP o, dicho de otro modo, las contraindicaciones de la NE vienen representadas por las siguientes situaciones: síndrome compartimental abdominal, *shock*, hipoxemia o acidosis no controladas, hemorragia digestiva alta, aspirado gástrico >500 ml, isquemia u obstrucción intestinal y fístula de alto débito, sin acceso distal. En presencia de cualquiera de ellas y hasta su completa resolución, debemos emplear la NP.

Sea cual sea la vía de administración, es recomendable establecer protocolos de administración y mantenimiento de tratamiento nutricional (parenteral y enteral) en UCI, que incluyan: volumen administrado, balances nutricionales, prevención y tratamiento de las complicaciones gastrointestinales, de la disglucemia y controles analíticos.

Requerimientos nutricionales y fármaco-nutrición en el paciente crítico séptico

Para el cálculo de los requerimientos calóricos del enfermo crítico ingresado en UCI, se recomienda el empleo de la calorimetría indirecta como método más exacto. En ausencia de ésta, se pueden utilizar ecuaciones predictivas (preferentemente la ecuación de Penn State en pacientes con ventilación mecánica) o fórmulas simplistas, que estiman un número de kilocalorías por kg de peso y por día, en función del momento evolutivo de la enfermedad crítica. En el enfermo séptico, como ya hemos comentado, no existe evidencia sobre el aporte calórico

y de macronutrientes exacto que debemos aportar. Las necesidades calóricas y proteicas de estos pacientes varían según la gravedad y según el momento evolutivo de la enfermedad. En pacientes normonutridos, se ha demostrado que una nutrición hipocalórica o trófica (10 kcal/kg/día) durante los primeros días de la enfermedad, en la fase aguda, tiene ventajas y se podría retrasar el aporte total calculado, en el caso de que fuera necesario, unos 5 o 7 días. Esto se debe a que, el gasto energético en las primeras fases de la enfermedad crítica está prácticamente cubierto con la producción endógena de energía. Por este motivo, un aporte exógeno sobreañadido produciría una hipernutrición, con los efectos deletéreos asociados a la misma al no suprimirse la producción endógena de energía mediante el aporte exógeno de estos sustratos. Además, se inhibiría la autofagia, mecanismo que favorece la recuperación de los tejidos lesionados. Las recomendaciones de expertos sugieren que durante la primera semana de la enfermedad crítica se aporte un 70% de los requerimientos calóricos estimados por calorimetría indirecta (o, en su defecto, entre 15-20 kcal/kg/día en pacientes normonutridos). Posteriormente, una vez superada la fase aguda, el aporte debería aumentarse (25 kcal/kg/día), llegando incluso a alcanzar las 30-35 kcal/kg/día, en la fase anabólica, cuando haya cesado el cuadro inflamatorio del paciente. No obstante, en pacientes sépticos con ventilación mecánica, se han observado mayores requerimientos energéticos que los comentados previamente, durante la fase de destete del respirador, debido al aumento del trabajo respiratorio.

En cuanto al aporte proteico, se recomienda (también con bajo nivel de evidencia) administrar al menos 1,3 g de proteínas/kg/día, si bien cabe considerar que, en determinados subgrupos de pacientes (aquellos que precisen técnicas continuas de reemplazo renal o grandes quemados) y en fases más avanzadas de la enfermedad (una vez superada la fase aguda), este aporte debería aumentarse hasta llegar incluso a 2,5 g de proteínas/kg/día. Al igual que el aporte calórico, el aporte proteico deberá administrarse de forma progresiva, no alcanzando las dosis descritas para la fase aguda de la enfermedad antes del cuarto o quinto día. La suplementación de la dieta con aminoácidos aislados como la arginina o la glutamina ha sido estudiada en el paciente séptico. En el caso de la arginina, la evidencia es escasa, por lo que las guías no recomiendan su empleo de forma sistemática. Sin embargo, un pequeño estudio de pacientes en situación de *shock* séptico a los que se les administró este nutriente demostró un incremento en la producción de NO, sin repercusión hemodinámica, y mejoró el catabolismo proteico. Por ello, aunque la evidencia es baja, podría considerarse su empleo en algún caso seleccionado. No ocurre así con la glutamina, que no ha demostrado beneficios en el paciente séptico, pudiendo ser su uso perjudicial, contribuyendo a un aumento de la mortalidad en los pacientes con *shock* séptico y disfunción multiorgánica.

1. HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

Con respecto a los hidratos de carbono y con el objetivo de evitar la hiperglucemia de estrés, se aconsejan las fórmulas con hidratos de carbono de bajo índice glucémico, incorporando almidones no hidrolizados, oligosacáridos, como las maltodextrinas, polioles o disacáridos, como la isomaltulosa (dietas específicas para diabetes). En la NP, la fuente de hidratos de carbono es la glucosa, cuyo aporte máximo no debería sobrepasar los 3,5 g/kg/día.

En relación con el aporte de lípidos, se recomienda una dosis entre 0,7 y 1,3 g/kg/día (correspondiente al 25 – 40% del aporte calórico total), debiendo reducir ésta en casos de hipertrigliceridemia >400 mg/dl. Las nutriciones enriquecidas con emulsiones de aceite de pescado mejoran la relación ω -6/ ω -3, ejerciendo un cierto efecto antiinflamatorio que podría tener cierto interés farmacológico en el tratamiento nutricional de los pacientes sépticos, como demuestran algunos estudios en los que el empleo de estas emulsiones se ha asociado a una reducción en los días de ventilación mecánica y de la estancia en UCI.

Sobre la suplementación de micronutrientes con potencial efecto antioxidante, no existen tampoco recomendaciones para su empleo de forma sistemática en el soporte nutricional del paciente séptico. Algunos estudios observaron que pacientes con bajos niveles plasmáticos de selenio, presentaban un mayor número de infecciones nosocomiales. Sin embargo, estudios posteriores que suplementaron las dietas de pacientes sépticos con este mineral, no demostraron mejorar la evolución de los enfermos. Respecto a otros micronutrientes como las vitaminas C y D o el zinc, tampoco existen recomendaciones más allá de su suplemento sólo en aquellos pacientes en los que se conocen niveles bajos.

Control glucémico y monitorización de la glucemia.

El tratamiento de la hiperglucemia de estrés en el paciente crítico ha sido objeto de continuo debate, siendo uno de los aspectos más controvertidos y estudiados en los últimos años.

No sólo la hiperglucemia tiene efectos deletéreos en los pacientes sépticos, sino también la hipoglucemia severa (niveles de glucosa plasmática <40 mg/dl), que también se presenta con relativa frecuencia en los pacientes sépticos, especialmente en aquellos más graves. De hecho, tanto la hipoglucemia severa como la moderada (niveles de glucosa plasmática <70 mg/dl) se han asociado, de forma independiente, a un aumento de la mortalidad en el paciente crítico. Los mecanismos por los que la hipoglucemia aumenta la mortalidad en la sepsis y el tiempo de hipoglucemia requerido para causar daño, no se conocen con exactitud. Las células neuronales serían las principales damnificadas ante una situación de hipoglucemia severa, ya que estas células se basan casi exclusivamente en el metabolismo de la glucosa para la generación de energía. Sin embargo, no

hay grandes estudios sobre el pronóstico neurológico y cognitivo a largo plazo de estos pacientes sépticos que han sufrido situaciones de hipoglucemia, más o menos mantenidas, durante su evolución.

A lo largo de los últimos años, se han desarrollado e investigado diferentes estrategias para el control de la glucemia en el paciente crítico, con diferentes formas de administración de insulina, así como distintos métodos de monitorización de la glucemia. A principios del siglo *xxi*, diferentes grupos de investigación de la universidad de Leuven (Bélgica), estudiaron y compararon la aplicación de dos protocolos de tratamiento mediante administración de insulina en pacientes críticos. El primer protocolo, perseguía conseguir un control estricto de la glucemia, manteniendo un objetivo de 80-110 mg/dl, mediante la administración de dosis muy elevadas de insulina intravenosa (terapia insulínica intensiva). El segundo, optaba por un manejo más convencional, manteniendo unos objetivos de glucemia entre 180-210 mg/dl. A pesar de que estos estudios demostraron inicialmente una disminución de la mortalidad en el grupo de pacientes tratados con el protocolo de manejo estricto, no tardaron en ser criticados por otros estudios posteriores, como el NICE-SUGAR, llevado a cabo en 2009. Este estudio incluyó 6.104 pacientes hospitalizados en UCI y comparó el control intensivo de la glucemia (con objetivos entre 81-108 mg/dl) con el control convencional (definido por glucemias objetivo entre 140-180 mg/dl). Se evidenció una mayor mortalidad a los 90 días entre el grupo de pacientes tratados con el manejo intensivo, así como un mayor número de episodios de hipoglucemia severa, que condicionaban un incremento considerable del riesgo de muerte en estos enfermos.

Teniendo en cuenta todos estos antecedentes, diferentes guías de práctica clínica (como la guía internacional para el Manejo de la Sepsis y del *Shock* Séptico de la Campaña "Sobrevivir a la Sepsis" o las guías elaboradas por el grupo de trabajo de metabolismo y nutrición (GTMYN) de la sociedad española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)), recomiendan monitorizar la glucemia de forma regular a todos los pacientes críticos, tratando con insulino terapia a todos aquellos pacientes que presenten niveles plasmáticos de glucemia superiores a 180 mg/dl, intentando mantener valores de glucemia entre 140-180 mg/dl. Se han propuesto diferentes protocolos de infusión de insulina para lograr este objetivo, sin que exista un consenso en la actualidad. Lo que sí parece claro es que el empleo de estos protocolos y algoritmos disminuye el tiempo para alcanzar los valores objetivo de glucemia, disminuyendo los errores de cálculo y minimizando los eventos de hipoglucemia. El protocolo ideal, sería aquel que considerase en conjunto las particularidades individualizadas de cada paciente; antecedentes de DM, de insulinoresistencia o de otras alteraciones

1. HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

metabólicas, la gravedad de su enfermedad, la fuente de nutrientes y los valores previos y actuales de glucemia.

El efecto de la diabetes en la sepsis y el *shock* séptico también ha sido estudiado en los últimos años. No sólo no se han encontrado diferencias en la mortalidad entre pacientes diabéticos y no diabéticos ingresados por sepsis, sino que también se ha observado que los pacientes diabéticos podrían beneficiarse de objetivos de glucemia más elevados que los propuestos para pacientes no diabéticos. De hecho, la mortalidad más elevada en los pacientes sépticos con DM se ha asociado con glucemias inferiores a 100 mg/dl, a diferencia de lo observado entre los pacientes no diabéticos, en los que la mortalidad se eleva de forma importante, cuando la glucemia supera los 200 mg/dl. Así pues, si bien la diabetes ha demostrado asociación con otras complicaciones como una mayor tasa de enfermedad renal y de necesidad de hemodiálisis, no ha demostrado ser un factor de riesgo independiente predictor de mortalidad en los pacientes con sepsis. Incluso, podría considerarse un factor protector, a diferencia de lo observado en pacientes no diabéticos, en los que tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, se han relacionado con un mayor riesgo de muerte hospitalaria.

Otro concepto importante a tener en cuenta en los pacientes críticos y, particularmente, en los pacientes con sepsis es la "*variabilidad glucémica*". Se define como las fluctuaciones glucémicas agudas del paciente a lo largo de un día y puede ser reflejo de disglucemia inducida por enfermedad severa, control glucémico inadecuado, o ambas. Este parámetro se ha asociado también, de forma independiente, con un aumento de la mortalidad en pacientes sépticos. Existen diferentes índices para monitorizar la variabilidad glucémica; probablemente, el más empleado sea el porcentaje del coeficiente de variación (CV), que expresa la relación entre la desviación estándar de una muestra de glucemia en sangre y su media. Dado que tanto las alteraciones extremas de la glucemia (hipoglucemia e hiperglucemia), como una elevada variabilidad glucémica ($CV \geq 20\%$) presentan efectos deletéreos y aumentan la mortalidad del paciente crítico con sepsis, se considera imprescindible la monitorización constante de la glucemia. Se recomienda el análisis de sangre arterial o venosa sobre la muestra de sangre capilar, debido a que las lecturas de los glucómetros capilares pueden ser inexactas en estos pacientes, debido a las alteraciones en la perfusión tisular que, con frecuencia, presentan. En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de medición seriada de glucemia, como la monitorización subcutánea continua y la medición *online* a través de un catéter venoso central con membrana de microdiálisis. Aunque ambas técnicas continúan siendo objeto de investigación, representan un futuro prometedor para el control glucémico del paciente crítico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McConnell KW, Coopersmith CM. Pathophysiology of septic shock: From bench to bedside. *Presse Med.* 2016;45(4 Pt 2):e93-8.
2. Conway-Morris A, Wilson J, Shankar-Hari M. Immune Activation in Sepsis. *Crit Care Clin.* 2018;34(1):29-42.
3. Evans L, Rhodes A, Waleed A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47:1181-1247.
4. Ingels C, Gunst J, Van den Berghe G. Endocrine and Metabolic Alterations in Sepsis and Implications for Treatment. *Crit Care Clin.* 2018;34:81-96.
5. Aleman L, Guerrero J. Hiperglicemia por sepsis: del mecanismo a la clínica. *Rev Med Chile.* 2018;146:502-510.
6. Andersen SK, Gjedsted J, et al. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *Journal of Leukocyte Biology.* 2004;75(3):413-21.
7. Van Cromphaut SJ, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Glucose Metabolism and Insuline Resistance in Sepsis. *Current Pharmaceutical Design.* 2008;14(19):1887-99.
8. Ortiz C, Valenzuela F, Yébenes JC. Recomendaciones para el tratamiento nutrometabólico especializado del paciente crítico: sepsis y shock séptico. Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Med Intensiva.* 2020;44 Supl 1:55-9.
9. De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients.* 2020;12(2):395.
10. Singer P, Blaser AR, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition.* 2019;38(1):48-79.
11. Berger MM, Blaser AR, et al. Monitoring nutrition in the ICU. *Clinical Nutrition.* 2019;38(2): 584-593.
12. Perez de la Cruz A, Pered Millares JM, Manzano Manzano F. Control de la hiperglicemia de estrés. Estado actual. *Nutr Clin Med.* 2019;XIII (1):1-18.





Hiperglucemia en el postoperatorio

Joana Nicolau Ramis

RESUMEN

La hiperglucemia en el período postoperatorio es una entidad cada vez más frecuente por diversas razones. El envejecimiento de la población hace que la incidencia de diabetes entre los pacientes que van a ser sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica sea una comorbilidad frecuente y, a veces, el control antes de la misma es subóptimo. Por otro lado, existe un porcentaje importante de pacientes que se diagnostican de diabetes durante la estancia hospitalaria por dicha cirugía. Finalmente, hasta en un 60% de los pacientes existe la hiperglucemia de estrés *per se*, en donde diversas causas relacionadas con el proceso quirúrgico, como el propio estrés que aumenta la secreción de hormonas contrarreguladoras, fármacos anestésicos, patrones diferentes de alimentación, etc., hacen que aumenten los valores de glucemia en pacientes sin alteraciones previas del metabolismo hidrocarbonado. Independientemente de que el paciente tenga o no diabetes previa, la hiperglucemia en el postoperatorio se asocia a un incremento del riesgo de complicaciones perioperatorias, aumento de la estancia hospitalaria y mortalidad. En la base etiopatogénica de estas complicaciones estarían implicados el estrés oxidativo, la inflamación crónica de bajo grado y las anomalías protrombóticas y vasculares. El manejo de la hiperglucemia es fundamental y se basa en el tratamiento con insulina y un adecuado aporte nutricional. Asimismo, al alta, es indispensable la individualización del tratamiento y un seguimiento periódico.

Palabras clave

Hiperglucemia, diabetes, diagnóstico, estrés, insulina, nutrición, inflamación, postoperatorio, mortalidad, complicación postquirúrgica.

ÍNDICE

- **INTRODUCCIÓN /
CONSIDERACIONES GENERALES**
- **EPIDEMIOLOGÍA**
- **FISIOPATOLOGÍA**
- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**
- **DIAGNÓSTICO**
- **MANEJO: PREVENCIÓN Y
TRATAMIENTO**

INTRODUCCIÓN / CONSIDERACIONES GENERALES

La hiperglucemia durante el período postoperatorio es una entidad muy prevalente en los pacientes quirúrgicos, tanto si los pacientes intervenidos tienen un diagnóstico previo de diabetes como si no tienen esta condición metabólica.

Aunque no solo la hiperglucemia influye en la evolución de un paciente durante el período postoperatorio, por lo que se ha sugerido hablar más de disglucemia, entidad que engloba también la hipoglucemia y la variabilidad glucémica.

La presencia de una hiperglucemia durante el período postoperatorio ha sido estudiada ampliamente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, aunque también hay datos en cirugía general y cirugía ortopédica. Como es de esperar, los pacientes con una hiperglucemia durante este período, tanto si tienen o no una diabetes previa, tienen un riesgo incrementado de complicaciones postquirúrgicas, como son una mayor necesidad de precisar transfusiones, un mayor riesgo de desarrollar neumonías intrahospitalarias, infecciones del lecho quirúrgico, así como una estancia hospitalaria más prolongada y una mayor mortalidad.

La fisiopatología de esta entidad, como se explicará en el apartado correspondiente, es el resultado del efecto producido por el estrés quirúrgico y la anestesia sobre las hormonas contrarreguladoras, con el consiguiente incremento de la gluconeogénesis hepática y la disminución de la sensibilidad periférica a la insulina, resultando en una hiperglucemia.

El manejo de esta condición metabólica resulta primordial para evitar complicaciones tras la cirugía. Idealmente, la visita preanestésica debería servir para identificar esos pacientes con un control glucémico subóptimo con el fin de mejorarlo antes del día de la intervención. Si bien es cierto que existen protocolos detallados y estandarizados para el manejo durante la cirugía y en la estancia en una Unidad de Cuidados Intensivos, parece que el traslado a una planta convencional, habitualmente quirúrgica, está menos protocolizado. Del mismo modo, los ingresos por intervenciones quirúrgicas podrían ser un excelente momento para optimizar el control glucémico de estos pacientes en caso de que éste fuera subóptimo.

Una adecuada planificación de la cirugía, así como un abordaje multidisciplinar supondría un manejo de excelencia que reduciría las complicaciones en estos pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) ha adquirido en el siglo XXI unas magnitudes de pandemia. Según datos de 2021 de la Federación Internacional de Diabetes, la diabetes afecta a unos 537 millones de personas en todo el mundo,

1. HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

constituyendo una de las enfermedades con un mayor crecimiento global del siglo XXI. Concretamente en España, su prevalencia se sitúa en torno al 14% de la población adulta. La mayor longevidad de la población condiciona también un incremento de esta prevalencia de diabetes, así como una mayor necesidad de intervenciones quirúrgicas de diversa índole.

Hasta el momento, la mayor parte de estudios publicados son con pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La hiperglucemia, definida como cifras de glucosa venosa superiores a 140 mg/dl, es muy común tanto en pacientes críticos como sometidos a cirugía cardíaca, con una prevalencia que sitúa en torno a 40-60% de los pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), aumentando hasta el 60-80% entre las personas intervenidas de cirugía cardíaca.

Con respecto a la cirugía general hay menos datos de prevalencia de hiperglucemia entre los pacientes ingresados por este motivo, aunque parece ser que ésta es algo menor, situándose en torno a los 40% de pacientes. Y aún son más escasos los datos de prevalencia de disglucemia publicados en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, aunque parece ser que en estos pacientes la prevalencia de hiperglucemia sería la más alta, presentándose en más del 80% de los pacientes ingresados por este tipo de intervenciones.

En este sentido es importante destacar que la mayoría de los pacientes con hiperglucemia en estos contextos tienen una diabetes diagnosticada previamente. Los pacientes con diabetes conocida, incluso con un buen control glucémico crónico, suelen experimentar un empeoramiento transitorio durante el ingreso por diferentes razones, como el propio estrés condicionado por la cirugía y la anestesia, las alteraciones en los patrones de alimentación y tipos de nutrición en este período, el uso frecuente de glucocorticoides, las pautas erráticas de fármacos hipoglucemiantes, etc.

Sin embargo, hasta en un 40-60% de pacientes críticos o sometidos a una cirugía mayor sin historia previa de diabetes sufrirán una hiperglucemia de estrés, que se resolverá al alta en la mayoría de los pacientes.

Finalmente, habrá un grupo minoritario de pacientes en donde el diagnóstico de diabetes se produzca durante el ingreso, por lo que se recomienda la determinación de una hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes con cifras de glucemia durante el ingreso superiores a 140 mg/dl. Pese a que durante el ingreso la HbA1c puede verse alterada por diversos motivos, como las transfusiones (frecuentes tras una cirugía mayor), la insuficiencia renal o hepática (tanto agudas como crónicas), un valor igual o superior a 6,5%, sería diagnóstico de diabetes.

Teniendo en cuenta que en España la prevalencia de DM2 no diagnosticada en la población adulta se sitúa en torno al 6%, merece la pena hacer un cribado

mediante la determinación de la HbA1c en pacientes ingresados que tengan unas cifras de glucemia durante el ingreso superiores a 140 mg/dl.

FISIOPATOLOGÍA

El mantenimiento de la euglucemia es fundamental para un correcto funcionamiento de la fisiología humana, y se trata de un proceso dinámico que se va regulando continuamente. La homeostasis de la glucosa en un individuo sano depende de un perfecto equilibrio entre la producción endógena de glucosa por parte del hígado y los riñones y su utilización en los tejidos periféricos. En este sentido, la insulina es la hormona encargada de inhibir la producción hepática de glucosa y fomentar la utilización de la glucosa circulante por parte de los tejidos periféricos.

En situación de ayuno, la disminución de las concentraciones plasmáticas de insulina condicionará una lipólisis, con la consiguiente salida plasmática de glicerol y, en caso de necesidad se activará la proteólisis, liberándose lactato y aminoácidos (alanina), que serán usados como sustratos de la gluconeogénesis. Del mismo modo, el exceso de glucosa se almacena en forma de glucógeno en el hígado y, en condiciones de ayuno se liberará mediante el proceso de glucogenólisis. Todos estos procesos dependen de la interacción de la insulina y las hormonas contrarreguladoras (glucagón, cortisol, hormona de crecimiento y catecolaminas).

En una situación de estrés, como una intervención quirúrgica, la salida de hormonas contrarreguladoras a la circulación antagoniza el efecto de la insulina, condicionando un aumento de la gluconeogénesis hepática y una disminución de la utilización periférica de la glucosa, resultado todo ello en una hiperglucemia. Por un lado, el aumento no fisiológico de glucagón contrarresta la acción de la insulina en la homeostasis de la glucosa, al potenciar la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Además, la secreción de catecolaminas favorece la secreción de glucagón e inhibe la salida de insulina de las células β pancreáticas, que a su vez dificulta la captación periférica de glucosa. Por otro lado, un exceso de cortisol circulante estimula el catabolismo proteico y favorece la síntesis hepática de glucosa. Finalmente, y pese a que su papel en situaciones de estrés no queda del todo claro, la hormona de crecimiento potenciaría la síntesis hepática de glucosa e induciría una situación de insulinoresistencia.

Por ello, una respuesta fisiológica al estrés comporta una activación de diferentes ejes neuroendocrinos que resultan en una salida al torrente sanguíneo de todas estas hormonas de la contrarregulación anteriormente mencionadas. Además de la hiperglucemia resultante, también existiría un incremento secundario

1. HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

de diferentes citoquinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-6 e IL-1, que empeorarían aún más la insulinorresistencia, el metabolismo hidrocarbonado y el déficit de insulina circulante. Además, esta situación de hiperglucemia también dificultaría la síntesis y secreción de insulina por parte de las células β del páncreas, por un efecto de glucotoxicidad sobre ellas.

Finalmente, la hiperglucemia mantenida comporta la formación de ROS (*Reactive Oxygen Species*), que pueden ejercer efectos deletéreos sobre diferentes vías de señalización. Los ROS pueden producir daños a nivel celular, tanto en las membranas como a nivel de ADN. Asimismo, el estrés oxidativo también contribuye tanto a la disfunción celular β como a la mitocondrial, con el consiguiente empeoramiento de la hiperglucemia.

Por todo ello, se han descrito diversos mecanismos por los cuales la hiperglucemia inducida por el estrés incrementa el riesgo de complicaciones y la mortalidad en pacientes críticos o sometidos a una intervención quirúrgica.

Por una parte, la hiperglucemia condiciona una diuresis osmótica que conduce a una potencial hipovolemia, una disminución del filtrado glomerular y una azotemia prerrenal. En pacientes con diabetes y un control metabólico subóptimo, la hiperglucemia se ha asociado a un incremento del riesgo de infecciones por una alteración de la función leucocitaria, que incluye un descenso de la fagocitosis, alteración de la neutralización de bacterias y quimiotaxis. También condiciona una potencial alteración en la síntesis de colágeno dificultándose la cicatrización de las heridas.

Del mismo modo, la presencia de citoquinas proinflamatorias comporta un incremento de la permeabilidad vascular y la activación leucocitaria y plaquetaria. Ello, junto con la hiperglucemia, disminuye la producción de óxido nítrico que condiciona una disfunción endotelial al dificultar la dilatación vascular y favorecer las alteraciones a nivel de la hemostasia.

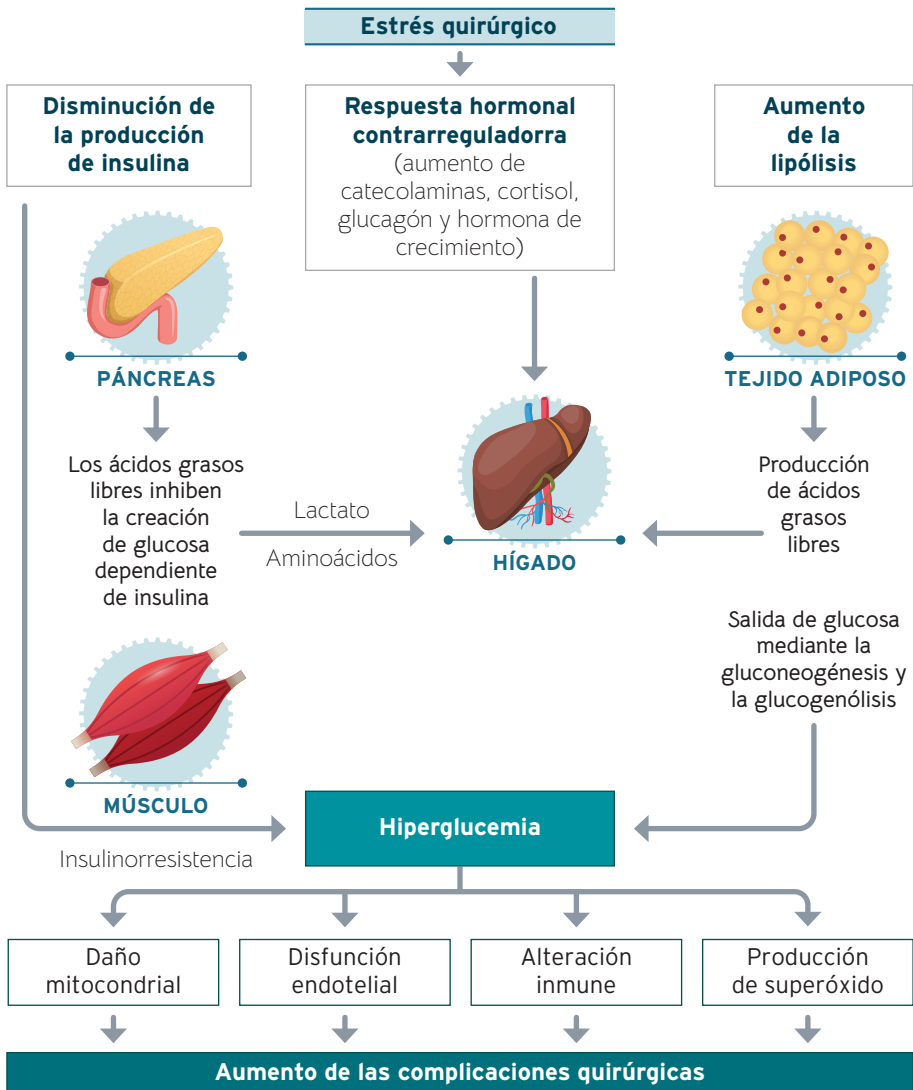
El tratamiento de la hiperglucemia mediante insulina normaliza las alteraciones a nivel hormonal e inflamatorio. También reduce la producción de ROS, induce la vasodilatación y suprime la agregación plaquetaria. Finalmente, la reducción de la lipólisis como fuente de glicerol para la neoglucogénesis, se ha asociado a disminuciones en el riesgo de trombosis.

La fisiopatología de la hiperglucemia de estrés se ha representado en la **FIGURA 1**.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica cardinal típica de un mal control glucémico, es decir, poliuria, polidipsia y pérdida de peso, son poco valorables en los pacientes hospitalizados que van a ser o han sido sometidos a una intervención quirúrgica, puesto que todos estos

FIGURA 1 → Fisiopatología del estrés



síntomas pueden verse alterados por múltiples factores, como la sueroterapia, los agentes anestésicos, las interacciones farmacológicas, el nivel de consciencia del paciente, etc. Por ello, resultan poco específicas en estos casos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que mantener unos objetivos de glucemia estrictos no es una solución recomendable, ya que, en estos casos, los síntomas de hipoglucemia también son menos percibidos por el paciente.

1. HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

Como se expondrá a continuación, más que las manifestaciones clínicas derivadas de una situación de un control glucémico subóptimo, se ha estudiado el efecto de la hiperglucemia sobre el riesgo de presentar complicaciones perioperatorias, el aumento de la estancia media hospitalaria o la mortalidad.

En cuanto al período intraoperatorio, la mayor parte de datos provienen de estudios realizados en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. En un estudio retrospectivo en donde se analizaron más de 400 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, se vio que por cada 20mg/dl de aumento de glucosa a partir de cifras superiores a 100 mg/dl, se evidenciaba un incremento del 30% de complicaciones postoperatorias, tanto pulmonares como renales, así como un aumento de la mortalidad. Sin embargo, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, en donde se incluyeron pacientes con y sin diabetes tratados mediante insulina en perfusión endovenosa para mantener unas cifras de glucemia entre 80 y 100 mg/dl, en comparación con otro grupo cuyo objetivo de glucemia era inferior a 200 mg/dl, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a complicaciones postoperatorias.

Hay que tener en cuenta que, en cualquier cirugía, independientemente de si existe o no una hiperglucemia perioperatoria, los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo quirúrgico, por la propia condición metabólica y por las comorbilidades frecuentemente asociadas, como la obesidad, la hipertensión arterial, junto con las complicaciones micro y macroangiopáticas concomitantes.

De hecho, en los pacientes con diabetes, cualquier cirugía ortopédica se asocia a un mayor riesgo de transfusiones posquirúrgicas, infecciones, neumonías intrahospitalarias, aumento de la estancia hospitalaria e incremento de la mortalidad. En un metaanálisis reciente, la presencia de diabetes se asociaba a un riesgo significativamente superior de infección de la herida quirúrgica en pacientes sometidos a artroplastia e incluso mayor si se trataba de cirugía espinal, incluso tras ajustar por el impacto de la hiperglucemia de estrés y el IMC.

En la hiperglucemia de estrés, cuando las cifras de glucemia media se sitúan por encima de 200 mg/dl son un factor de riesgo independiente de infección de la herida quirúrgica dentro de los primeros 30 días tras la intervención. De hecho, después de un politraumatismo, existe un riesgo hasta siete veces mayor de presentar infecciones de la herida quirúrgica en pacientes con cifras de glucemia perioperatorias superiores a 220 mg/dl.

No solo la hiperglucemia de estrés aumenta el riesgo de complicaciones tras una cirugía, sino también el control glucémico previo. Niveles de HbA1c superiores a 7% se han asociado a un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía torácica o lumbar (35% vs. 0%). De hecho, a medida que aumentan los niveles de HbA1c existe un mayor riesgo de

aumento de la estancia media hospitalaria y de tromboembolismos pulmonares en pacientes sometidos a cirugía ortopédica. Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar la asociación entre el riesgo de mayor morbimortalidad y niveles subóptimos de HbA1c en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, por lo que, actualmente, no se puede determinar un nivel de HbA1c a partir del cual el riesgo de complicaciones tras una cirugía ortopédica aumente de forma significativa.

También se han realizado algunos estudios sobre el efecto de la hiperglucemia en los pacientes sometidos a cirugía colorrectal, en donde la hiperglucemia perioperatoria, independientemente de que el paciente tenga o no antecedentes personales de diabetes, se ha asociado a un aumento significativo de complicaciones, tanto infecciosas como no infecciosas.

Por otro lado, ha existido mucho debate sobre cuál debería ser el intervalo ideal de glucemia en donde se redujeran tanto la morbimortalidad como la estancia hospitalaria sin aumentar el riesgo de hipoglucemias tanto en el paciente crítico como en aquel sometido a una cirugía cardíaca. De hecho, parece que unos objetivos de control glucémico entre 140-180 mg/dl han demostrado no incrementar el riesgo de infecciones intrahospitalarias, fracaso renal agudo o mortalidad en pacientes ingresados en una UCI o sometidos a una cirugía cardíaca. Por el contrario, unos objetivos de control glucémico más estrictos, glucemias inferiores a 110 mg/dl, no han demostrado beneficio adicional en reducir las complicaciones o mortalidad y sí han incrementado de forma significativa el riesgo de presentar hipoglucemias.

DIAGNÓSTICO

Durante la hospitalización, independientemente de que el paciente haya sido diagnosticado previamente de diabetes o tenga una hiperglucemia de estrés puntual, la monitorización continua y frecuente, e idealmente siguiendo unos protocolos estandarizados, es la base para conseguir unos resultados clínicos óptimos y evitar las complicaciones perioperatorias.

La frecuencia de la monitorización de las cifras de glucosa, así como cuándo realizarlas dependerá del patrón de ingesta, el tratamiento hipoglucemiante y, en caso de estar bajo tratamiento insulínico, la vía de administración de ésta y su posología.

Para pacientes ingresados en UCI o con perfusión endovenosa continua de insulina, se recomienda realizar determinaciones de glucosa cada 1-2 horas. Estas medidas son incluso más importantes cuando la hiperglucemia es muy marcada, ya que las necesidades de insulina endovenosa en las primeras horas son elevadas. El estrés generado por el postoperatorio, el dolor, la administración

1. HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

concomitante de drogas vasoactivas o una infección concomitante son factores que pueden aumentar los requerimientos insulínicos.

Cuando los pacientes son trasladados a una planta de hospitalización convencional, la frecuencia de monitorización de la glucosa disminuye, y suele coincidir con el momento de las ingestas en caso de tolerancia oral o cuando el paciente esté mediante nutrición enteral por tomas. En cambio, cuando el paciente recibe nutrición parenteral o enteral continua, se suelen realizar determinaciones de glucosa cada 6 horas.

Hay que tener en cuenta que la monitorización de glucosa mediante determinación de la glucosa capilar, especialmente en los pacientes ingresados en la UCI, puede ser menos fiable debido a múltiples interferencias. Por ese motivo, en pacientes con accesos vasculares permanentes, especialmente cuando hay edemas, *shock* o drogas vasoactivas, se prefiere esa muestra a la sangre capilar. Recientemente, se ha propuesto el uso de monitorización continua de glucosa entre los pacientes críticos, en donde existe una medición, habitualmente cada 5 minutos, de sangre intersticial. Sin embargo, la disminución de la fiabilidad con el uso de ciertos fármacos como el paracetamol y un riesgo aumentado de formación de trombos y oclusión o infección del catéter, hace que su uso aún no esté extendido y validado.

MANEJO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Una adecuada evaluación preoperatoria resulta imprescindible para evitar complicaciones durante y después de la intervención quirúrgica. Según los datos publicados, existe una alta prevalencia de individuos adultos con diabetes no diagnosticada, por lo que, pese a que actualmente un despistaje de diabetes durante la evaluación anestésica no se realiza de forma rutinaria, debería considerarse. De hecho, en un estudio realizado en pacientes sin un diagnóstico previo de diabetes que iban a ser sometidos a una cirugía electiva, se evidenció una hiperglucemia en hasta el 25% de los pacientes el mismo día de la intervención.

El retraso o fracaso en identificar a los pacientes con diabetes y/o hiperglucemia de estrés ha demostrado que incrementa el riesgo de complicaciones perioperatorias de forma muy significativa, que incluyen una mayor necesidad de realizar maniobras de resucitación, reintubación, una mayor estancia media hospitalaria y un aumento de la mortalidad.

En este sentido, la determinación de la HbA1c en la evaluación prequirúrgica en pacientes con diabetes conocida ayuda a determinar el grado de control glucémico para poder identificar a los pacientes con un potencial riesgo incrementado de complicaciones perioperatorias. Del mismo modo, la determinación de la

HbA1c de rutina en cualquier paciente antes de una cirugía programada permitiría, no solo determinar el grado de control glucémico en los pacientes con diabetes, sino también diagnosticar esta enfermedad.

Sin embargo, hoy en día, y debido a que existe una discordancia significativa en los estudios hasta el momento publicados, no existe un valor específico de HbA1c por el cual exista un riesgo suficiente para retrasar el acto quirúrgico. En algunos estudios, se ha sugerido que el riesgo de complicaciones postoperatorias aumenta de forma significativa a partir de cifras de HbA1c superiores a 6,5-8%. Sin embargo, la mayor parte de estudios no tienen en cuenta a la HbA1c como una variable continua, sino que la categorizan como una variable dicotómica con unos *cut-off* arbitrarios, por lo que no aportan datos relevantes para establecer un valor crítico. Además, algunos estudios no han podido demostrar que exista una asociación entre unos niveles de HbA1c más altos y un mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas. Por todo ello, en la actualidad, no es posible establecer un valor de HbA1c a partir del cual el riesgo de la intervención quirúrgica supere al beneficio. Una posible explicación sería que en la diabetes hay tanto mecanismos por los cuales este riesgo quirúrgico puede aumentar, como la aterosclerosis, la lesión de órganos diana, los productos avanzados de glicación, la inflamación crónica de bajo grado, la presencia de disautonomía, etc., que el control glucémico óptimo a corto-medio plazo no resulta suficiente para contrarrestar al resto de mecanismos potencialmente dañinos.

Si bien es cierto que hoy en día no se ha demostrado que un mal control glucémico prequirúrgico suponga un mayor riesgo demostrado de complicaciones peroperatorias, sí que el control glucémico durante y después del acto quirúrgico resulta imprescindible para mejorar el pronóstico de estos pacientes. Para ello, como se ha comentado en el apartado anterior, resulta imperativa una monitorización frecuente de las cifras de glucosa.

El tratamiento del paciente con diabetes o hiperglucemia de estrés será diferente dependiendo de si se trata del momento de la intervención quirúrgica, el postoperatorio inmediato (habitualmente en una UCI) o tardío (en una planta de hospitalización). Del mismo modo, también sería recomendable un seguimiento ambulatorio tras el alta hospitalaria.

El tratamiento insulínico en una UCI o unidad de reanimación posanestésica se realiza principalmente con insulina endovenosa en perfusión continua. Existen protocolos en donde se modifica la velocidad de esta perfusión en función de las cifras de glucemia, que se realizan habitualmente cada 1-2 horas. Durante este período, al recibir habitualmente el paciente nutrición parenteral, con un aporte bajo de hidratos de carbono, resulta bastante fácil calcular las necesidades de insulina. Si durante la estancia en la UCI el paciente inicia tolerancia oral, bien

1. HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

mediante nutrición enteral o con una dieta, es posible continuar con la administración de insulina mediante perfusión endovenosa, aunque lo más fisiológico es cambiar a una pauta bolo-basal, que reproduce de manera bastante similar la secreción fisiológica de la insulina. En este sentido, el cálculo de las dosis de insulina subcutánea a recibir se realiza en función de las necesidades de insulina endovenosa recibida y el aporte de carbohidratos que va a recibir el paciente. Habitualmente se suele empezar con una dosis total de insulina subcutánea calculando el 80% de las necesidades diarias de insulina endovenosa que han precisado y repartirlas en un 50% en forma de insulina basal y un 50% en forma de bolos. Se recomiendan los análogos de insulina, tanto basales como prandiales, por su vida media y su menor riesgo de hipoglucemias. Hay que tener en cuenta que, debido a la corta vida media de la insulina endovenosa, se debe administrar la dosis de insulina basal correspondiente al menos una hora antes de la suspensión de la perfusión de insulina.

Por otro lado, los pacientes sin diabetes conocida y con una hiperglucemia de estrés suelen necesitar menos de 1-2 U/h de insulina endovenosa, por lo que no es necesario iniciar una pauta bolo-basal y se recomienda mantener una pauta correctora de insulina en la planta, y únicamente añadir una insulina basal si en la planta convencional precisa rescates frecuentes de insulina correctora.

En cuanto al manejo nutricional en una UCI, se aconseja iniciar algún tipo de nutrición si la estancia en UCI se prevé mayor de 48 horas. Con el fin de evitar un síndrome de realimentación, es importante introducir de forma progresiva el aporte nutricional, especialmente en malnutridos o en los que ha existido un ayuno prolongado antes del ingreso en la UCI. Siempre que sea posible se preferirá la vía oral a la nutrición enteral (NE) o parenteral (NPT) y, en caso de no cubrir los requerimientos nutricionales de esta forma, se aconseja suplementar con fórmulas específicas. Cuando la vía oral no sea posible, debería iniciarse de forma precoz (<48 horas) una NE, preferiblemente en perfusión continua. En el caso de contraindicación de uso de la vía gastrointestinal, se aconseja iniciar NPT en un período de 3 a 7 días desde el ingreso en UCI, tendiendo a ser conservadores en el aporte de nutrientes.

Por ello, en la fase precoz de la enfermedad aguda, se aconseja una nutrición hipocalórica, es decir, inferior al 70% del gasto energético, hasta pasado el tercer día, en donde se puede aumentar a una nutrición isocalórica, es decir, hasta el 80-100% del gasto energético. En cuanto al aporte de los diferentes macronutrientes, durante la enfermedad en fase crítica se puede calcular 1,3 g/kg proteínas/ día, a alcanzar de forma progresiva. En cuanto al aporte de hidratos de carbono, es aconsejable no superar los 5 mg/kg/minuto. Finalmente, el aporte de lípidos es importante y aunque con un aporte inferior a 1,5 g/kg/día y siempre

adaptándose de forma individual según la tolerancia del paciente y preferiblemente en forma de EPA+DHA.

Por otro lado, la hipoglucemia, definida como una cifra de glucosa inferior a 70 mg/dl, es el efecto adverso más frecuente asociado al tratamiento con insulina. Desde la publicación del estudio NICE-SUGAR, en donde se vio que las hipoglucemias entre los pacientes ingresados incrementaban significativamente el riesgo de mortalidad, los objetivos de control son menos estrictos para minimizar el riesgo de hipoglucemias. Se ha visto que las hipoglucemias aumentan el riesgo de arritmias, aumentan la morbilidad hospitalaria y la mortalidad.

El tratamiento al alta dependerán de diferentes factores, como son el tipo de hiperglucemia (hiperglucemia de estrés, diabetes conocida, diabetes de diagnóstico durante la hospitalización); En el caso de pacientes con un diagnóstico previo de diabetes, será el grado de control glucémico previo al ingreso, ya que puede ser un buen momento para la optimización en caso de que sea subóptimo; también las dosis de insulina requeridas durante el ingreso para conseguir un buen control glucémico; y finalmente el tratamiento farmacológico previo a la hospitalización (insulina u otros fármacos hipoglucemiantes).

En líneas generales, en pacientes sin diabetes y que han presentado una hiperglucemia de estrés, las necesidades de insulina se suelen reducir rápidamente en el postoperatorio. El tratamiento hipoglucemiante no es habitualmente necesario, aunque sí se recomienda un seguimiento tras el alta, ya que hasta el 60% de estos sujetos tendrán diabetes en el primer año desde el episodio. Se aconseja al menos un seguimiento al mes y después de forma anual o siempre que existan síntomas sugestivos de debut de diabetes o en cualquier situación de estrés u hospitalización. Es por ello, que resulta primordial reflejar en el informe de alta el diagnóstico de hiperglucemia de estrés.

En los pacientes cuyo diagnóstico de diabetes se ha realizado durante el ingreso, no solo es importante un tratamiento farmacológico adecuado, que se basará en las cifras de HbA1c y las necesidades de insulina durante el ingreso, sino que también una educación diabetológica es esencial para conseguir un adecuado control glucémico. En este sentido, el paciente debe ser consciente de lo que supone este diagnóstico, así como conocer las potenciales complicaciones agudas y crónicas en caso de un mal control glucémico. El paciente recibirá consejos básicos sobre una dieta equilibrada y, en caso de sobrepeso u obesidad, como reducir el aporte calórico en unas 250-500 kcal/día para promover una pérdida de peso de al menos el 5%. Del mismo modo, se debe promover la realización de un mínimo de 150 minutos de ejercicio aeróbico a la semana. Posteriormente, y con la ayuda de una nutricionista y/o enfermera educadora en diabetes estos conocimientos se irán ampliando de forma progresiva.

1. HIPERGLUCEMIA POR ESTRÉS

En los pacientes con diabetes ya diagnosticada antes del ingreso, éste puede suponer una oportunidad idónea para optimizar el control glucémico. Los pacientes con HbA1c aceptables, generalmente inferiores a 8%, pueden reiniciar su tratamiento hipoglucemiante habitual al alta. En los pacientes con cifras de HbA1c entre 8-10% debería valorarse intensificar el tratamiento hipoglucemiante o, en caso de ser necesario, iniciar una insulina basal, empezando con el 50% de los requerimientos del hospital y ajustarse progresivamente de forma ambulatoria. En el caso de que la HbA1c sea superior a 10%, la necesidad de insulina basal asociada a otros fármacos hipoglucemiantes o a alguna dosis de insulina prandial es indiscutible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besançon S, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* abril de 2020; 162:108072.
2. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, et al. Prevalence of obesity, diabetes and other cardiovascular risk factors in Andalusia (southern Spain). Comparison with national prevalence data. The Di@bet.es study. *Rev Española Cardiol Engl Ed.* junio de 2014;67(6):442-8.
3. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr Edinb Scotl.* febrero de 2019;38(1):48-79.
4. Galindo RJ, Fayfman M, Umpierrez GE. Perioperative Management of Hyperglycemia and Diabetes in Cardiac Surgery Patients. *Endocrinol Metab Clin North Am.* marzo de 2018;47(1):203-22.
5. Akiboye F, Rayman G. Management of Hyperglycemia and Diabetes in Orthopedic Surgery. *Curr Diab Rep.* febrero de 2017;17(2):13.
6. Cheisson G, Jacqueminet S, Cosson E, Ichai C, Leguerrier A-M, Nicolescu-Catargi B, et al. Perioperative management of adult diabetic patients. Preoperative period. *Anaesth Crit Care Pain Med.* junio de 2018;37 Suppl 1:S9-19.
7. Cheisson G, Jacqueminet S, Cosson E, Ichai C, Leguerrier A-M, Nicolescu-Catargi B, et al. Perioperative management of adult diabetic patients. Intraoperative period. *Anaesth Crit Care Pain Med.* junio de 2018;37 Suppl 1:S21-5.
8. Cheisson G, Jacqueminet S, Cosson E, Ichai C, Leguerrier A-M, Nicolescu-Catargi B, et al. Perioperative management of adult diabetic patients. Postoperative period. *Anaesth Crit Care Pain Med.* junio de 2018;37 Suppl 1:S27-30.
9. Peacock TS. Perioperative Hyperglycemia: A Literature Review. *AORN J.* enero de 2019;109(1):80-6.
10. Lopez LF, Reaven PD, Harman SM. Review: The relationship of hemoglobin A1c to postoperative surgical risk with an emphasis on joint replacement surgery. *J Diabetes Complications.* diciembre de 2017;31(12):1710-8.
11. Di Luzio R, Dusi R, Mazzotti A, Petroni ML, Marchesini G, Bianchi G. Stress Hyperglycemia and Complications Following Traumatic Injuries in Individuals With/Without Diabetes: The Case of Orthopedic Surgery. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020; 13:9-17.



HIPERGLUCEMIA EN LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA





Cáncer hematológico y trasplante de células hematopoyéticas

Miguel Antonio Sampedro-Núñez

RESUMEN

Los pacientes con cáncer hematológico y trasplante de progenitores hematopoyéticos tienen un alto riesgo de desnutrición e hiperglucemia debido a la conjunción de factores como la exposición frecuente a glucocorticoides exógenos, el uso de inmunosupresores, el estrés ocasionado por los diversos tratamientos citotóxicos y, además, la necesidad frecuente de usar nutrición parenteral. La desnutrición e hiperglucemia en estos pacientes se ha asociado con un mal pronóstico. De hecho, se ha reportado un mayor riesgo de infección, una menor duración de la remisión y una mayor morbilidad y mortalidad. Sin embargo, las intervenciones para prevenir la desnutrición generalmente se inician en una fase avanzada del plan de tratamiento oncohematológico y los objetivos de glucosa durante este proceso no están bien establecidos. Además, hay pocos datos prospectivos que evalúen si el control de la glucosa y la desnutrición mejora el pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave

Diabetes, glucocorticoides, hiperglucemia, neoplasia maligna hematológica, trasplante de células hematopoyéticas.



ÍNDICE

- **DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE CON CÁNCER HEMATOLÓGICO Y TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**
- **HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES CON CÁNCER HEMATOLÓGICO Y TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**
- **SOPORTE NUTRICIONAL DURANTE HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES CON CÁNCER HEMATOLÓGICO Y TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**
- **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE CON CÁNCER HEMATOLÓGICO Y TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Generalidades y prevalencia de la desnutrición en el paciente con cáncer hematológico y trasplante de progenitores hematopoyéticos

Las neoplasias malignas hematológicas son un grupo heterogéneo de enfermedades que se originan en los tejidos linfoides y hematopoyéticos. Las enfermedades más comunes incluyen el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, el mieloma múltiple, las leucemias agudas y crónicas, las neoplasias mieloproliferativas y el síndrome mielodisplásico¹.

La desnutrición es muy prevalente en los pacientes con enfermedad hematológica. De hecho, se estima que aproximadamente un 49% de los pacientes pueden estar desnutridos y precisan un manejo nutricional avanzado². No obstante, las intervenciones para prevenir la desnutrición generalmente se inician con frecuencia en una fase avanzada del plan de tratamiento oncohematológico, mucho después de que hayan aparecido los síntomas iniciales³.

Las opciones terapéuticas de este proceso oncológico incluyen quimioterapia sistémica, radiación y, ocasionalmente, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Cada año se realizan más de 30.000 trasplantes autólogos en todo el mundo, la mayoría de los cuales son por mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin y leucemias agudas⁴. El trasplante autólogo consiste en la infusión de los propios precursores hematopoyéticos del paciente, obtenidos antes del tratamiento de acondicionamiento. La infusión de los precursores, de un donante histocompatible, se denomina trasplante alogénico. Lo más habitual es que antes de cualquier tipo de TPH se administre un tratamiento de quimioterapia agresivo (fase de acondicionamiento). Estos tratamientos de quimioterapia pueden durar varios días o semanas y comprometer gravemente el estado nutricional de los pacientes. Las altas dosis de quimioterapia intensifican los efectos secundarios, y los pacientes pueden presentar astenia, inmunosupresión y existe un alto riesgo de mucositis. Además, es frecuente, como se verá en el desarrollo de este capítulo que estos pacientes presenten **hiperglucemia**. Todo esto combinado con la alteración del gusto (disgeusia) hace que sea prácticamente imposible para los pacientes mantener un nivel de nutrición adecuado con su dieta habitual. Finalmente, algunos pacientes sometidos a trasplante pueden desarrollar una complicación grave denominada la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Esta se ocasiona cuando los linfocitos T del donante reconocen como extraño los antígenos del receptor. Se distinguen dos tipos de rechazo, uno que ocurre a corto plazo (agudo) y otro que puede ocurrir a mediano-largo plazo (crónico). En

esta condición será necesario el uso de corticoides exógenos que producirán **hiperglucemia**, además de inmunosupresores y profilaxis antiinfecciosa, asociado a múltiples medidas de soporte nutricional **¡ TABLA 1 !**⁵.

Tratamiento nutricional en pacientes con cáncer hematológico y trasplante de progenitores hematopoyéticos

Cuando se aborda la nutrición, las intervenciones típicas elegidas incluyen nutrición parenteral total o nutrición enteral cuando el paciente no puede tolerar la ingesta oral, o sino un abordaje oral suplementado con fórmulas de soporte nutricional avanzado. Cederholm, Eriksson y Palmblad⁶ indicaron en su estudio que la nutrición parenteral total normalmente se iniciaba cuando se impedía la ingesta oral durante 2-3 tres días en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia para la remisión de la leucemia. Se evidenció que, en pacientes adultos con leucemia aguda, una pérdida de peso menos grave (junto con una duración intermedia de la neutropenia y la fiebre) se asociaba con las tasas de remisión más altas. Hung, Bauer, Horsley e Isenring⁷ realizaron un estudio para determinar la satisfacción con los servicios de nutrición del paciente sometido a un trasplante de progenitores hematopoyéticos comparando la atención habitual con una atención que incluía la intervención nutricional. Se evidenció que, los pacientes

TABLA 1 → **Guías ASPEN sobre el soporte nutricional de los pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)**

GRADO DE RECOMENDACIÓN	RECOMENDACIÓN
A	–
B	<ul style="list-style-type: none">• El soporte nutricional está indicado en pacientes que van a ser sometidos a TPH que estén malnutridos o que, previsiblemente, van a ser incapaces de ingerir y/o absorber los nutrientes durante un periodo prolongado de tiempo
C	<ul style="list-style-type: none">• Los pacientes recibirán consejo dietético en relación con la manipulación e ingesta de alimentos para evitar el riesgo de infección durante la etapa de neutropenia.• La nutrición enteral se empleará aquellos pacientes cuya ingesta oral es inadecuada para alcanzar sus requerimientos nutricionales.• El soporte nutricional es apropiado en EICH moderada-grave con ingesta oral insuficiente y/o malabsorción.• La glutamina por vía parenteral puede ser beneficiosa.
D	<ul style="list-style-type: none">• Los pacientes sometidos a TPH están en riesgo de malnutrición. Todos deben ser sometidos a un cribado nutricional para identificar aquellos que requieran una valoración y un plan de cuidados nutricionales.

con cáncer tratados con trasplante de progenitores de hematopoyéticos estaban más satisfechos cuando su atención sanitaria incluía un soporte nutricional. No obstante, la mayoría de las evaluaciones de intervenciones nutricionales que se han realizado en pacientes hematológicos se han realizado después del trasplante (fase de vigilancia de enfermedad injerto contra huésped) y no antes del trasplante (antes de la quimioterapia de acondicionamiento). Tampoco se ha evaluado que tipo de soporte nutricional oral podría producir una mejoría en la hiperglucemia del paciente hematológico. En general los estudios retrospectivos solo han demostrado que los pacientes con nutrición parenteral total presentan más hiperglucemia en comparación con los pacientes hematológicos que solo reciben soporte nutricional enteral u oral⁸.

HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES CON CÁNCER HEMATOLÓGICO Y TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Generalidades y prevalencia de la hiperglucemia en pacientes con cáncer hematológico y trasplante de progenitores hematopoyéticos:

Los pacientes con cáncer hematológico y trasplante de progenitores hematopoyético tienen un mayor riesgo de hiperglucemia por el uso de glucocorticoides exógenos, el uso de inmunosupresores como tacrolimus y el soporte con nutrición parenteral como se ha mencionado previamente. Además, estos pacientes pueden recibir quimioterapia de un perfil más agresivo lo cual puede aumentar las hormonas de estrés y promover la hiperglucemia (**ver capítulo de Quimioterapia**). La enfermedad de injerto contra huésped se caracteriza por producir un medio inflamatorio que en sí mismo puede contribuir al desarrollo de hiperglucemia a través de mecanismos directos⁹.

Varios estudios han examinado la prevalencia de hiperglucemia en pacientes con cánceres hematológicos. En un estudio de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, sometidos a terapia de inducción con ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona (corticoide exógeno), la hiperglucemia (definida como dos o más determinaciones de glucosa >200 mg/dl durante los primeros 30 días de inducción de quimioterapia) ocurrió en el 37% de los pacientes¹⁰. Además, se ha reportado que en el caso de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH), hasta el 30% de los pacientes tenían diabetes dentro de los 2 años posteriores al trasplante⁴. También, en estudios prospectivos a largo plazo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, se ha descrito una mayor prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes, incluida la resistencia a la insulina y la adiposidad visceral, particularmente en aquellos pacientes que han

recibido radioterapia craneal, lo que ha sugerido que podría tener relación con una lesión hipotalámica o una deficiencia de la hormona del crecimiento¹¹. Finalmente, se ha descrito que la dosis de radiación al páncreas es un predictor significativo de diabetes posterior incluso en pacientes con linfoma¹².

Impacto de la hiperglucemia en la morbimortalidad de pacientes con cáncer hematológico y trasplante de progenitores hematopoyéticos

La hiperglucemia en pacientes con enfermedad hematológica se ha relacionado con malos resultados en términos de morbimortalidad. En general, la hiperglucemia se ha asociado a una mayor mortalidad hospitalaria¹³ y una duración más breve la remisión completa¹⁴. Además, se ha descrito que los pacientes hematológicos que reciben corticoides presentan una correlación positiva entre la glucemia media y el riesgo de infección posterior a un episodio de neutropenia¹⁵. Otros eventos adversos en pacientes hematológicos incluyen también una mayor toxicidad relacionada con la quimioterapia¹⁶. Los pacientes con diabetes en general tienen un mayor riesgo de infección debido a la disfunción inmunitaria. Sin embargo, la mayoría de los estudios que examinan los resultados son relativamente pequeños y hay pocos datos prospectivos disponibles. El mecanismo de estas asociaciones no está claro y se desconoce hasta qué punto podrían ser causa o consecuencia¹⁷.

Evaluación y tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con cáncer hematológico y trasplante de progenitores hematopoyéticos

Cualquier paciente hematológico que esté gravemente enfermo, que sea nuevo en el uso de glucocorticoides o que esté recibiendo alimentación enteral o parenteral debe tener controles glucémicos pautados **FIGURA 1**. Las mediciones de glucosa capilar pueden suspenderse después de 48 h para pacientes sin diabetes conocida si todas las glucosas en sangre son inferiores a 140 mg/dl (sin insulina) y siempre que se mantenga estable en la dosis de glucocorticoides. Los controles durante la hospitalización suelen ser más laxos. De hecho, se acepta que una glucosa de 140 a 180 mg/dl es aceptable para la mayoría de los pacientes hospitalizados, y una glucosa <200 mg/dl es razonable para los pacientes que reciben glucocorticoides¹⁷. No obstante, hay que recordar que con frecuencia los glucocorticoides suelen afectar solo la glucemia posprandial más que la glucemia en ayunas, en cuyo caso los niveles de glucosa posprandiales son más sensibles que los niveles en ayunas para detectar la diabetes inducida por glucocorticoides. Además, la hemoglobina glicada (HbA1c) debe interpretarse con

FIGURA 1 → Manejo de la hiperglucemia inducida por glucocorticoides en el paciente hospitalizado no crítico

Cualquier paciente hematológico que esté gravemente enfermo, que sea nuevo en el uso de glucocorticoides o que esté recibiendo alimentación entera! o parenteral debe tener **controles glucémicos pautados**

DIABETES PREEXISTENTE**Diabetes tipo 1 preexistente**

Los pacientes con diabetes tipo 1 que están recibiendo glucocorticoides pueden permanecer en su régimen habitual de insulina en bolo basal aunque será esperable un incremento de dosis.

Diabetes tipo 2 preexistente

Se recomienda suspender los tratamientos no basados en insulina (i) al momento del ingreso. Las pautas actuales recomiendan dosis diarias totales iniciales de insulina de 0,3 a 0,5 unidades por kg de peso (50% i basal y 50% para i rápida)

HIPERGLUCEMIA INDUCIDA EN PACIENTE CON GLUCOCORTICOIDES (SIN DIABETES PREEXISTENTE)**Hiperglucemia leve-moderada (<200 mg/dL)**

Empezar con pauta de corrección con insulina rápida (lispro o aspart) en desayuno, comida y cena. Si se usan glucocorticoides de vida media larga hay que considerar el uso de una insulina basal diaria (glargina o detemir).

Hiperglucemia moderada (200-300 mg/dL)

Empezar con pauta de corrección con insulina rápida (lispro o aspart) en comidas asociado a insulina basal (glargina o detemir).

Hiperglucemia grave (>300 mg/dL)

Empezar con perfusión de insulina si la hiperglucemia es refractaria a tratamiento con insulina subcutánea. Una vez resuelta la hiperglucemia grave, continuar con pauta de corrección con insulina rápida (lispro o aspart) en comidas asociado a insulina basal (glargina o detemir).

precaución en pacientes con neoplasias hematológicas, debido a las imprecisiones impuestas por la hematopoyesis alterada y también por las transfusiones frecuentes, y no puede valorar las alteraciones a corto plazo que pueden producir los glucocorticoides exógenos.

En general, el tratamiento de la diabetes preexistente o la hiperglucemia inducida por glucocorticoides en el hospital requiere terapia con insulina, que se

TABLA 2 → Antidiabéticos más habituales en España y sus efectos adversos.

ANTIDIABÉTICOS MÁS HABITUALES EN ESPAÑA	EFECTOS ADVERSOS
Biguanidas: metformina	Molestias gastrointestinales
Sulfonilureas: glibenclamida, glibequirida y gliclazida.	Hipoglucemias
Glinida: repaglinida	Hipoglucemias
IDPP-4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina	Hipertransaminemia
Agonistas del receptor GLP-1: exenatida, dulaglutida, liraglutida y semaglutida	Molestias gastrointestinales
¡SGLT-2: daglifozina, canaglifozina y empaglifozina	Infecciones urinarias

adapta según las necesidades nutricionales, el control de glucosa inicial y otros factores concomitantes como el tipo y la dosis de los glucocorticoides exógenos. En ausencia de ensayos aleatorizados bien diseñados en el paciente oncohematológico, las estrategias de tratamiento son basadas en aquellas publicadas en paciente hospitalizado no crítico¹⁸. En el caso de pacientes ya tratados con antidiabéticos orales o inyectables es importante reconocer que su perfil de efectos adversos se puede ver potenciado por los distintos tratamientos quimio y/o radioterápicos por lo que se suele recomendar que se sustituyan por insulino terapia ¡ **TABLA 2** ¡.

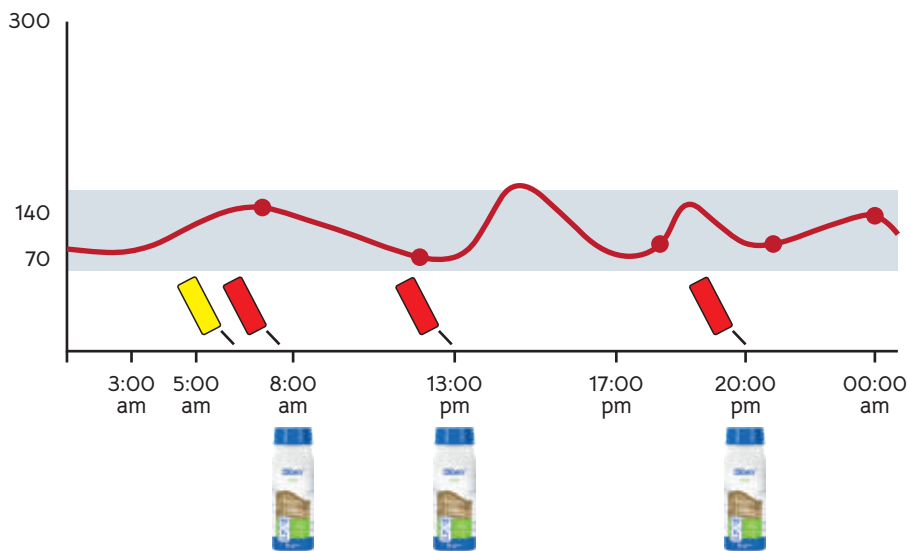
Además, es recomendable que el régimen de insulina debe reflejar la duración del efecto del glucocorticoide. Por ejemplo, la prednisona una vez al día tiene una duración más corta que se puede controlar sin usar un análogo de insulina de acción prolongada, mientras que la hidrocortisona dosificada a intervalos de 6 h o la dexametasona una vez al día tienen una mayor duración de acción y un mayor riesgo de causar hiperglucemia en ayunas y en este contexto requerir insulina basal de acción prolongada¹⁷. En este contexto, si se utiliza un corticoide de vida media corta, el uso de insulina NPH (duración intermedia) se ha planteado como una opción válida. En la ¡ **FIGURA 1** ¡ se ofrece un algoritmo terapéutico.

En el ambiente extrahospitalario se requiere un seguimiento estrecho y ajuste del tratamiento, idealmente con la ayuda de pautas de auto titulación que se le explican al paciente. Es importante recordar que los pacientes tienen un mayor riesgo a largo plazo de desarrollar diabetes y, por lo tanto, deben someterse a exámenes de detección regulares. El control glucémico puede mejorar usando las estrategias mencionadas, pero se necesitan más estudios para determinar si estas medidas mejoran los resultados de los pacientes oncohematológicos.

Soporte nutricional durante hiperglucemia en pacientes con cáncer hematológico y trasplante de progenitores hematopoyéticos

Son pocos los estudios que describen el manejo de la hiperglucemia en pacientes con enfermedad hematológica que reciben nutrición enteral o parenteral. Los enfoques nutricionales deben optimizar la nutrición oral o enteral siempre que sea posible puesto que la nutrición parenteral se asocia con hiperglucemia como se ha comentado previamente⁸. Los pacientes hospitalizados con hiperglucemia o diabetes a menudo reciben dietas controladas bajas en carbohidratos, pero estas dietas pueden no ser factibles en pacientes hematológicos para quienes cualquier ingesta oral es un desafío por la hiporexia o la mala tolerancia que pueden presentar. Además, es importante comprender que la hiperglucemia del paciente oncológico tiene diferentes determinantes (glucocorticoides como se ha mencionado, terapia específica para diabetes y ejercicio) pero el apetito y tipo de alimentación del paciente también condicionará el control glucémico que tendrá a lo largo del día. Se muestra un diagrama que intenta ilustrar esta condición **FIGURA 2**. Como se puede observar en el diagrama, en ocasiones habrá que compatibilizar el soporte nutricional pautado con el tratamiento insulínico del paciente.

FIGURA 2 → Ejemplo de control glucémico y soporte nutricional



Línea roja: control glucémico; Zona azul: Control glucémico deseable en torno a 70-140 mg/dl; Rectángulo amarillo: hora de infusión de insulina basal; Rectángulo rojo: hora de infusión de insulinas rápidas.

De esta manera, el régimen de insulina debe adaptarse a las necesidades de cada paciente. Un pequeño estudio clínico aleatorizado entre una población general de pacientes hospitalizados mostró que la insulina basal subcutánea es más eficaz que la dosificación de corrección sola entre pacientes con hiperglucemia que reciben nutrición enteral¹⁹.

Finalmente, es importante resaltar que no existe consenso sobre cómo debe ser la composición de las fórmulas específicas para diabetes²⁰. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en los últimos años solo recomienda que se debe individualizar la dieta a cada paciente y ya no ofrece una proporción ideal de macronutrientes²¹. En este sentido, a nivel de suplementos orales y alimentación por sonda específica para diabetes, existen dos grandes grupos: aquellas fórmulas específicas para la diabetes con alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados y otro subgrupo de fórmulas con una proporción estándar de macronutrientes (50-55% de calorías totales en forma de hidratos de carbono, 30-35% grasas y 15% proteínas). Para responder esta pregunta, un metaanálisis reciente intenta comparar los beneficios metabólicos de las fórmulas específicas para la diabetes con alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados con las fórmulas estándar en pacientes adultos con diabetes²² y concluye que la fórmulas ricas en ácidos grasos monoinsaturados presentan un mejor control de la glucosa y de los factores de riesgo metabólico en los pacientes con diabetes o hiperglucemia inducida por estrés en comparación con las fórmulas estándar. En el caso de la nutrición parenteral, las infusiones bajas en dextrosa o bajas en calorías reducen la incidencia de exceso de hiperglucemia²³. Lamentablemente no existen ensayos controlados aleatorios que comparen varios enfoques de la terapia con insulina en la nutrición parenteral (NPT). En general, la infusión intravenosa de insulina es la vía preferida de administración de insulina en cuidados intensivos, ya que las dosis se pueden ajustar rápidamente al estar en una perfusión que no depende del ritmo de infusión de la NPT. Para pacientes estables, la insulina se puede agregar directamente a la bolsa de NPT. Además, si la nutrición parenteral se infunde continuamente durante 24 horas, la inyección subcutánea de un análogo de insulina de acción prolongada con un bolo corrector de insulina rápida puede ser adecuado²⁴.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el paciente oncohematológico se solapa con frecuencia la desnutrición y el diagnóstico de hiperglucemia o diabetes *mellitus*. Este proceso de hiperglucemia tiene diferentes determinantes al paciente diabético habitual (corticoterapia, ejercicio, apetito, estrés por quimio-radioterapia y el tipo de soporte nutricional). Se debe orientar al paciente sobre como compatibilizar el soporte nutricional

pautado con el tratamiento insulínico del paciente. La hiperglucemia en estos pacientes se ha asociado con mortalidad, complicaciones infecciosas, toxicidad a la quimioterapia, remisión de la enfermedad y enfermedad injerto contra huésped. El control glucémico puede mejorar usando las estrategias comentadas. No obstante, se necesitan más estudios para determinar si tales medidas mejoran los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34.
2. Isenring E, Cross G, Kellett E, Koczwara B, Daniels L. Nutritional status and information needs of medical oncology patients receiving treatment at an Australian public hospital. *Nutr Cancer*. 2010;62(2):220-8.
3. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(2):183-90.
4. Griffith ML, Jagasia M, Jagasia SM. Diabetes mellitus after hematopoietic stem cell transplantation. *Endocr Pract*. 2010;16(4):699-706.
5. August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(5):472-500.
6. Cederholm T, Eriksson K, Palmblad J. Nutrition and acute leukemia in adults: relation to remission rate and survival. *Haematologia (Budap)*. 2002;32(4):405-17.
7. Hung YC, Bauer J, Horsley P, Isenring E. Patient satisfaction with nutrition services amongst cancer patients treated with autologous stem cell transplantation: a comparison of usual and extended care. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27 Suppl 2:333-8.
8. Sheean PM, Freels SA, Helton WS, Braunschweig CA. Adverse clinical consequences of hyperglycemia from total parenteral nutrition exposure during hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(6):656-64.
9. Gebremedhin E, Behrendt CE, Nakamura R, Parker P, Salehian B. Severe hyperglycemia immediately after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation is predictive of acute graft-versus-host disease. *Inflammation*. 2013;36(1):177-85.
10. Petryk A, Baker KS, Frohnert B, Moran A, Chow L, Sinaiko AR, et al. Blunted response to a growth hormone stimulation test is associated with unfavorable cardiovascular risk factor profile in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(3):467-73.
11. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Lee ML, Andreoni S, Geloneze B, Lederman H, et al. Cranial radiotherapy predisposes to abdominal adiposity in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. *Radiat Oncol*. 2013;8:39.

2. HIPERGLUCEMIA EN LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA

12. De Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, Haddy N, Guibout C, Winter D, et al. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):1002-10.
13. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Blum W, Byrd JC, Klisovic RB, Marcucci G, et al. Hyperglycemia in patients with acute myeloid leukemia is associated with increased hospital mortality. *Cancer*. 2007;110(1):96-102.
14. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, Haymond MW, Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr*. 2009;155(1):73-8.
15. Derr RL, Hsiao VC, Saudek CD. Antecedent hyperglycemia is associated with an increased risk of neutropenic infections during bone marrow transplantation. *Diabetes Care*. 2008;31(10):1972-7.
16. Brunello A, Kapoor R, Extermann M. Hyperglycemia during chemotherapy for hematologic and solid tumors is correlated with increased toxicity. *Am J Clin Oncol*. 2011;34(3):292-6.
17. Healy SJ, Dungan KM. Hyperglycemia in patients with hematologic malignancies. *Curr Diab Rep*. 2015;15(3):8.
18. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):16-38.
19. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, Selzer F, Karslioglu E, Idriss AM, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2009;32(4):594-6.
20. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(1):23-36.
21. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-54.
22. Sanz-Paris A, Matia-Martin P, Martin-Palmero A, Gomez-Candela C, Camprubi Robles M. Diabetes-specific formulas high in monounsaturated fatty acids and metabolic outcomes in patients with diabetes or hyperglycaemia. A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2020;39(11):3273-82.
23. Schloerb PR. Glucose in parenteral nutrition: a survey of U.S. medical centers. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28(6):447-52.
24. Schönenberger K, Reber E, Dürig C, Baumgartner A, Efthymiou A, Huwiler V, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients Receiving Parenteral Nutrition. *Front Clin Diabetes Healthc* 3: 829412.



Quimioterapia

Victoria Luna López

Martín López de la Torre Casares

RESUMEN

La presencia de hiperglucemia es una de las alteraciones más frecuentes en el paciente con cáncer; al aumento del estrés metabólico y oxidativo que suele conllevar su enfermedad *per se*, se asocian otros factores tales como el tratamiento quirúrgico, las infecciones y la utilización de algunos fármacos citorreductores que también favorecen la aparición de dicha hiperglucemia. Las nuevas moléculas empleadas en las llamadas terapias dirigidas que actúan inhibiendo receptores tales como el IGF-1R, el IR y el EGFR y rutas intracelulares como PI3K/AKT/mTOR tienen resultados positivos frente al control del crecimiento y la apoptosis celular, pero pueden inducir hiperglucemia al alterar la unión de la insulina a su receptor y su transporte intracelular y disminuir la síntesis de glucógeno. La diabetes descompensada por el tratamiento oncológico, o la hiperglucemia de nueva aparición, conllevan la aparición de nueva sintomatología en el paciente con cáncer, así como un aumento de las comorbilidades, de sus ingresos hospitalarios y de su pronóstico en general. Además, se conoce que la hiperglucemia puede influir en modificar algunas de las características biológicas de las células tumorales, facilitando por distintos mecanismos la progresión tumoral y las metástasis. La monitorización del control glucémico se hace imprescindible en estos pacientes, así como la intervención terapéutica con medidas nutricionales y farmacológicas.

ÍNDICE

- **INTRODUCCIÓN**
- **EPIDEMIOLOGÍA**
- **MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS QUE PRODUCEN HIPERGLUCEMIA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA**
- **CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA**
- **PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO**

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia es un efecto secundario frecuente en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia y que puede producir la aparición de nuevos síntomas, facilitar el desarrollo de infecciones, empeorar la evolución de su proceso oncológico y alterar aún más la calidad de vida de estas personas. El diagnóstico precoz de la misma y su adecuado manejo terapéutico van a conducir a una disminución de las comorbilidades asociadas a la hiperglucemia y va a facilitar la continuidad del tratamiento quimioterápico.

Varios factores influyen en que algunos pacientes con cáncer presenten hiperglucemia de inicio o empeoramiento del control glucémico cuando existe diabetes *mellitus* previa. En el paciente con cáncer existe un elevado estrés metabólico que conlleva un aumento del catabolismo que directa o indirectamente afectan al estado nutricional y al metabolismo hidrogenado. En estos pacientes aumentan algunos procesos metabólicos tales como la glicólisis anaeróbica con una mayor producción de lactato, el cual va a ser utilizado por el hígado para volver a formar glucosa a través del ciclo de Cori, y la síntesis de glucosa mediante la neoglucogénesis a partir de sustratos procedentes de la lipólisis y la proteólisis exacerbadas. Así mismo, hay un aumento del estrés oxidativo que da lugar al desarrollo de mayor resistencia insulínica. A esto se suman otras alteraciones que favorecen la hiperglucemia como son la localización anatómica del tumor, principalmente la pancreática, la capacidad de algunas células tumorales de liberar hormonas con capacidad glucogenolítica o neoglucogenolítica, la producción de citoquinas proinflamatorias que también inducen resistencia insulínica y la disminución de la actividad física y la sarcopenia que con frecuencia acompañan al paciente con enfermedad oncológica.

Por otra parte, el tratamiento oncológico que reciben estos pacientes puede provocar también hiperglucemia¹ con efectos que incluso pueden perdurar tras finalizar el tratamiento del cáncer². La mayoría de los fármacos antineoplásicos citotóxicos utilizados de forma tradicional en el tratamiento quimioterápico del cáncer tienen en general poco efecto hiperglucemiante. No obstante, en los últimos años el mejor conocimiento de la biología molecular de las células neoplásicas ha permitido el desarrollo de las llamadas terapias dirigidas; estas terapias actúan a nivel de distintas moléculas que activan rutas metabólicas intracelulares tales como la proteínquinasa MAPK y la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/AKT/mTOR, a través de receptores celulares como el IGF-1R, el IR y el EGFR. Estas moléculas producen múltiples beneficios en el control de la mitogénesis, produciendo una disminución de la supervivencia de las células tumorales asociada a una menor toxicidad para las células sanas. Sin embargo, tienen el inconveniente de producir algunos efectos secundarios tales como la hiperglucemia en un

porcentaje notable de los pacientes tratados con ellas³. Así mismo, la hiperglucemia puede estar producida o agravada por el frecuente empleo de glucocorticoides como tratamiento coadyuvante en los pacientes con cáncer, produciendo principalmente un aumento de la resistencia insulínica.

Además, cuando la hiperglucemia es severa puede aumentar el efecto tóxico de la quimioterapia y obligar a la interrupción de la misma. Además, la hiperglucemia mantenida puede influir en las características biológicas de las células tumorales, induciendo la activación de vías de señalización implicadas en el control del crecimiento, aumentando la progresión tumoral y conllevando un peor pronóstico y una mayor tasa de mortalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de hiperglucemia asociada a quimioterapia es muy variable, como muestran los numerosos estudios realizados con los diferentes fármacos **¡ TABLA 1 ¡**. En líneas generales se puede estimar que la frecuencia de hiperglucemia en pacientes que reciben quimioterapia es aproximadamente un 10-15%, pero si se desglosa por grupos de moléculas se aprecia que con algunas de

TABLA 1 → **Fármacos frente al cáncer que pueden producir hiperglucemia**

FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER	FRECUENCIA DE HIPERGLUCEMIA (%)
Fármacos citotóxicos	<ul style="list-style-type: none"> • 5-Fluor Uracilo 23 • L-Asparaginasa 7
Inhibidores de receptores IGF-1R e IR	<ul style="list-style-type: none"> • Cixutumumab 46 • Dalotuzumab 32 • Ganetespib 64 • Ceritinib 13 • Linsitinib 5
Inhibidores del receptor EGFR	<ul style="list-style-type: none"> • Rociletinib 22
Inhibidores de la vía PI3K	<ul style="list-style-type: none"> • Pictilisib 8 • Buparlisib 34
Inhibidores de la vía AKT	<ul style="list-style-type: none"> • MK-2206 9,5
Inhibidores de la vía mTOR	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus 22 • Ridaforolimus 19 • Temsirolimus 24
Inhibidores de receptores PD-1	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 40 • Nivolumab 1

ellas es mayor. Así, se producen alteraciones glucémicas en aproximadamente un 23% en sujetos con tumores sólidos tales como cáncer colorrectal y hematológicos tratados con agentes citotóxicos como el 5-fluorouracilo⁴. Dicha incidencia puede aumentar hasta el doble con algunas de las nuevas moléculas dirigidas a vías metabólicas relacionadas indirectamente con el metabolismo de la glucosa, tales como los inhibidores de la tirosinquinasa dirigidos al receptor celular IGF-1R, y ser de aproximadamente un 25% en pacientes tratados con el inhibidor específico de la vía mTOR, temsirolimus, por cáncer renal metastásico o cáncer de próstata⁵. Así mismo, se ha descrito el desarrollo de diabetes de etiología autoinmune por destrucción de células beta pancreáticas con una incidencia próxima al 1% en los pacientes con melanoma metastásico tratados con la molécula nivolumab dirigida a receptores PD-1⁶.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS QUE PRODUCEN HIPERGLUCEMIA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA

Los mecanismos por los que algunos fármacos antineoplásicos pueden producir hiperglucemia son muy variados, con el resultado final de dificultar la síntesis, liberación o acción de la insulina. Así mismo, dicha hiperglucemia depende de la predisposición individual de cada paciente, de la edad, del tipo de tumor, de la existencia concomitante de situaciones de aumento de estrés metabólico tales como infecciones, de la composición corporal del paciente y de la actividad física. La hiperglucemia suele ser dosis dependiente en la mayoría de los casos, pero en el caso de los fármacos inmunoterápicos no existe relación con la misma.

Por otro lado, la hiperglucemia inducida por quimioterapia suele ser reversible, pero en escasas ocasiones se ha descrito persistencia del trastorno glucídico tras finalizar el tratamiento oncológico. La prevalencia de diabetes en pacientes tras ser curados del cáncer es del 2,5 al 15,6%; menos del 1% podrían ser relacionados con un efecto directo de los fármacos de la quimioterapia, entre los que se encuentran los inhibidores de los receptores PD-1 y la L-asparaginasa.

Fármacos citotóxicos: 5-fluorouracilo y L-asparaginasa

El 5-fluorouracilo (5-FU) es uno de los pocos fármacos que pueden inducir hiperglucemia entre aquellos pacientes tratados con agentes citotóxicos clásicos. Este efecto secundario parece ser mediado por una respuesta pancreática disminuida al estímulo de la glucemia como consecuencia de un efecto tóxico del 5-FU sobre la célula beta pancreática. Feng y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo que incluía una población china compuesta por 422 pacientes con cáncer colorrectal tratados con 5-FU, de los cuales 362 no tenían alteraciones del metabolismo glucídico previo a la quimioterapia; de éstos últimos,

41 (11,3%) presentaron glucemia basal alterada y 42 (11,6%) diabetes franca. Así mismo, los autores describieron un impacto negativo en la evolución general y en la continuidad del tratamiento en los pacientes diabéticos⁴.

La asparagina es un constituyente habitual de las proteínas celulares requerido para su correcta diferenciación y supervivencia, y al ser hidrolizada por la enzima asparaginasa se induce un descenso en sus niveles que tiene como resultado la apoptosis de las células. La L-asparaginasa (L-aspart), bioquímicamente una amidohidrolasa, es un agente quimioterápico citotóxico empleado principalmente en oncología para tratar la leucemia linfoblástica aguda y el linfoma no Hodgkin. La L-aspart puede inducir hiperglucemia por su acción directa sobre la molécula de insulina, ya que altera la estructura química de ésta mediante la hidrólisis de sus residuos de asparagina, conllevando un defecto en la síntesis y la secreción pancreática de la misma con el resultado de hiperglucemia. Así mismo, se ha descrito hiperglucemia persistente tras finalizar la quimioterapia producida por pancreatitis y alteración de la microestructura pancreática.

Fármacos inhibidores específicos frente a los receptores IGF-1R e IR

Los IGF-1R e IR son receptores celulares presentes en las células sanas humanas pero que se expresan en mayores niveles en células tumorales, destacando entre otros orígenes aquellas de estirpe renal, mama, ovario, colon, próstata y hematopoyético. Estos receptores se han convertido en los últimos años en una excelente diana en la terapia contra el cáncer, ya que su activación conduce a la autofosforilación del dominio tirosina quinasa, con la consiguiente activación de las vías de señalización de las quinasas PI3K//AKT/mTOR y Ras/MAPK/quinasa extracelular (ERK), las cuales regulan la proliferación y la apoptosis celular y sobre los que pueden actuar terapias dirigidas antineoplásicas como anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas. A estos receptores se unen también con gran afinidad los factores de crecimiento parecidos a la insulina 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2) y, con una menor atracción, la propia insulina, colaborando así en mantener la homeostasis de la glucosa.

Por estos mecanismos descritos anteriormente se ha descrito hiperglucemia en el uso de cixutumumab en tumores sólidos de diversos orígenes de severidad variable y de forma dosis dependiente. En un estudio sobre pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con cixutumumab a dosis de 6 mg/kg/semana se desarrolló hiperglucemia hasta en el 46% de los pacientes. Así mismo, en un ensayo clínico en fase II realizado sobre 25 pacientes con tumores neuroendocrinos tratados con dalotuzumab (MK-O646) a dosis de 10 mg/kg/semana por vía intravenosa se documentó una incidencia de hiperglucemia severa en el 32% de ellos⁷.

Otros inhibidores del receptor IGF-1R como el ganetespib y el ceritinib también inducen hiperglucemia hasta en un 64 y 13%, respectivamente, de intensidad variable en estudios clínicos. Por otra parte, se ha descrito hiperglucemia leve y empeoramiento de diabetes previa en el uso antineoplásico de pequeñas moléculas que inhiben de forma dual los receptores IR e IGF-1R, tales como el linsitinib (OSI-906)⁸.

Inhibidores del receptor EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un receptor de membrana tirosina quinasa que pertenece a la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) y desempeña un papel clave en la regulación de la proliferación, la migración y la diferenciación celular. Dicho receptor no está relacionado con el metabolismo de la glucosa, por lo que las moléculas antineoplásicas que son inhibidores de dicho receptor no producen hiperglucemia. Sin embargo, el rociletinib, un inhibidor de 3^o generación frente al EGFR, produce en su metabolismo por células humanas las moléculas M460 y M502 que actúan sobre los receptores IGF-1R. En un estudio realizado por Sequist *et al.* en 92 pacientes que recibieron dosis terapéuticas de rociletinib se demostró que en el 22% de ellos se produjo hiperglucemia leve que en la mayoría de los casos se controló con reducción en la dosis de dicho fármaco o con metformina⁹.

Inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR

Una de las vías más frecuentemente mutada en numerosos tumores sólidos es la ruta de señalización celular PI3K/AKT/mTOR por lo que la síntesis de moléculas con efecto inhibitor de la misma ha alcanzado en los últimos años un rol importante contra la proliferación de las células neoplásicas. Los fármacos que inhiben la vía PI3K/AKT/mTOR (conocidos como inhibidores PI3K, AKT y mTOR) producen un descenso de los transportadores intracelulares de glucosa y un descenso de la glucogénesis hepática lo que puede conllevar la alteración del metabolismo glucídico.

La vía de la PI3K es estimulada fisiológicamente como consecuencia de la activación de receptores de membrana tirosina quinasa, los cuales fosforilan el sustrato del receptor de insulina. En un ensayo clínico en el que se trataba a pacientes con tumores sólidos avanzados con el inhibidor de la vía PI3K pictilisib, se describió una incidencia de hiperglucemia del 8%, al producir el fármaco una alteración en la acción de la insulina a nivel de su receptor celular. El buparlisib, en un estudio en fase 2 sobre pacientes con cáncer de mama metastásico, indujo hiperglucemia en el 34% de las pacientes¹⁰. Por otra parte, El inhibidor de AKT conocido como MK-2206, en un estudio multicéntrico en fase II sobre 21 pacientes con

carcinoma nasofaríngeo recurrente o metastásico, produjo hiperglucemia en el 9,5% de los pacientes tratados.

La vía mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), activada en múltiples tumores, y sus complejos proteicos TORC1 y TORC2, son capaces de generar proliferación y de evitar la muerte programada de las células, lo que conduce a un crecimiento incontrolado de las células tumorales. Esta vía responde a diferentes tipos de señales, entre las que se incluyen factores de crecimiento, citocinas e insulina. Los fármacos inhibidores de la vía mTOR entre los que destaca everolimus y temsirolimus, inducen la detención del ciclo celular de las células tumorales y tienen un efecto antiangiogénico al dificultar la capacidad de las células a adaptarse a la hipoxia y disminuir el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Desde un punto de vista metabólico, la vía mTOR regula la liberación de insulina y aumenta la resistencia de su acción en los distintos tejidos al alterar su cascada de señalización celular e incluso modificar en cierta forma la muerte celular de las células B pancreáticas. El everolimus, muy utilizado en el tratamiento de tumores neuroendocrinos, y el temsirolimus, aprobado para el tratamiento del cáncer renal metastásico, se asocian ambos a hiperglucemia con frecuencia e intensidad diferente según los tumores que tratan y de una forma no dosis-dependiente⁵.

Inhibidores de receptores PD-1

La inmunoterapia en el tratamiento del cáncer ha cobrado en la última década un elevado interés, sobre todo por los prometedores resultados en algunos tumores tales como melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer urotelial y linfoma de Hodgkin.

Los inhibidores de receptores PD-1 (muerte programada-1) y los inhibidores de PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) inducen la proliferación y activación de los linfocitos T con la finalidad de que ataquen a las células tumorales¹¹. Entre los primeros están nivolumab, cemiplimab y pembrolizumab y entre los segundos atezolizumab, avelumab, y durvalumab).

Sin embargo, a veces ocurren efectos adversos inmunes o toxicidad inmunológica con alteraciones en la tolerancia inmunológica hacia células humanas sanas y cuyo resultado es el desarrollo de enfermedades autoinmunes; entre ellas destacan por su mayor frecuencia, la hepatitis, la encefalitis, la colitis y la tiroiditis. También se ha descrito el desarrollo infrecuente de diabetes *mellitus* tipo 1 ocurrida por destrucción autoinmune de las células de los islotes pancreáticos, con el resultado de hiperglucemia severa y permanente por déficits de insulina. En un trabajo de Robert *et al.* se describió el desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 1 en un sólo paciente de una serie total de 206 pacientes tratados con Nivolumab por melanoma metastásico⁶.

Glucocorticoides

Los corticoides son fármacos muy usados en el tratamiento oncológico, bien por su efecto antineoplásico directo, como en el caso de los linfomas y la leucemia mieloide, o más frecuentemente como coadyuvante en el tratamiento quimioterápico de cualquier tumor por sus múltiples efectos beneficiosos del tipo antiinflamatorio, antialérgico, anti edema, antiemético, orexígeno, broncolítico, etc. Sin embargo, no están exentos de efectos secundarios, entre los que destacan, por su elevada frecuencia, la osteoporosis y la hiperglucemia.

La incidencia de diabetes de nueva aparición en pacientes hospitalizados tratados con glucocorticoides puede estar en torno al 50%, con una *odds ratio* de 1,36 a 2,31 según distintos estudios¹. En la fisiopatología de la diabetes inducida por glucocorticoides destaca un incremento de la resistencia insulínica con una disminución en la utilización periférica de la glucosa a nivel muscular y del tejido adiposo al disminuir la expresión de los GLUT. Así mismo, los glucocorticoides producen un aumento del catabolismo proteico muscular y del tejido adiposo, con la consecuente liberación de aminoácidos, ácidos grasos libres y triglicéridos al torrente sanguíneo, y esto favorece la gluconeogénesis hepática mediada por la activación del receptor alfa (*peroxisome proliferator-activated*). Así mismo, se ha descrito que el tratamiento con glucocorticoides a largo plazo tiene un efecto tóxico sobre las células beta del páncreas e induce una reducción de la liberación de insulina.

La hiperglucemia inducida por los glucocorticoides es dosis dependiente y además está muy influenciada por la vida media del glucocorticoide administrado, produciendo un pico de glucemia mayor aproximadamente a las 6 horas de su administración en el caso de metilprednisolona y prednisona y a las 8-10 horas en el caso de dexametasona. Otros predictores del calibre de la hiperglucemia producida por glucocorticoides son la edad del paciente, la presencia de sobrepeso u otras causas de reducida sensibilidad a la insulina y la presencia de determinados HLA como A30, B27 y Bw42¹².

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

La diabetes descompensada por el tratamiento oncológico o la de nueva aparición conllevan un aumento de las comorbilidades en el paciente con cáncer. Además de los síntomas habituales derivados de la hiperglucemia aguda o mantenida, ésta produce aumento del riesgo de infecciones, postoperatorios con mayor número de complicaciones y aumento de la probabilidad de ingreso hospitalario por cualquier causa, así como de la prolongación del mismo. Así mismo,

no hay que olvidar el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y de enfermedad renal crónica que la hiperglucemia mantenida puede favorecer en un futuro a estos pacientes.

Por otra parte, se conoce que la hiperglucemia puede influir en modificar algunas de las características biológicas de las células tumorales, facilitando por distintos mecanismos la progresión tumoral. Así, se ha descrito como la hiperglucemia puede activar vías de señalización celular implicadas en el control del crecimiento e inhibición de la apoptosis mediada por el citocromo C. Estudios realizados por Masur *et al.* demostraron cómo niveles elevados de glucosa e insulina modulaban niveles de proteínas, facilitando la migración y la proliferación celular en líneas de células tumorales, tales como la HT29 y la SW480 de cáncer colorrectal, las líneas MCF-7 y MDA MV468 de cáncer de mama y la línea celular PC3 de cáncer de próstata. Así mismo, la hiperglucemia aguda puede conllevar disfunción endotelial y utilización de la glucosa por las células no insulino-dependientes, con incremento de los niveles de lactato y de radicales libres¹³.

También la hiperglucemia puede causar desmielinización y degeneración axonal de los nervios, facilitando la invasión neuronal en los órganos afectados por el cáncer mediante un mecanismo mediado por citoquinas tales como la GDNF (*Glial cell-line Derived Neurotrophic Factor*). Por otra parte, la hiperglucemia puede contribuir a aumentar la toxicidad de la quimioterapia y a que ésta sea menos eficaz debido al aumento de los factores proinflamatorios, del estrés oxidativo y a los disturbios que ésta causa en el sistema inmune del paciente. Estudios epidemiológicos demuestran cómo la hiperglucemia aumenta el riesgo de metástasis y recurrencia del tumor y, en definitiva, constituye un importante factor pronóstico y un condicionante fundamental en la calidad de vida de los pacientes con cáncer¹⁴.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Los pacientes diabéticos con cáncer deberían optimizar su control glucémico antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia, y éste debería ser monitorizado a lo largo de toda la evolución. Así mismo, en aquellos pacientes que desarrollan la hiperglucemia durante el tratamiento de su patología oncológica, el diagnóstico y el manejo del trastorno glucémico deberían ser lo más precoces posible para evitar los efectos deletéreos a corto y largo plazo de la hiperglucemia. En el tratamiento de la hiperglucemia, los pilares fundamentales deben ser una adecuada nutrición, fomentar la actividad física aeróbica y también de resistencia, y el empleo de fármacos antidiabéticos cuando sean necesarios. Los objetivos glucémicos en pacientes con cáncer que tienen buen pronóstico y en los que el tratamiento con quimioterapia tiene intenciones curativas deben ser

similares a los de la población general, siendo más laxos en pacientes ancianos y en aquellos con enfermedad avanzada en los que la quimioterapia tiene intenciones paliativas.

El tratamiento nutricional adecuado, además de aportar siempre un beneficio añadido al control de la glucemia, tiene también connotaciones positivas en la evolución de la propia enfermedad oncológica. La dieta oral debe estar basada en el empleo de hidratos de carbono de absorción lenta, en una cantidad suficiente para evitar cetosis, debe ser hiperproteica para disminuir el riesgo de sarcopenia, tener un perfil lipídico saludable basado en ácidos grasos monoinsaturados y omega-3 y aportar una cantidad idónea de fibra soluble e insoluble. Debe potenciarse el consumo de alimentos de alto valor calórico en aquellos sujetos con hiporexia, mucositis y/o disfagia asociadas, y en pacientes desnutridos, ancianos o con cáncer avanzado, la presencia de hiperglucemia no debe conducir a aconsejar dietas restrictivas que aumenten el grado de desnutrición. Cuando las recomendaciones dietéticas no logran cubrir los requerimientos de energía o proteínas necesarios es necesario aportar nutrientes específicos en forma de suplementos nutricionales orales hiperproteicos y de elevada densidad calórica y si aún así no se alcanzan los requerimientos nutricionales se debe proponer nutrición enteral por sonda.

La utilización de los fármacos antidiabéticos durante el tratamiento con quimioterapia debe hacerse de forma individualizada y, al igual que en otras circunstancias, acorde al mecanismo etiopatogénico que han provocado la hiperglucemia y a su grado de severidad; si la hiperglucemia es leve y la causa es un aumento de la resistencia insulínica, la metformina puede ser un fármaco adecuado¹⁵ y si el mecanismo que ha provocado la hiperglucemia es una afectación de la síntesis y la secreción insulínica, la única opción terapéutica es la administración de la propia insulina. Los fármacos que conllevan una disminución ponderal, tales como los inhibidores del SGLT2 y los análogos de la GLP-1, deberían usarse en pocas ocasiones y con mucha cautela por el riesgo que tienen estos pacientes de asociar mayor o menor grado de desnutrición. A nivel hospitalario, e independientemente del mecanismo etiopatogénico que ha causado la hiperglucemia, el fármaco ideal para controlar la misma es siempre la insulina por su potencia y dosificación flexible. En cuanto a la hiperglucemia inducida por corticoides, ésta es de predominio postprandial y en el caso de que el paciente precise insulina para su control, suele requerir mayor dosis por la mañana y al mediodía y menos por la noche, sobre todo cuando los glucocorticoides se toman en dosis única por la mañana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hwangbo Y, Lee EK. Acute hyperglycemia associated with anti-cancer medication. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2017;32:23-9.
2. Mohn A, Di Marzio A, Capanna R, Fioritoni G, Chiarelli F. Persistence of impaired pancreatic β -cell function in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2004;363:127-8.
3. Goldman JW, Mendenhall MA, Rettinger SR. Hyperglycemia Associated With Targeted Oncologic Treatment: Mechanisms and Management. *The Oncologist*. 2016;21:1326-36.
4. Feng JP, Yuan XL, Li M, Fang J, Xie T, Zhou Y, et al. Secondary diabetes associated with 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens in non-diabetic patients with colorectal cancer: results from a single-centre cohort study. *Colorectal Dis*. 2013;15:27-33.
5. Kruczek K, Ratterman M, Tolzien K, Sulo S, Lestingi TM, Nabhan C. A phase II study evaluating the toxicity and efficacy of single agent temsirolimus in chemotherapy-naive castration resistant prostate cancer. *Br J Cancer*. 2013;109:1711-6.
6. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-30.
7. Reidy-Lagunes DL, Vakiani E, Segal MF, Hollywood EM, Tang LH, Solit DB, et al. A phase 2 study of the insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor MK-0646 in patients with metastatic, well-differentiated neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2012;118:4795-800.
8. Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, Demeure MJ, Gilbert J, Haak H, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: A double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:426-35.
9. Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, Wakelee HA, Gadgeel SM, Varga A et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:1700-9.
10. Garrido-Castro AC, Saura C, Barroso-Sousa R, Guo H, Ciruelos E, Bermejo, et al. Phase 2 study of buparlisib (BKM120), a pan-class I PI3K inhibitor, in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2020;22:120.
11. Yun K, Daniels G, Gold K, Mccowen K, Patel SP. Rapid onset type 1 diabetes with anti-PD-1 directed therapy. *Oncotarget*. 2020;11:2740-6.
12. Zylla D, Gilmore G, Eklund J, Richter S, Carlson A. Impact of diabetes and hyperglycemia on health care utilization, infection risk, and survival in patients with cancer receiving glucocorticoids with chemotherapy. *J Diabetes Complications*. 2019;33:335-9.
13. Masur K, Vetter C, Hinz A, Tomas N, Henrich H, Niggemann B, et al. Diabetogenic glucosa and insulin concentrations modulate transcriptom and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation. *British Journal of Cancer*. 2011;104:345-52.
14. Li W, Zhang X, Sang H, Zhou Y, Shang C, Wang Y, et al. Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019;38:327.
15. Ozgur BC. The Effect of Metformin Use during Docetaxel Chemotherapy on Prostate Cancer Specific and Overall Survival of Diabetic Patients with Castration Resistant Prostate Cancer, *J Urol*. 2017;197:1068-75.



HIPERGLUCEMIA: SITUACIONES ESPECIALES





Hiperglucemia en el anciano

Laura Ramos Ramos

RESUMEN

En el envejecimiento se producen una serie de cambios fisiológicos que contribuyen a aumentar la resistencia periférica a la insulina, por lo que la prevalencia de Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM tipo 2) aumenta con la edad. En nuestro país más del 30% de las personas mayores de 75 años tienen DM. En los ancianos diabéticos puede asociarse deterioro cognitivo que ocasiona mayores dificultades para el autocuidado personal y una peor adherencia al tratamiento tanto farmacológico como nutricional. El riesgo de hipoglucemias graves o frecuentes hace que los objetivos terapéuticos sean a menudo más conservadores y adaptados a la situación y expectativa de vida del paciente. En la prescripción del tratamiento farmacológico el objetivo es conseguir un control glucémico aceptable evitando efectos adversos indeseables tanto de hipoglucemias como a nivel gastrointestinal o de deterioro de función renal. La desnutrición es muy prevalente en los pacientes ancianos diabéticos institucionalizados e ingresados en hospitales. Es importante realizar métodos de *screening* que nos permitan una detección precoz de las personas en riesgo nutricional de cara a iniciar un soporte nutricional adaptado a la situación del paciente.

Palabras clave

Diabetes *mellitus* tipo 2, envejecimiento, deterioro cognitivo, hipoglucemias graves, objetivos control glucémico, antidiabéticos orales, desnutrición.

ÍNDICE

- **INTRODUCCIÓN**
- **EPIDEMIOLOGÍA**
- **FISIOPATOLOGÍA**
- **SCREENING Y DIAGNÓSTICO DE DIABETES EN POBLACIÓN ANCIANA**
- **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS**
- **TRATAMIENTO**
- **DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE ANCIANO DIABÉTICO**

INTRODUCCIÓN

La DM en la población anciana tiene peculiaridades por los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento que en muchos casos implican una pérdida de la capacidad funcional del individuo. Los tratamientos hipoglucemiantes deben adaptarse a la situación del paciente para evitar efectos secundarios como las hipoglucemias que pueden ser causa de caídas, fracturas o eventos cardiovasculares. Los ancianos diabéticos tienen mayor riesgo de desnutrición y es por ello por lo que debemos realizar programas de *screening* para una detección precoz, así como adaptar programas de soporte nutricional según las necesidades de cada paciente.

EPIDEMIOLOGÍA

Teniendo en cuenta que España es uno de los países más envejecidos del mundo, se prevé que en el año 2050 el 12% de la población española tendrá 80 años o más.

La prevalencia de DM tipo 2 aumenta con la edad. El estudio Di@bet.es realizado en España describe una prevalencia de diabetes en mayores de 75 años del 30,7% en varones y del 33,4% en mujeres, estando sin diagnosticar en el 10% de los casos. Con los datos que nos proporciona este estudio, más de la mitad de la población con DM tipo 2 en nuestro país tendría más de 65 años. Se ha estimado que, en las próximas 3 décadas, el número de pacientes con diabetes en mayores de 75 años se multiplicará por 4 a nivel mundial, a expensas del incremento de la DM tipo 2.

La diabetes se asocia a pérdida de capacidad y fragilidad, predispone a sarcopenia y disfunción cognitiva y además las complicaciones asociadas a la DM tanto micro como macrovasculares (retinopatía, polineuropatía, disautonomía, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular) contribuyen a ello. La prevalencia de discapacidad es del 66% en diabéticos ancianos, de ahí que la detección precoz de la fragilidad y la sarcopenia son aspectos clave en el manejo del paciente anciano en general.

Los datos proporcionados por el estudio PREDYCES revelan que la presencia de diabetes se asocia a un riesgo 40% superior de presentar desnutrición. En el subgrupo de pacientes diabéticos hospitalizados mayores de 65 años el 39,1% se encontraban en riesgo nutricional y un 21,2% desnutrido. La desnutrición en pacientes diabéticos se asocia a un incremento de la estancia hospitalaria y de los costes asociados. Estos datos apoyan la importancia del tratamiento nutricional en los pacientes ancianos diabéticos.

FISIOPATOLOGÍA

La tolerancia a la glucosa decae con la edad, de ahí la elevada prevalencia de DM tipo 2 e hiperglucemia en población anciana.

La fisiopatología de la DM tipo 2 en los ancianos es variable, hay pacientes en los que predomina déficit en la producción de insulina y otros en los que el factor predominante es la resistencia periférica a la insulina.

En lo relativo a la resistencia periférica de la insulina, con el envejecimiento se producen una serie de cambios fisiológicos en la composición corporal con pérdida de masa magra y aumento de la masa grasa, además se observa una redistribución en la grasa corporal, aumentando la grasa abdominal subcutánea, pero sobre todo aumenta la grasa visceral que contribuye de forma notable a una mayor resistencia periférica a la insulina. También contribuyen a aumentar la resistencia insulínica determinados cambios en el estilo de vida como reducción de la actividad física, cambios en la alimentación con mayor ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas y pobres en hidratos de carbono complejos y un mayor consumo de fármacos que interfieren con el metabolismo hidrocarbonado.

Además de la resistencia insulínica se ha observado alteración en la secreción insulínica en ancianos. Hay estudios que describen que bajo determinadas condiciones de hiperglucemia, los niveles de secreción insulínica en ancianos son más bajos que en personas de menor edad, incluso controlando la sensibilidad a la insulina, sugiriendo una disfunción de la célula beta. También se ha descrito una menor sensibilidad a las hormonas incretínicas a nivel de la célula beta pancreática en edad avanzada. De esta forma, la deteriorada compensación de la resistencia insulínica relacionada con la edad puede predisponer al anciano a desarrollar hiperglucemia y DM.

SCREENING Y DIAGNÓSTICO DE DIABETES EN POBLACIÓN ANCIANA

El *screening* de la diabetes en ancianos puede estar justificado por la elevada prevalencia de DM que aumenta con la edad, por la presencia de enfermedad cardiovascular al momento del diagnóstico clínico, por la posibilidad de disminuir el riesgo de ceguera con la detección temprana de lesiones en el fondo de ojo y por intentar disminuir el riesgo de amputación cuando existe enfermedad vascular periférica asociada.

La presentación de la diabetes en el sujeto anciano puede ser diferente al de la población adulta, la percepción de la sed y la insuficiencia renal asociados a la edad pueden disminuir la polidipsia. En el anciano la diabetes se puede presentar de distintas formas:

- Asintomático.
- Síntomas inespecíficos: astenia, pérdida de peso.
- Síntomas como sed, poliuria, nicturia, caídas, debilidad, incontinencia.

- Deterioro cognitivo y depresión.
- Neuropatía diabética con dolor asociado.
- Eventos cardiovasculares: Ictus, cardiopatía isquémica.
- Síntomas asociados a enfermedad vascular periférica como claudicación, úlceras.
- Descompensaciones agudas como el coma hiperosmolar o menos frecuente cetoacidosis diabética.

Los criterios diagnósticos de la DM son los mismos en ancianos que en el resto de la población: Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl en dos ocasiones, glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl tras la sobrecarga oral de glucosa de 75 gramos, HbA1c $\geq 6,5\%$ o paciente con síntomas típicos de hiperglucemia y glucemia al azar ≥ 200 mg/dl. Debemos tener en cuenta que en pacientes ancianos la HbA1c puede verse interferida por la presencia de anemia o insuficiencia renal.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS

La DM en la población anciana tiene ciertas peculiaridades que comentaremos a continuación:

- Los pacientes ancianos con diabetes son más susceptibles al **deterioro cognitivo** y a la institucionalización. La presentación de deterioro cognitivo puede variar desde una disfunción ejecutiva sutil a pérdida de memoria y demencia. Las personas con diabetes tienen mayor incidencia de demencia por cualquier causa, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular que las personas sin alteraciones glucémicas. Un mal control de la glucemia se asocia con deterioro cognitivo y cuanto más se prolonga la diabetes más se acentúa el problema.

La disfunción cognitiva hace que el paciente tenga dificultades para realizar tareas de cuidado personal complejas, como controlarse la glucemia capilar o ajustar dosis de insulina. También afecta su capacidad para realizar comidas en horarios estables y apropiadas en cuanto al contenido de la dieta.

El deterioro de la función cognitiva puede suponer una peor adherencia al tratamiento, empeoramiento del control glucémico debido a errores en la toma de la medicación y transgresiones dietéticas, e incremento del riesgo de hipoglucemia si el paciente olvida que tomó la medicación y repite la dosis.

Entre las recomendaciones de la ADA 2022 (*American Diabetes Association*) se incluye la realización de pruebas para la detección temprana del deterioro cognitivo leve o la demencia en adultos de 65 años o más en la consulta inicial, y de forma anual según corresponda. La evaluación de la función cognitiva es útil para detectar formas iniciales de demencia, permitiendo la posibilidad de indicar medicación específica y de optimizar el control de los factores de riesgo vascular.

3. HIPERGLUCEMIA: SITUACIONES ESPECIALES

- Los pacientes ancianos tienen un mayor riesgo de **hipoglucemias graves**. En un estudio realizado en Andalucía se objetivó que dos tercios de las hipoglucemias graves atendidas en servicios de urgencias se producían en personas de más de 60 años y el 46% en mayores de 76 años.

Las hipoglucemias asociadas al uso de fármacos orales secretagogos como sulfonilureas o glinidas o también al uso de insulina son más frecuentes y graves en pacientes ancianos. En estos pacientes, las hipoglucemias suelen manifestarse con síntomas neuroglucopénicos como alteración del comportamiento, confusión, desorientación, incoordinación, dificultad para hablar, coma, convulsiones... El riesgo de consecuencias adversas se incrementa por la menor percepción de los síntomas autonómicos y neuroglucopénicos de la hipoglucemia que ocurre en edades avanzadas con consecuencias importantes en estos pacientes como: caídas, fracturas, deterioro cognitivo, arritmias y episodios cardiovasculares, de ahí, que uno de los objetivos del tratamiento sea evitar las hipoglucemias.

Existen factores predisponentes que aumentan el riesgo de hipoglucemias en ancianos como son:

- Exceso absoluto o relativo de dosis de insulina, ya sea por dosis excesiva de insulina o disminución de aporte exógeno de glucosa por reducción de la ingesta, olvidar comidas, retraso en el vaciamiento gástrico, etc.
- Incremento en la sensibilidad de la insulina, después del ejercicio, en la madrugada, pérdida de peso, fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina.
- Disminución del aclaramiento de la insulina por insuficiencia renal.

Los estudios ACCORD y VADT demostraron que la hipoglucemia grave es un predictor independiente de mortalidad, por lo que un objetivo prioritario del tratamiento del paciente anciano con diabetes debe ser evitar las hipoglucemias. Se debe interrogar de forma rutinaria a los pacientes y a cuidadores sobre los episodios de hipoglucemias y es posible que se deban ajustar los objetivos glucémicos y esquemas farmacológicos para reducir al mínimo la incidencia de episodios hipoglucémicos.

- Elevada comorbilidad que conlleva tratamientos farmacológicos diversos con un mayor riesgo de interacciones farmacológicas.
- Problemas **nutricionales** y cambios en la composición corporal, con pérdida de masa magra (celular, muscular, ósea y de agua corporal) y aumento de la masa grasa. Se produce una redistribución de la grasa corporal con acúmulo de grasa a nivel abdominal (subcutánea y visceral) y disminución de grasa a nivel de las extremidades. La sarcopenia se define como la pérdida progresiva de masa muscular esquelética que se produce con la edad, y que conduce a una disminución de la fuerza muscular y de la capacidad para el ejercicio. La obesidad no excluye la presencia de sarcopenia y de hecho la obesidad sarcopénica es un síndrome frecuente en la población anciana.

TRATAMIENTO

Objetivos del tratamiento

Siguiendo las recomendaciones de la ADA los objetivos de tratamiento deben individualizarse teniendo en cuenta las características del paciente, otras comorbilidades existentes, esperanza de vida, riesgo de hipoglucemias, etc.

Se pueden recomendar objetivos más estrictos si se pueden alcanzar sin riesgos y con una carga de tratamiento aceptable, y si la expectativa de vida es la suficiente como para aprovechar los beneficios de un control riguroso. Se pueden recomendar objetivos menos estrictos (HbA1c hasta 8%) si la expectativa de vida del paciente no es lo suficientemente prolongada como para aprovechar los beneficios de un objetivo intensivo, o si los riesgos superan a los posibles beneficios. Una hipoglucemia grave o frecuente es una indicación absoluta de que se debe modificar el esquema terapéutico, incluido el establecimiento de un objetivo glucémico más alto.

Teniendo en cuenta las características clínicas del paciente podemos dividir los objetivos de tratamiento en 3 grupos **¡ TABLA 1 ¡**:

- Pacientes sanos con buen estado funcional: En aquellos pacientes con una expectativa de vida prolongada, con una buena función física y cognitiva, los objetivos de tratamiento pueden ser muy similares a los de la población adulta más joven.

TABLA 1 → **Objetivos terapéuticos de glucemia en población anciana**

ESTADO DE SALUD DEL PACIENTE	EXPECTATIVA DE VIDA	OBJETIVOS DE HBA1C	GLUCEMIA AYUNAS O PREPRANDIAL	GLUCEMIA AL ACOSTARSE
Sano (pocas comorbilidades, función cognitiva y física intactas)	Prolongada	<7-7,5%	80-130 mg/dl	80-180 mg/dl
Complejo o intermedio (otras comorbilidades, deterioro cognitivo leve/moderado)	Intermedia (múltiples fármacos, riesgo de hipoglucemias y caídas)	<8%	90-150 mg/dl	100-180 mg/dl
Muy complejo (enfermedades crónicas en fase terminal, deterioro cognitivo moderado/grave)	Limitada	No HbA1c objetivo, evitar hipo e hiperglucemia sintomática	100-180 mg/dl	110-200 mg/dl

3. HIPERGLUCEMIA: SITUACIONES ESPECIALES

- Pacientes con complicaciones y disminución de la funcionalidad: Si existen complicaciones de diabetes avanzada, enfermedades asociadas que limitan la esperanza de vida, o deterioro cognitivo o funcional importante, los objetivos glucémicos serán menos estrictos, evitando complicaciones como las hipoglucemias. Se debe intentar conseguir un control de la diabetes que impida que se produzcan complicaciones agudas como deshidratación, mala cicatrización de las heridas y coma hiperglucémico hiperosmolar.
- Pacientes vulnerables al final de la vida: En pacientes en cuidados paliativos o atención en el final de la vida, el objetivo es evitar las hipoglucemias e hiperglucemias sintomáticas, reduciendo fármacos que puedan causar hipoglucemias y los que se asocien a síntomas digestivos e hiporexia. La determinación de HbA1c no es relevante y las glucemias deberían mantenerse por debajo del umbral glucosúrico (<200 mg/dl).

Tratamiento no farmacológico

Se fundamenta en actividad física y abordaje nutricional.

- **Actividad física:** Como ya hemos comentado, la población anciana con diabetes tiene un mayor riesgo de pérdida de la capacidad funcional y de aumento de riesgo de discapacidad. Un 28% de los ancianos con diabetes precisan asistencia para las actividades básicas de la vida diaria frente al 16% de ancianos no diabéticos. La actividad física, en especial la combinada (aeróbica, resistencia, flexibilidad y balance) ha demostrado su eficacia en ancianos con diabetes, no solo en la mejoría del control glucémico, sino en su independencia funcional, autoestima y calidad de vida, y es que el aumento de masa y fuerza muscular mejora la movilidad, contribuyendo a la prevención de la sarcopenia y prolongando la independencia y autonomía.

A la hora de pautar la actividad física recomendada debemos tener en cuenta la presencia de otras comorbilidades como enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o arterial periférica, así como la presencia de neuropatía autonómica o insuficiencia renal crónica, valorando las limitaciones y preferencias del paciente. Es importante prevenir la hipotensión ortostática, la deshidratación y las hipoglucemias, sobre todo en pacientes tratados con insulina o secretagogos.

El programa ideal de ejercicio físico para pacientes mayores debe combinar diferentes actividades:

- Actividad aeróbica: previenen las caídas, la sarcopenia y el deterioro funcional y mejoran el perfil de riesgo cardiovascular.
- Actividad de resistencia: con el objetivo de aumentar la masa muscular, este tipo de ejercicio es de elección en ancianos frágiles. Incrementos moderados, por ejemplo, dos sesiones de entrenamiento de fuerza a la semana en 4

meses han demostrado mejorar significativamente la glucemia, sensibilidad a la insulina y disminución de la grasa corporal.

- Ejercicios de equilibrio y marcha, que reducen el riesgo de caídas.
- Ejercicios de flexibilidad
- **Abordaje nutricional:** Como hemos comentado en los ancianos con diabetes es frecuente una menor fuerza muscular, mala calidad y pérdida acelerada de masa muscular, lo que puede generar sarcopenia u osteopenia. Este riesgo aumenta cuando hay un consumo inadecuado de nutrientes, especialmente de proteínas.

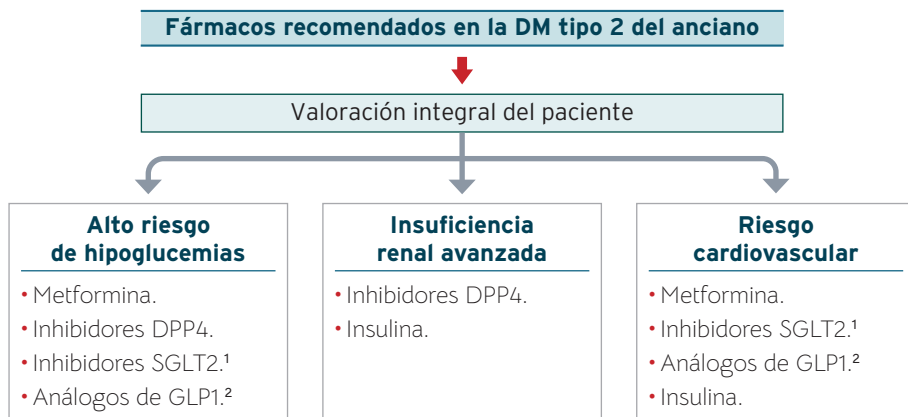
En general, se recomienda que las proteínas (en ausencia de enfermedad hepática o renal) deben cubrir un 15-20% del valor calórico total, la organización mundial de la salud recomienda un aporte de 0,8-1 g/kg/día, pero expertos en nutrición en geriatría establecen unas necesidades de 1-1,3 g/kg/día para intentar prevenir la sarcopenia. Se recomienda un aporte de grasas de un máximo del 30% (fomentando el consumo de grasas monoinsaturadas, poliinsaturadas y ácidos grasos omega 3 de cadena larga para mejorar el metabolismo de la glucosa y reducir el riesgo cardiovascular), y los carbohidratos un 50-55%, evitando los simples y favoreciendo el consumo de carbohidratos complejos. Se recomienda una ingesta de fibra alimentaria de 14 g/1.000 kcal, con al menos la mitad del consumo de cereales en granos integrales intactos. Los ancianos pueden requerir suplementos de calcio, vitamina D y vitamina B₁₂.

En el caso de ancianos con sobrepeso u obesidad es relativamente frecuente la "obesidad sarcopénica" en la que el índice de masa corporal está elevado, pero con una baja o muy baja masa muscular. En aquellos pacientes con capacidad para realizar actividad física sin riesgos, puede ser recomendable una intervención intensiva sobre los hábitos de vida centrada en cambios en la dieta, actividad física y una pérdida de peso moderada (5-7%), debido a sus efectos beneficiosos sobre la calidad de vida, movilidad, funcionamiento físico y el control de los factores de riesgo cardiometabólicos. Se deben evitar las dietas excesivamente hipocalóricas porque incrementan el riesgo de hipoglucemias y de desnutrición, ya que habitualmente disminuyen el aporte proteico aumentando el riesgo de sarcopenia que se asocia a deterioro funcional, riesgo de caídas y mayor dependencia.

Tratamiento farmacológico

En los pacientes mayores con DM se deben establecer objetivos glucémicos personalizados y ajustarlos periódicamente sobre la base de las enfermedades crónicas coexistentes, la función cognitiva y el estado funcional. Un control glucémico más estricto se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemia, y en ocasiones

FIGURA 1 → Fármacos recomendados en el tratamiento de la DM tipo 2 en el anciano



1. Potenciales efectos adversos relacionados con la deplección de volumen; 2. Precaución por efectos adversos gastrointestinales, hipoxemia y pérdida de peso.

el esquema de tratamiento con insulina es de tal complejidad que supera la capacidad individual de autocontrol generando ansiedad al paciente y aumentando los riesgos. Existen diversos algoritmos para disminuir la complejidad de los tratamientos que se han evaluado en diferentes estudios, observándose que son seguros y beneficiosos para adultos mayores. A continuación, repasaremos las recomendaciones de uso de los diferentes fármacos indicados en el tratamiento de la DM adaptados a la población anciana ¡ **FIGURA 1** !:

- **Metformina:** Es el fármaco de primera línea para adultos mayores con DM tipo 2 ya que no suele producir hipoglucemias. Se puede administrar sin riesgos a pacientes con una tasa de filtrado glomerular ≥ 30 ml/min/m². Su uso está contraindicado en caso de insuficiencia renal avanzada, y se debe administrar con precaución en caso de alteración de la función hepática o insuficiencia cardíaca congestiva debido a un mayor riesgo de acidosis láctica. Hay que tener en cuenta que en ancianos pueden ser frecuentes efectos secundarios a nivel gastrointestinal disminución del apetito, disgeusia y déficit de vitamina B₁₂, la cual debe monitorizarse periódicamente. Se recomienda suspender el tratamiento con metformina si se produce una enfermedad aguda intercurrente, administración de contrastes yodados o riesgo de insuficiencia renal funcional (vómitos, diarrea). La intolerancia gastrointestinal más frecuente en ancianos puede hacer necesario disminuir la dosis o suspender la medicación.
- **Sulfonilureas:** Estos fármacos se asocian con hipoglucemias y se deben administrar con precaución en ancianos. Si se utilizan, dar preferencia a sulfonilureas

de acción más breve como la glipizida o la glimepirida. La gliburida y la glibenclamida son sulfonilureas de acción más prolongada y se deben evitar en adultos mayores. Estos fármacos inducen ganancia de peso y no se recomiendan en pacientes con insuficiencia renal o alto riesgo cardiovascular. El riesgo de hipoglucemia es mayor en: insuficiencia renal o hepática, uso concomitante con otros antidiabéticos orales o insulina, edad avanzada, ingesta reducida o polifarmacia.

- **Meglitinidas:** Fármacos secretagogos de acción más rápida y corta, por su perfil farmacocinético tiene menor riesgo de hipoglucemias que con sulfonilureas. La repaglinida puede emplearse en pacientes con insuficiencia renal moderada o avanzada.
- **Inhibidores de alfa-glucosidasa:** No tienen efectos sistémicos y pueden disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares e hipertensión arterial. Su uso se ve limitado por su escasa eficacia y la elevada frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales (flatulencia, diarrea).
- **Tiazolidinedionas (pioglitazona):** La pioglitazona no produce hipoglucemias y puede tener efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico. En ancianos, su uso es limitado y hay que tener precaución en pacientes en tratamiento con insulina, en insuficiencia cardíaca congestiva, en osteoporosis, mayor riesgo de fracturas (sobre todo en mujeres posmenopáusicas) y también si hay edema macular.
- **Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4:** Fármacos utilizados vía oral, con menos efectos secundarios y un riesgo mínimo de hipoglucemia, no modifican el peso corporal ni presentan interacciones medicamentosas significativas. Los inhibidores de la DPP-4 no aumentan los episodios cardiovasculares adversos importantes. Todos requieren ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal moderada o grave, salvo linagliptina, que se elimina por vía biliar.
- **Agonistas del receptor del glucagon-like peptide-1 (GLP-1):** Aunque la evidencia de este grupo farmacológico continúa creciendo, existen varias cuestiones que deben tenerse en cuenta en ancianos. Estos fármacos son inyectables, lo que requiere capacidades visuales, motrices y cognitivas para una administración apropiada. Se asocian frecuentemente con molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) y además inducen una pérdida ponderal significativa con hiporexia por lo que su uso no se recomienda en ancianos frágiles en los que la desnutrición ya es de por sí frecuente.
- **Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2:** Su mecanismo de acción es independiente de la insulina, son efectivos en todos los estadios de la DM tipo 2 y no producen hipoglucemia. Se administran vía oral lo que facilita su uso en pacientes mayores. En pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica

comprobada, estos fármacos han mostrado beneficios cardiovasculares. También han demostrado efecto beneficioso en pacientes con insuficiencia cardíaca y en retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica. En personas de edad avanzada hay que tener en cuenta los potenciales efectos adversos relacionados con la depleción de volumen secundario a la diuresis osmótica (deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos, hipotensión e insuficiencia renal).

- **Tratamiento con Insulina:** La administración de insulina requiere que, o bien el paciente o bien su cuidador principal tengan capacidades visuales, motoras y cognitivas íntegras. Los ancianos mayores de 80 años tratados con insulina tienen mayor riesgo de hipoglucemias graves, caídas y fracturas por lo que las dosis de insulina se deben ajustar para cumplir con los objetivos glucémicos personalizados y evitar la hipoglucemia. El tratamiento con una inyección de insulina basal una vez al día se asocia con efectos secundarios mínimos y puede ser una opción razonable para muchos pacientes mayores. Las inyecciones diarias múltiples de insulina pueden ser demasiado complejas para una persona mayor con complicaciones avanzadas de la diabetes, enfermedades crónicas coexistentes que limitan la expectativa de vida o estado funcional limitado.

DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE ANCIANO DIABÉTICO

Los datos del estudio PREDyCES revelan que el 30,1% de los pacientes diabéticos que ingresan en hospitales de nuestro país presentaban desnutrición al ingreso, mientras que, al alta, la desnutrición afectaba al 29,3% de los pacientes diabéticos. Si consideramos únicamente a los pacientes ancianos diabéticos el porcentaje de desnutridos o en riesgo de desnutrición es mayor, alcanzando un 41,6%. Los pacientes diabéticos desnutridos permanecieron más días ingresados en el hospital y el coste de su hospitalización fue mayor. Otro estudio realizado en España es el estudio VIDA, que incluyó a 1098 ancianos diabéticos hospitalizados de 35 hospitales diferentes, observándose que el 39,1% presentaban riesgo de desnutrición, frente al 21,2% en los que la desnutrición ya estaba establecida. En ambos estudios la desnutrición era más frecuente en mujeres, en pacientes de edad más avanzada y en aquellos con complicaciones de la diabetes.

Se recomienda realizar una valoración nutricional en los pacientes ancianos diabéticos con el método de *screening* más adecuado según su situación (ambulatorios, institucionalizados, ingresados). En los pacientes ambulatorios e institucionalizados si el método de cribado no detecta desnutrición se repetirá a los 3-6 meses, mientras que en pacientes hospitalizados se recomienda realizar el cribado en las primeras 48 horas del ingreso, y si es negativo repetir semanalmente. En los pacientes que se identifiquen mediante este sistema de cribado como en riesgo nutricional debería realizarse una valoración nutricional completa.

En el caso de que se detecte alteración del estado nutricional es preciso iniciar un soporte nutricional, para ello, es importante tener en cuenta la integridad de la vía digestiva.

Las indicaciones y las rutas de acceso de la nutrición artificial no difieren en los pacientes con hiperglucemia de estrés o diabetes respecto a los pacientes sin diabetes, con la excepción de la gastroparesia diabética grave que puede limitar la tolerancia a la nutrición enteral.

Tracto gastrointestinal funcionante

- Optimizar en primer lugar la ingesta oral mediante consejos y recomendaciones y también adaptación de texturas en caso de disfagia. En pacientes desnutridos o con riesgo de desnutrición se recomienda el uso de suplementos orales para aumentar la ingesta de energía, proteínas y micronutrientes. En situaciones de aumento de requerimientos como fractura de cadera, úlceras por presión, demencia temprana y moderada, los suplementos orales pueden contribuir a mejorar el estado nutricional y reducir las complicaciones.
- Cuando no es posible la vía oral pero el tracto gastrointestinal es funcional y accesible estaría indicada la nutrición enteral (NE).

Existen fórmulas enterales específicas para pacientes con diabetes *mellitus*, su composición se basa en las recomendaciones de la sociedad europea (EASD) y americana (ADA) de diabetes para la dieta oral. Aunque existe cierta controversia sobre la necesidad de utilizar fórmulas específicas frente a fórmulas estándar con ajuste de tratamiento antidiabético, las fórmulas específicas han demostrado mayor eficacia en el control metabólico, expresado como disminución de la glucemia postprandial, pico de glucemia, así como menores necesidades de insulina en pacientes críticos con DM. Estas fórmulas específicas se caracterizan por:

- Menor proporción de hidratos de carbono (31-51% del valor calórico total), excluyendo sacarosa e incluyendo cantidades moderadas de fructosa, así como hidratos de carbono complejos con bajo índice glucémico, almidón en lugar de dextrinomaltoza.
- Mayor proporción de lípidos (33-50%) con aumento del contenido de ácidos grasos monoinsaturados, con disminución del porcentaje de ácidos grasos n-6.
- Pueden ser normo o hiperproteicas (15-23% del valor calórico total) con proteína entera de origen animal o vegetal.
- Aportes modificados de micronutrientes con el doble de cromo y un 50% más de ácido fólico que las fórmulas estándar.
- Todas contienen fibra, insoluble, soluble o mezcla de ambas.

Tracto gastrointestinal no funcionante

Cuando no es posible utilizar el tracto gastrointestinal debemos recurrir a la nutrición parenteral (NP). Las recomendaciones para prescribir este tipo de nutrición son similares a pacientes no diabéticos. Las guías europeas de nutrición (ESPEN) recomiendan NP en ancianos que van a sufrir ayuno de más de 3 días, o que vayan a tener una ingesta insuficiente durante más de 7 a 10 días, o cuando la nutrición oral/enteral sea imposible. No hay complicaciones específicas de la NP en pacientes geriátricos comparados con los de otras edades, pero las complicaciones tienden a ser más frecuentes por las comorbilidades asociadas.

La hiperglucemia es la complicación metabólica más frecuente de la nutrición parenteral (30-50%). Es preciso realizar controles de glucemia capilar cada 6-8 horas, con el objetivo de mantener glucemias entre 140-180 mg/dl. La pauta más habitual de tratamiento es con insulina regular en la bolsa de NP más pauta de corrección con insulina regular subcutánea según controles de glucemia capilar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucosa regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetología*. 2012;55(1):88-93.
2. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, Miranda C, Ena J. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Clin Esp*. 2018;218(2): 74-88.
3. Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Pérez S, García-Lorda P, et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES® Study. *Nutr Hosp*. 2012;27(4):1049-1059.
4. American Diabetes Association. 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(1):195-207.
5. Castro Rodríguez M, García Ramírez ME, Manzarbeitia Arambarri J. Diabetes Mellitus. En: *Tratado de Geriatria para residentes*. 1ª edición. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG);2006.589 – 604.
6. Barranco RJ, Gomez-Peralta F, Abreu C, Delgado M, Palomares R, Romero F, Morales C, de la Cal MA, Garcia-Almeida JM, Pasquel F, Umpierrez GE. Incidence and care-related costs of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in Andalusia (Spain): the PAUEPAD project. *Diabet Med*. 2015;32(11):1520-1526.
7. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, Menéndez E, Sangrós J; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano [Treatment of Type 2 diabetes in the elderly]. *Med Clin*. 2013;140(3):134.e1-134.e12.
8. Vega Piñero B. Aspectos diferenciales de la nutrición en los pacientes ancianos con diabetes. *Av Diabetol*. 2010;26:307-313.
9. Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C, Peeters A. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):106-114.
10. Bansal N, Dhaliwal R, Weinstock RS. Management of diabetes in the elderly. *Med Clin North Am*. 2015;99(2):351-377.
11. Sanz París A, García JM, Gómez-Candela C, Burgos R, Martín Á, Matía P; Study VIDA group. Malnutrition prevalence in hospitalized elderly diabetic patients. *Nutr Hosp*. 2013;28(3):592-599.
12. Valero Zanuy M.A, León Sanz M. Nutrición en la diabetes mellitus. En: Gil A, director. *Tratado de Nutrición*. 3ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017. 533 – 550.
13. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(1): E7-12.



Hiper glucemia secundaria a corticoides: EPOC y enfermedades reumatológicas

Celia López Nevado

Pilar Matía Martín

RESUMEN

Los corticoides se usan ampliamente en la práctica clínica por su acción antiinflamatoria e inmunosupresora. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en las enfermedades reumatológicas su empleo es frecuente por las vías inhalada, oral, intravenosa e intraarticular. Son los fármacos que con mayor frecuencia se asocian a hiper glucemia o al desarrollo de diabetes *de novo*, sobre todo en presencia de factores predisponentes como la edad avanzada, los antecedentes de diabetes gestacional o familiar, el diagnóstico de obesidad, la vía de administración oral o intravenosa, la necesidad de dosis elevadas y el tratamiento prolongado, entre otros. No se conocen todos los mecanismos implicados en la hiper glucemia asociada a corticoides, pero se han descrito resistencia a la acción de la insulina en hígado y en músculo, efectos proteolíticos y lipolíticos en músculo y en tejido adiposo (aumenta la disponibilidad de sustratos para la producción de glucosa) y alteración de la función de la célula beta pancreática. El patrón de la hiper glucemia producida varía en función del tipo de administración y de la vida media del corticoide utilizado (principalmente tras la comida del



mediodía y tras la cena con corticoides de vida media intermedia administrados una vez al día, o durante todo el día con corticoides de vida media larga, con corticoides de vida media intermedia administrados 2 veces diariamente o con corticoides intraarticulares). Los criterios para el diagnóstico de diabetes esteroidea no difieren de los utilizados para el diagnóstico de otro tipo de diabetes, pero deben considerarse algunos matices importantes (mayor sensibilidad cuando se valora la glucemia tras la comida del mediodía o la de antes de la cena tras corticoides de vida media intermedia administrados una vez al día; HbA1c solo útil si el tratamiento se ha mantenido durante 2 o más meses). El cribado debe realizarse en las primeras 48 horas de tratamiento en pacientes con factores predisponentes. El tratamiento debe individualizarse, sin dejar de considerar alimentos con bajo índice glucémico, la disminución de la carga glucémica en cada toma, y el empleo de fibra. Las fórmulas específicas para hiperglucemia, cuando se requiere nutrición enteral, también pueden contribuir al control de la glucemia. Los hipoglucemiantes orales y la insulina, cuando son necesarios, deben elegirse atendiendo al tipo de corticoide y la pauta administrada, su perfil de seguridad, su farmacodinámica y el ámbito de tratamiento (ambulatorio u hospitalización).

Palabras clave

Hiperglucemia, diabetes *mellitus*, corticoides, EPOC, artritis reumatoide, dieta, nutrición enteral, antidiabéticos orales, insulina.



ÍNDICE

- INTRODUCCIÓN
- EPIDEMIOLOGÍA
- FISIOPATOLOGÍA
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- DIAGNÓSTICO
- MANEJO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

INTRODUCCIÓN

Los corticoides son fármacos ampliamente utilizados en la práctica clínica habitual. Tienen una potente actividad antiinflamatoria e inmunosupresora con multitud de indicaciones en diferentes enfermedades, entre las que destacan las enfermedades pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades reumatológicas.

Uno de los efectos secundarios más frecuentes y mejor conocidos de estos fármacos es la alteración del metabolismo hidrocarbonado y la producción de hiperglucemia.

El tratamiento con corticoides puede elevar los niveles de glucemia tanto en pacientes con antecedentes personales de diabetes como en aquellos pacientes sin diabetes conocida. El desarrollo de hiperglucemia es dosis-dependiente y de forma característica más acusado en el periodo postprandial.

La prevalencia de la hiperglucemia es variable y no está bien definida. No todos los pacientes en tratamiento con corticoides desarrollan diabetes, sino que debe existir una predisposición individual y, por tanto, solo aparecerá en población vulnerable.

Se sabe que la hiperglucemia inducida por corticoides es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de otras complicaciones asociadas al uso de estos fármacos y que, además, se asocia a una mayor morbimortalidad, aumento de estancias hospitalarias, visitas a urgencias recurrentes y peores resultados del tratamiento de la enfermedad de base. A pesar de ello, con frecuencia es una entidad infradiagnosticada e infratratada.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor parte de pacientes con EPOC estable siguen un tratamiento crónico con corticoides inhalados, requiriendo administraciones intravenosas/orales de altas dosis durante las frecuentes agudizaciones que caracterizan esta enfermedad. Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedades reumatológicas sistémicas tienen prescrito un tratamiento crónico oral con este tipo de fármacos.

Dentro de los efectos adversos de los corticoides destaca la alteración del metabolismo hidrocarbonado. Tanto es así que son los fármacos que más frecuentemente producen hiperglucemia. Empeoran el control glucémico y dificultan el manejo de prácticamente todos los pacientes con diabetes previa y son capaces de inducir diabetes *de novo* en pacientes sanos (diabetes esteroidea o corticoidea). Es necesario que exista una predisposición individual a la hiperglucemia, ya que no todos los pacientes la desarrollan. Los factores de riesgo para desarrollar

diabetes esteroidea, además de la dosis y la duración del tratamiento, son los factores clásicos que determinan la aparición de la diabetes tipo 2: edad avanzada, obesidad, glucemia basal alterada o intolerancia a los hidratos de carbono, historia personal de diabetes gestacional y antecedentes familiares de diabetes.

La prevalencia real de la hiperglucemia inducida por corticoides no se conoce con exactitud, ya que es muy variable en los diferentes estudios. Depende de las diferentes formulaciones de estos fármacos, la dosis y la duración del tratamiento, siendo más frecuente en la administración oral e intravenosa, con dosis altas y durante tratamientos prolongados. Además, como se verá posteriormente, es probable que existan muchos casos infradiagnosticados, ya que muchos pueden escapar utilizando los criterios de diagnóstico habituales para la diabetes. En diferentes estudios se ha observado una *odds ratio* de desarrollo de diabetes esteroidea de entre 1,36 y 2,31, y en un metaanálisis se reportaron tasas de hasta un 32,3% de hiperglucemia y un 18,6% de diabetes esteroidea.

Aunque menos frecuente, los corticoides administrados de manera intraarticular también pueden producir hiperglucemia *de novo* y empeoramiento del control glucémico en pacientes con diabetes conocida. Los inhalados, por su parte, presentan un efecto menor sobre la glucemia a las dosis habituales de uso en pacientes sanos, pero no es raro que el control glucémico de pacientes con diabetes previa se vea afectado.

Una vez se interrumpe el tratamiento con corticoides, la hiperglucemia suele remitir en pacientes sin antecedentes de diabetes. Sin embargo, no siempre es así y haber desarrollado hiperglucemia corticoidea aumenta el riesgo de diabetes tipo 2 en el futuro, por lo que es necesario el control estrecho de la glucemia incluso después de haber finalizado el tratamiento. En un estudio retrospectivo reciente realizado en pacientes hospitalizados con agudización de EPOC que desarrollaron hiperglucemia esteroidea, se observó una tasa de diabetes tipo 2 del 12% al año de seguimiento, y un riesgo 37 veces mayor respecto a aquellos sin hiperglucemia esteroidea.

Dada la alta frecuencia del uso de los corticoides, la diabetes esteroidea es un problema muy habitual en la práctica clínica diaria. Además, es un factor independiente para el aumento de los ingresos, las estancias hospitalarias, la morbilidad y el pronóstico de la enfermedad de base, por lo que debe realizarse un diagnóstico precoz y un tratamiento dirigido.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos por los que los corticoides producen alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado son complejos y no se conocen en su totalidad. Estos

fármacos interfieren con múltiples procesos y vías moleculares, produciendo en última instancia resistencia hepática y periférica a la insulina, aumento de la producción endógena de glucosa y disfunción de la célula beta pancreática.

Además, provocan aumento de apetito y de peso, contribuyendo negativamente al estado de resistencia a la insulina.

Alteración del metabolismo hepático

Como se explicó en los primeros capítulos de este libro, el hígado juega un papel fundamental en el metabolismo de la glucosa. Es el principal responsable de mantener los niveles de glucemia en rango durante el ayuno mediante la regulación de los procesos de glucogenólisis y gluconeogénesis. Durante el periodo postprandial, estos procesos son inhibidos por la insulina liberada por el páncreas a la vez que aumenta la captación de glucosa en tejidos periféricos (sobre todo en músculo esquelético).

Por un lado, los corticoides producen resistencia hepática a la insulina, lo que da lugar a una inhibición defectuosa de la gluconeogénesis y, por otro, estimulan directamente este proceso a través de la alteración de varios genes involucrados entre los que destacan el de la glucosa-6-fosfatasa (G6P-asa) y la fosfoenilpiruvato carboxinasa (PEPCK). Estas alteraciones se traducen finalmente en el aumento de los niveles de glucemia, especialmente en el periodo postprandial.

Alteración del metabolismo del músculo esquelético y del tejido adiposo

El músculo esquelético también juega un papel fundamental en la homeostasis glucémica. Es el mayor depósito de glucógeno del organismo y se encarga de la captación del 80 % de la glucosa plasmática tras la ingesta.

A este nivel, los glucocorticoides alteran el proceso de translocación de los transportadores de glucosa (GLUT4) a la membrana plasmática de la célula muscular, impidiendo que la glucosa pueda ser captada y contribuyendo así a la hiperglucemia. Además, disminuyen la expresión del receptor de insulina (IRS-1) lo que dificulta la activación del fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3-K) y de la vía proteína quinasa B (PKB/Akt) -que son necesarias para poner en marcha los procesos de glucogenogénesis- y la activación de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) y del factor de transcripción *forkhead box protein O* (FOXO), contribuyendo a la degradación de proteínas y a la atrofia muscular. Este efecto proteolítico en el músculo esquelético y el efecto lipolítico en el tejido adiposo aumentan la disponibilidad de sustratos (aminoácidos y ácidos grasos libres) en plasma, lo que finalmente se traduce en el aumento de la producción endógena

de glucosa. La atrofia muscular secundaria y la circulación en el plasma de ácidos grasos libres alteran aún más la captación periférica de glucosa y la formación de glucógeno generando un círculo vicioso cuyo resultado es la perpetuación del estado hiperglucémico.

Alteración de la función de la célula beta pancreática

La célula beta pancreática es el tercer pilar fundamental de la regulación del metabolismo de la glucosa: es la responsable de la formación y secreción de insulina. Fisiológicamente, la glucosa plasmática es transportada a través de GLUT-2 al interior de la célula beta y es metabolizada por la glucokinasa (GK) aumentando los niveles de ATP. El aumento de ATP induce el cierre de los canales de potasio ATP-sensibles de la célula beta precipitando la despolarización de la membrana plasmática y el aumento de calcio intracelular, lo que lleva finalmente a la exocitosis de las moléculas de insulina.

La disfunción de la célula beta inducida por corticoides depende de la dosis y la duración del tratamiento. Así, en la administración aguda de corticoides a altas dosis se produce una inhibición aguda de la secreción de insulina porque disminuye la expresión de GLUT2 y de GK, dificultando la captación de glucosa y la secreción de la insulina. Además, aumenta la expresión de los receptores alfa 2 adrenérgicos, disminuyendo los niveles de AMPc y la actividad de la proteína quinasa A (PKA) con la consecuente disminución de secreción de insulina. Por otro lado, podrían causar un daño directo induciendo apoptosis de la célula beta e indirecto debido al aumento de ácidos grasos libres y estrés oxidativo secundarios a la hiperglucemia.

En los tratamientos más prolongados (2-5 días) se produce un estado de hiperinsulinemia postprandial como mecanismo de compensación a la resistencia a la insulina, en un intento de mantener la euglucemia. Se necesitan más estudios para esclarecer todos mecanismos implicados.

Otras alteraciones

La célula alfa pancreática es la responsable de la producción y la secreción de glucagón. Se ha observado que en pacientes tratados con corticoides existen niveles altos de glucagón tanto en periodos de ayuno como en periodos postprandiales.

Las incretinas péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y polipéptido inhibidor gástrico (GIP) se liberan tras la ingesta de nutrientes, disminuyendo la glucemia postprandial a través de múltiples mecanismos. Se ha observado que los corticoides pueden interferir con la acción de GLP-1.

En la **¡ TABLA 1 ¡** se resumen los mecanismos comentados.

TABLA 1 → Mecanismos implicados en la hiperglucemia asociada al tratamiento con corticoides

Metabolismo hepático	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia insulínica (defecto en la inhibición de la gluconeogénesis en el periodo postprandial). Estímulo de la gluconeogénesis (alteración en la expresión de genes: G6P-asa y PEPCK).
Metabolismo muscular	<ul style="list-style-type: none"> Alteración en la traslocación de GLUT-4 a la membrana de la célula muscular. Disminución de la expresión de IRS-1 (inhibición de la activación de PI3-K y PKB/Akt en el proceso de glucocongénesis, y del mTOR y FOXO en el proceso de síntesis proteica muscular).
Metabolismo del tejido adiposo	<ul style="list-style-type: none"> Efecto lipolítico.
Función de la célula β pancreática	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición aguda de la secreción de insulina por disminución de la expresión de GLUT2 y de GK. Disminución de la secreción de insulina por aumento de la expresión de los receptores alfa 2 adrenérgicos (disminución de los niveles de AMPc y de la actividad de la PKA). Apoptosis celular (ácidos grasos libres y estrés oxidativo).
Función de la célula α pancreática	<ul style="list-style-type: none"> Elevación persistente de las cifras de glucagón.
Incretinas	<ul style="list-style-type: none"> Interferencia en la acción de GLP-1.

G6P-asa: glucosa-6-fosfatasa; **PEPCK:** fosfoenilpiruvato carboxinasa; **IRS-1:** Sustrato del receptor de insulina 1; **PI3-K:** fosfatidilinositol-3-kinasa; **PKB/Akt:** proteína quinasa B; **mTOR:** diana de rapamicina en células de mamífero; **FOXO:** *forkhead box protein O*; **GLUT2:** transportador de glucosa 2; **GK:** glucoquinasa; **AMPc:** adenosín monofosfato cíclico; **PKA:** proteína quinasa A; **GLP-1:** péptido similar al glucagón tipo 1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hiperglucemia típica inducida por corticoides es, como se ha mencionado antes, principalmente postprandial. Suele aparecer de manera rápida tras las 4 horas de la administración del corticoide y normalmente en las primeras 48 horas.

Es importante conocer la farmacocinética y farmacodinamia de estos fármacos, ya que el patrón de hiperglucemia secundaria a su uso es variable según el tipo de corticoide empleado. Este punto es fundamental porque condicionará también la elección y la pauta de tratamiento.

Los corticoides de acción intermedia (como prednisona y prednisolona) alcanzan su efecto máximo a las 4-6 horas de su administración y la duración se alarga hasta 12-16 horas. Si son pautados una vez al día por la mañana producirán hiperglucemia a partir de las 4-6 horas de su administración, sobre todo, tras la

comida y la cena. Sin embargo, no es raro que se alcancen cifras de glucemia nocturna y basal normales. Si se administran en dos dosis, producirán hiperglucemia durante todo el día, principalmente postprandial.

En el caso de los corticoides de acción prolongada (como dexametasona) cuya duración de acción se alarga por encima de las 24 horas, la hiperglucemia se extenderá a lo largo de todo el día.

Los corticoides administrados de manera intraarticular, como la triamcinolona, también pueden producir elevación de la glucemia. En este caso la hiperglucemia se inicia alrededor de las 2 horas tras la administración y el efecto puede durar hasta 3-4 días. Los inhalados ejercen un efecto menor sobre la glucemia a las dosis habituales de uso en pacientes sin diabetes conocida. Sin embargo, en pacientes con diabetes preexistente sí pueden empeorar el control glucémico de manera más frecuente.

Está ampliamente demostrado que el control glucémico disminuye las complicaciones de la diabetes y la morbimortalidad.

Las complicaciones de la hiperglucemia inducida por corticoides son más frecuentes y graves en pacientes con diabetes previa, ya que estos fármacos van a empeorar su control glucémico de manera invariable. En estos casos es más frecuente que se produzcan complicaciones severas que pueden poner en peligro la vida del paciente como el síndrome hiperglucémico hiperosmolar.

DIAGNÓSTICO

De manera similar a las diabetes de otras etiologías, el diagnóstico de la diabetes esteroidea se puede establecer por cualquiera de los criterios establecidos por la *American Diabetes Association* (ADA) vigentes en la actualidad:

- Glucemia venosa ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) en ayunas de ≥ 8 horas en ≥ 2 determinaciones diferentes.
- Glucemia venosa ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75 g de glucosa.
- HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol).
- Una glucemia venosa al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia.

Sin embargo, en el caso del diagnóstico de la diabetes inducida por corticoides, y dado el patrón de hiperglucemia característico que producen, se han de tener en cuenta varios matices importantes.

La determinación de la glucemia en ayunas puede infraestimar el diagnóstico,

3. HIPERGLUCEMIA: SITUACIONES ESPECIALES

principalmente en aquellos pacientes tratados con corticoides de vida media intermedia en posología de 1 vez al día, en los que la hiperglucemia se produce típicamente por la tarde-noche y en el periodo postprandial. Por el mismo motivo, la SOG también podría infraestimar el diagnóstico en estos pacientes.

Las glucemias más sensibles para el diagnóstico de la diabetes esteroidea en este caso probablemente sean la glucemia preprandial de la cena y la postprandial de la comida. No así en tratamientos con corticoides de acción prolongada en los que la glucemia basal sí podría ser de utilidad, ya que producen hiperglucemia durante todo el día.

Sin embargo, no existe un nivel de glucemia pre-cena establecido a partir del cual se pueda hacer el diagnóstico de diabetes corticoidea. Basándose en los objetivos generales de control glucémico se debería plantear una intervención terapéutica en caso de glucemias preprandiales superiores a 140 mg/dl.

Por su parte, la HbA1c, que indica el valor promedio de glucemia en los últimos 2-3 meses, será útil solamente si el tratamiento corticoideo se prolonga más allá de 2 meses.

Por todo ello, el criterio más utilizado en el diagnóstico de la diabetes corticoidea es el hallazgo de una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl en cualquier momento del día.

Los objetivos de control glucémico son los mismos que para el resto de la diabetes de otros orígenes. De manera general, el objetivo de glucemia preprandial es 80-130 mg/dl, postprandial < 180 mg/dl y HbA1c $< 7\%$. Los objetivos siempre deben adaptarse a cada caso individual, pudiendo ser más o menos estrictos según la situación y las características de cada paciente.

El cribado de la diabetes inducida por corticoides debe realizarse en todos los pacientes que inicien un tratamiento con este tipo de fármacos, especialmente si se administran dosis medias-altas y en aquellos pacientes que tengan factores de riesgo para desarrollar una diabetes tipo 2.

Los factores de riesgo que se deben tener en cuenta, tal y como se ha comentado anteriormente son: la dosis y la duración del tratamiento, edades avanzadas, obesidad, glucemia basal alterada o intolerancia a los hidratos de carbono, historia personal de diabetes gestacional y antecedentes familiares de diabetes. Además, también se debe monitorizar a aquellos pacientes con antecedentes personales de diabetes corticoidea que inician de nuevo el tratamiento.

No existe un consenso sobre la realización más adecuada del cribado. De manera general se recomienda el control de la glucemia en las primeras 48-72 horas del inicio del tratamiento, utilizando preferiblemente la glucemia postprandial y la de antes de la cena.

Tras el cese de los corticoides, no todos los casos de diabetes corticoidea llegan a remitir, por lo que es necesaria la monitorización de todos los pacientes tras la finalización del tratamiento.

MANEJO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El primer escalón para prevención y tratamiento de la diabetes son las medidas higiénico-dietéticas. Sin embargo, no existen unas recomendaciones específicas para la diabetes esteroidea. Puesto que este tipo de diabetes acontece en personas con factores de riesgo para diabetes tipo 2, lo más razonable es seguir las recomendaciones generales de la ADA 2022 para prevención de la diabetes tipo 2: mejorar hábitos dietéticos, perder >5% del peso inicial si existe sobrepeso/obesidad y ejercicio físico moderado (al menos 150 min por semana). Desafortunadamente, en enfermedades que cursan con capacidad pulmonar reducida como la EPOC y en las enfermedades reumatológicas, el ejercicio físico puede estar bastante limitado.

Las medidas dietéticas son fundamentales, tanto en la prevención como en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, no existe un plan dietético ideal ni un reparto de macronutrientes específico, debiendo adecuar las medidas a las circunstancias de cada paciente y al curso de la enfermedad de base. La evidencia científica más sólida en cuanto a patrones dietéticos para prevención de diabetes es la dieta mediterránea y la medida con mayor evidencia para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes es reducir la cantidad total diaria de hidratos de carbono. En general, se recomienda una dieta saludable y variada, aumentar el consumo de alimentos ricos en fibra (verdura, legumbres, fruta y granos enteros) y evitar alimentos procesados con azúcares añadidos y grasas saturadas.

Quizás el punto más interesante en el caso de la diabetes esteroidea sea perseguir la reducción de la hiperglucemia postprandial puesto que, como se ha explicado anteriormente, es la principal característica de este tipo de diabetes. Además, es ampliamente conocido el efecto deletéreo de los picos hiperglucémicos y su contribución como factor independiente al desarrollo y progresión de las complicaciones a largo plazo de la diabetes. Pero desafortunadamente, existen muy pocos estudios al respecto y con resultados variables, por lo que actualmente no se dispone de estrategias nutricionales o recomendaciones que tengan en cuenta el control de la glucemia postprandial.

Se sabe que los principales factores predictores de la respuesta glucémica tras la ingesta son la calidad y la cantidad de hidratos de carbono. De esta premisa se infieren dos conceptos: el índice glucémico (IG) y la carga glucémica (CG) de los alimentos.

3. HIPERGLUCEMIA: SITUACIONES ESPECIALES

El IG de un alimento es la rapidez con la que aumenta la glucemia, es decir, la velocidad con la que es absorbido y pasa al torrente sanguíneo. Depende del tipo de hidratos, de la cantidad de fibra y también de la cantidad del resto de macronutrientes: proteínas y grasas.

La CG es la magnitud de la respuesta glucémica y, por tanto, además del índice glucémico, también tiene en cuenta la cantidad total de hidratos consumidos.

Se ha demostrado que una dieta de bajo IG o de baja CG mejora el control glucémico en pacientes con diabetes y que el consumo de alimentos ricos en fibra reduce el IG de la dieta, contribuyendo a reducir las excursiones de la glucemia postprandial.

Un estudio reciente sugiere que la adición de ácidos grasos omega 3 a la dieta baja en hidratos de carbono podría mejorar el control glucémico y los picos de glucemia postprandial, aunque se necesitan más estudios para refrendar estos datos.

Teniendo en cuenta lo expuesto, algunas medidas para reducir la hiperglucemia postprandial típica de la diabetes esteroidea pueden ser: escoger alimentos con índice glucémico bajo, reducir la cantidad total de hidratos de carbono diarios o el tamaño de las raciones y aumentar el consumo de fibra en cada comida.

Si el enfermo precisase tratamiento médico nutricional, basado en suplementación oral o nutrición enteral por sonda, la elección de una fórmula específica para hiperglucemia podría ayudar a mejorar el control glucémico durante el tratamiento con corticoides.

El tratamiento farmacológico será necesario en aquellos pacientes en los que no se logren los objetivos de control glucémico establecidos con las medidas hasta ahora descritas.

No existen estrategias específicas ni guías de consenso en la actualidad debido a la falta de evidencia científica y la escasa bibliografía al respecto. Las recomendaciones de tratamiento se basan sobre todo en la fisiopatología y la experiencia clínica de los expertos.

Siempre ha de plantearse el tratamiento adaptado a cada paciente y a cada situación individual. Para elegir el tratamiento más apropiado se deben conocer la farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos disponibles, así como el patrón de hiperglucemia predecible según la pauta de corticoides establecida. Además, se han de tener en cuenta algunos aspectos relevantes como la existencia previa de diabetes, el control glucémico y el tratamiento habitual, así como el tipo de corticoide, la dosis, la duración y la pauta de tratamiento que va a

emplearse. Son muy frecuentes las pautas dinámicas con dosis altas de corticoides al inicio con pautas descendentes durante varios días.

Dado que el principal mecanismo subyacente al desarrollo de hiperglucemia corticoidea, es la resistencia a la insulina, teóricamente se podría utilizar cualquiera de los hipoglucemiantes orales disponibles para el control de la diabetes tipo 2. Se necesitan más estudios para poder establecer cuáles son los antidiabéticos orales (ADOs) más adecuados, pero de manera global, son fármacos con eficacia limitada en este tipo de diabetes. En general, presentan poca potencia hipoglucemiante y su farmacocinética y farmacodinamia no se adapta al perfil de la hiperglucemia corticoidea. Además, muchas de las situaciones en las que se usan los corticoides suponen una contraindicación para el uso de ADOs, sobre todo en pacientes hospitalizados.

En cualquier caso, salvo contraindicación, los ADOs podrían considerarse en hiperglucemias leves de <200 mg/dl en pacientes sin historia conocida de diabetes o con diabetes bien controlada previamente con medidas higiénico-dietéticas y/o fármacos orales. Se pueden utilizar en monoterapia o en combinación con otros según necesidades.

Atendiendo al perfil hiperglucemiante propio de los corticoides, las glinidas y los fármacos con efecto incretina inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (i-DPP4) podrían ser las opciones más adecuadas puesto que son fármacos de acción rápida que actúan principalmente sobre la glucemia postprandial. Las glinidas tienen una duración breve y la acción de los fármacos con efecto incretina es glucosa-dependiente, por lo que ambos presentan un riesgo bajo de hipoglucemias. Además, estos últimos tienen un efecto beneficioso sobre el peso, lo que podría mejorar el estado de resistencia a la insulina. Existen algunos estudios con el análogo de GLP-1 (a-GLP1) exenatida con buenos resultados, aunque el uso y la experiencia clínica son muy escasos.

El uso de sulfonilureas está condicionado por su alto riesgo de hipoglucemias debido a su larga duración. Por tanto, podrían ser consideradas en casos de tratamientos prolongados con corticoides de acción larga o administrados en varias dosis al día. También en estos casos son buenas opciones la metformina y las glitazonas, las cuales mejoran la resistencia a la insulina, sin olvidar que estas últimas se asocian a retención de líquidos y aumento de peso.

No existen estudios sobre el uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (iSGLT2) en la diabetes esteroidea y la experiencia clínica es limitada. El tratamiento que ha demostrado más efectividad y más seguridad hasta la fecha en el tratamiento de la diabetes inducida por corticoides es la insulina. Es el fármaco más utilizado, ya que es de elección en las situaciones más habituales de

la práctica clínica: hiperglucemia >200 mg/dl y pacientes con historia conocida de diabetes mal controlada o en tratamiento previo con insulina.

Entre sus ventajas destaca su rápido inicio de acción y la fácil titulación, lo que permite el ajuste de dosis adaptado a las pautas de corticoides, habitualmente dinámicas. No tiene límite hipoglucemiante y es el único tratamiento que puede utilizarse en prácticamente todas las situaciones clínicas, ya que su única contraindicación es la hipersensibilidad al mismo. Además, es el fármaco que mejor mitiga el efecto hiperglucémico típico de los corticoides.

De esta manera, las insulinas de acción intermedia (como la NPH), en 1 dosis antes del desayuno, constituyen la primera elección en el caso de tratamientos con corticoides de acción intermedia administrados 1 vez al día. En caso de pautas divididas en varias dosis, el reparto de insulina será 2/3 en el desayuno y 1/3 en la cena. En los tratamientos con corticoides de acción larga o en la vía de administración intraarticular, en los que la hiperglucemia se prolongará a lo largo de todo el día, parece más adecuado el uso de insulinas de acción larga como glargina o detemir.

Tras infiltraciones intraarticulares de corticoides se recomienda mantener la insulina hasta 2-3 días después de la última infiltración.

En cuanto a la elección de la dosis inicial de insulina debe tenerse en cuenta el peso del paciente, el tipo y la dosis de corticoides que se va a administrar. Según estas variables se ha propuesto la estimación de dosis que se recoge en la **¡ TABLA 2 ¡**.

En pacientes que ya estaban en tratamiento con insulina previamente al inicio de los corticoides, se modificará su pauta habitual, añadiendo al tratamiento la insulina calculada **¡ TABLA 3 ¡**.

No existen recomendaciones para la insulina degludec. Esta insulina tiene una duración de acción muy prolongada (>42 horas), lo que dificulta el ajuste de dosis en diabetes corticoideas con pautas dinámicas de glucocorticoides.

TABLA 2 → **Cálculo de la dosis de insulina según tipo y dosis de corticoide**

PREDNISONA/ METILPREDNISOLONA (mg/día)	INSULINA NPH (UI/kg)	DEXAMETASONA (mg/día)	INSULINA GLARGINA/ DETEMIR (UI/kg)
10	0,1	2	0,1
20	0,2	4	0,2
30	0,3	6	0,3
≥40	0,4	≥8	0,4

Modificado de Saigi y Pérez, 2010.

El ajuste de dosis posterior se realizará según los controles glucémicos.

Es muy importante brindar una adecuada educación al paciente y a sus familiares y aportar pautas dinámicas de insulina que permitan el autoajuste ambulatorio según controles y cambios en el tratamiento corticoideo.

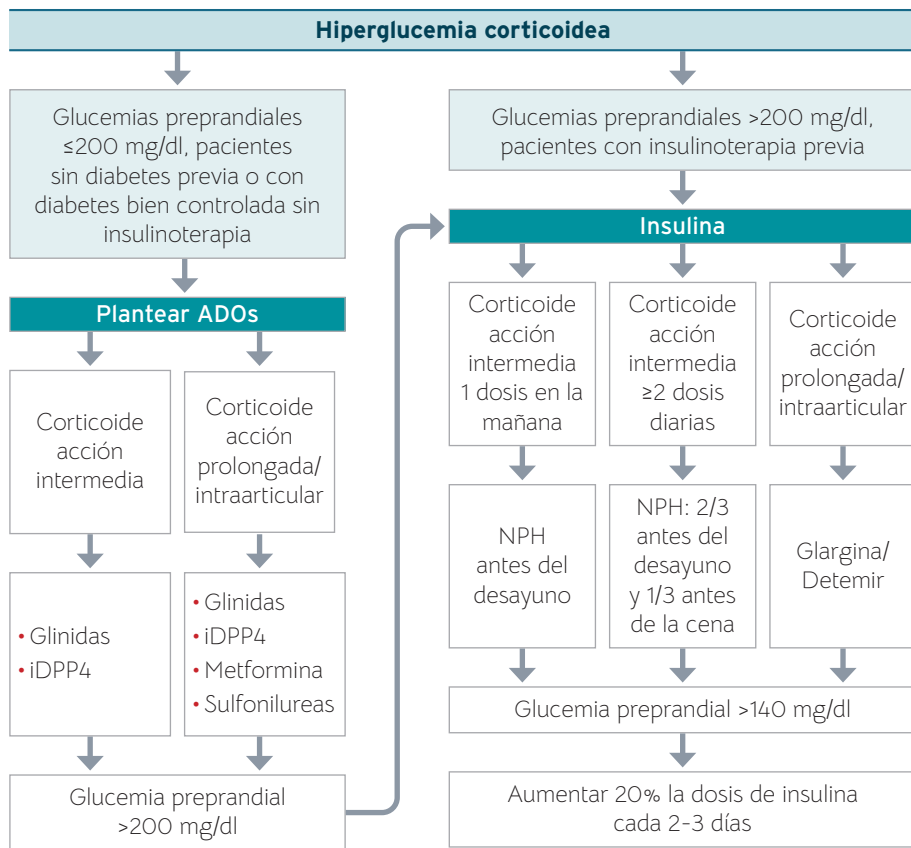
En la **FIGURA 1** se muestra un algoritmo publicado en la literatura revisada, y que puede servir de guía en el tratamiento de estos pacientes.

TABLA 3 → **Modificación del tratamiento en pacientes con insulino-terapia previa**

INSULINA PREVIA	CORTICOIDE DE ACCIÓN INTERMEDIA 1 DOSIS EN LA MAÑANA	CORTICOIDE DE ACCIÓN INTERMEDIA ≥2 DOSIS DIARIAS	CORTICOIDE DE ACCIÓN PROLONGADA O INTRAARTICULAR
NPH/NPL o bifásicas en dos dosis diarias	Añadir el aumento estimado de insulina como insulina NPH/ NPL o bifásica antes del desayuno	Añadir 2/3 del aumento estimado de insulina como insulina NPH/NPL o bifásica antes del desayuno y 1/3 antes de la cena	Añadir 2/3 del aumento estimado de insulina como insulina NPH/NPL o bifásica antes del desayuno y 1/3 antes de la cena
Basal (glargina/ detemir)	Añadir el aumento estimado de insulina como insulina NPH antes del desayuno.	Añadir 2/3 del aumento estimado de insulina como insulina NPH antes del desayuno y 1/3 de glargina/ detemir antes de la cena.	Añadir el aumento estimado de insulina como insulina basal (glargina/detemir)
Bolo-Basal	Añadir el aumento estimado de insulina a los bolos: 20% antes del desayuno, 40% antes de la comida, 40% antes de la cena.	Añadir el aumento estimado de insulina: 25% basal y 75% bolos (1/3 antes de cada comida).	Añadir el aumento estimado de insulina: 25% basal y 75% bolos (1/3 antes de cada comida).

Modificado de Pérez et al., 2014.

FIGURA 1 → Propuesta de tratamiento de la hiperglucemia esteroidea



ADOs: Antidiabéticos orales; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Modificado de Pérez et al., 2014.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association Professional Practice Committee: Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S17–S38.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee: Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45 (Suppl. 1):S60–S82.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee: Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S83–S96.
- Angelopoulos TP, Tentolouris NK, Bertias GK, Boumpas DT. Steroid-induced diabetes in rheumatologic patients. *Clin Exp Rheumatol*. 201;32(1):126–30.
- Ceccarelli E, Mattaliano Ch, Brazzi A, Marinetti A Ch, Nigi L, Chirico Ch. Hyperglycemia and Diabetes Induced by Glucocorticoids in Nondiabetic and Diabetic Patients: Revision of Literature and Personal Considerations. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(15):1210–20.
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults with Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019; 42(5): 731–54.
- Liu K, Wang B, Zhou R, Lang HD, Ran L, Wang J, et al. Effect of combined use of a low-carbohydrate, high-protein diet with omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized, double-blind, parallel-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(2):256–65.
- Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(4):324–32.
- Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014;6(1):9–20.
- Saigí I, Pérez A. Manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides [Management of glucocorticoid induced hyperglycemia]. *Rev Clin Esp*. 2010;210(8):397–403.
- Sanz-París A, Matía-Martín P, Martín-Palmero Á, Gómez-Candela C, Camprubi Robles M. Diabetes-specific formulas high in monounsaturated fatty acids and metabolic outcomes in patients with diabetes or hyperglycaemia. A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2020; 39(11):3273–3282.
- Upadhyay J, Trivedi N, Lal A. Risk of Future Type 2 Diabetes Mellitus in Patients Developing Steroid-Induced Hyperglycemia During Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Lung*. 2020;198(3):525–33.
- Vlachos D, Malisova S, Lindberg FA, Karaniki G. Glycemic Index (GI) or Glycemic Load (GL) and Dietary Interventions for Optimizing Postprandial Hyperglycemia in Patients with T2 Diabetes: A Review. *Nutrients*. 2020;12(6):1561.



Hiperglucemia en la infección por SARS-CoV-2

Patricia Mezerhane Ricciardi

RESUMEN

La diabetes es una condición que afecta entre el 13 y 20 por ciento de la población, según diferentes fuentes consultadas, y representa cerca del 20% de las comorbilidades de los pacientes ingresados en hospital.

La hiperglucemia ensombrece el pronóstico de cualquier ingreso hospitalario, aumentando la estancia hospitalaria, la morbilidad y la mortalidad.

Desde diciembre de 2019, una enfermedad (COVID-19) causada por el coronavirus SARS-CoV-2, un virus ARN, que tiene tropismo por la célula respiratoria y emergió en Wuhan, China, ha tenido rápida propagación hasta convertirse en pandemia mundial.

La enfermedad se disemina principalmente a través de gotículas respiratorias, aunque se contemplan otras vías de propagación, ya que el virus se ha encontrado en las heces y la orina de los afectados, así como en fómites o superficies. El virus afecta principalmente la vía respiratoria superior e inferior y la gravedad de la enfermedad puede ir desde una leve enfermedad de curso oligosintomático y autolimitado, similar a la gripe, hasta casos graves de neumonía bilobar, insuficiencia respiratoria global y muerte. La infección por Covid se asocia también con una alta prevalencia de enfermedad tromboembólica, sobre todo a nivel pulmonar.



La diabetes no aumenta el riesgo de contraer el COVID-19, pero una vez adquirida la infección, tener diabetes implica un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria, complicaciones cardíacas, más posibilidades de ser ingresado en UCI, y la mortalidad hasta 3 veces mayor que los pacientes sin diabetes. La influencia de los factores riesgo cardiovascular sobre la mala evolución de la infección es conocida, pero aún no hay datos concluyentes sobre la fisiopatología tras dicha asociación ni tampoco una clara relación causa efecto.

En este capítulo repasaremos la fisiopatología, epidemiología y tratamiento de la infección por Covid en paciente diabético, además de repasar los aspectos nutricionales y las recomendaciones dietéticas en dicha infección.

Palabras clave | diabetes, hiperglucemia, nutrición, COVID-19.



ÍNDICE

• INTRODUCCIÓN

• FISIOPATOLOGÍA

• COVID Y OBESIDAD

• TRATAMIENTO PARA LA DIABETES
DURANTE LA INFECCIÓN POR COVID

• NUTRICIÓN Y COVID

• CONCLUSIONES

INTRODUCCIÓN

La infección por COVID-19 ha acaparado la asistencia médica durante la pandemia 2020- 2021. Hasta principios de 2022, ha sido muy prevalente y con alta tasa de contagiosidad, ha supuesto grandes retos en la atención sanitaria y ha obligado a adaptarse de forma muy rápida a la estructura sanitaria a nivel mundial.

Para los sanitarios ha supuesto un cambio radical en el paradigma de asistencia, no solo a nivel hospitalario, sino también en los centros de salud, en las residencias socio sanitarias, centros de día, etc., independientemente de la comunidad autónoma o del país, sin duda hay un antes y un después de la pandemia de COVID-19.

La asistencia durante el ingreso hospitalario de los pacientes con diabetes ha sido complicada por la necesidad de aislamiento, estancias prolongadas, y los tratamientos utilizados. Esto ha modificado y dificultado el control glucémico. Además en las primeras etapas de la pandemia, los tratamientos sistémicos para el COVID-19, cambiaban constantemente, y sus efectos adversos eran abundantes, sin saber muy bien cuál era la diana terapéutica adecuada.

La asistencia del paciente ambulatorio se ha visto también perjudicada por la dificultad para la movilidad, las restricciones sanitarias, las consultas telemáticas, la sobrecarga asistencial, y sobretodo el paciente crónico ha visto disminuida la frecuencia y calidad de su cuidado, en el contexto de que la asistencia era acaparada casi al 100 por 100 por la atención a la infección aguda por COVID-19.

La información médica es abundante, pero no hay evidencia sólida en relación al adecuado manejo terapéutico en la esfera endocrino-nutricional y la fisiopatología de la hiperglucemia en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 puede ser multifactorial, eso sumado a una organización sanitaria que cambiaba con rápida frecuencia en función de las necesidades que iba generando la propia pandemia.

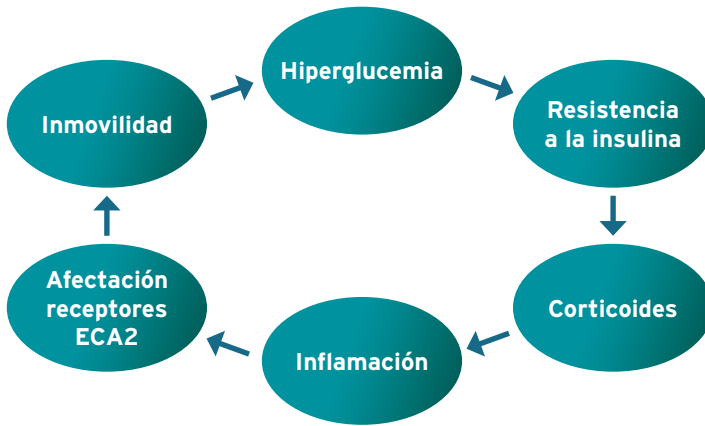
FISIOPATOLOGÍA

Tipos de diabetes

Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

Se origina por la destrucción o disfunción inmunológica de las células beta pancreáticas, produciendo una deficiencia absoluta de insulina, normalmente se produce en la niñez o en la juventud, aunque dentro de este tipo de diabetes se incluye también un proceso por el que pueda generarse de forma lenta pero progresiva una diabetes con autoinmunidad en el adulto joven, la llamada *Latent*

FIGURA 1 → Fisiopatología de la hiperglucemia en el Covid



Autoimmune Diabetes of Adults (LADA), un término controvertido que se encuentra incluido en la DM1.

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

De origen multifactorial, generalmente asociado a sobrepeso u obesidad, aunque esto último no es una condición sine qua non para su desarrollo. Consiste en un déficit progresivo de la secreción de insulina, iniciado tras un proceso de resistencia a la acción de dicha hormona. Los factores que predisponen al desarrollo de dicha patología son genéticos y ambientales.

Diabetes gestacional (DG)

Es aquella que se diagnosticaría en el 2º o 3º trimestre del embarazo sin que haya antecedentes previos de DM materna, y normalmente una vez finalizada la gestación se resuelve, las madres con DG tienen un 50% más de riesgo que la población general de desarrollar Diabetes.

Los otros tipos de Diabetes abarcarían desde la diabetes monogénica, diabetes neonatal, *Maturity-Onset Diabetes of the Young* (MODY), las enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística...), las DM producida por fármacos (glucocorticoides, tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana -VIH-, trasplante de órganos, inmunosupresores).

La prevalencia de la infección por COVID es similar en pacientes con diabetes *mellitus*, en series amplias de China (10%) y de Italia (9%) son similares a las encontradas en la población general, por lo cual los diabéticos como población

global no son más susceptibles a la infección por COVID.

Entendiendo entonces que un paciente con DM no tiene más riesgo de padecer SARS CoV-2, sí que parece ser definitivo que tener esta enfermedad hace el curso de la infección más susceptible de complicaciones.

No sólo las características que puedan definir el tipo de diabetes que sufre un individuo, sino el control metabólico y el tipo de complicaciones que pueda presentar pudieran influir en la evolución de la infección por SARS-CoV-2.

La influencia del control metabólico previo al ingreso pudiera ser fundamental al ocasionar la hiperglucemia una disfunción inmunológica caracterizada por alteraciones de la función de los neutrófilos, actividad antioxidante e inmunidad humoral disminuida. Las complicaciones existentes a nivel cardiovascular y a nivel renal pueden también empeorar el pronóstico ante la necesidad de cuidados intensivos y la limitación al uso de ciertos fármacos.

En escenarios similares como el SARS de 2003, se objetivó que el coronavirus SARS penetra fácilmente a las células de los islotes pancreáticos, usando la enzima convertidora de angiotensina (ACE2) como su receptor, que se encuentra no solo en el epitelio pulmonar, sino en otros órganos como el tiroides, la hipófisis, el hígado, y el corazón, dañando los islotes y causando la aparición de diabetes. La diabetes tipo 2 se ha asociado con aumento de la existencia de receptores de ACE2; Esta conexión puede explicar la mayor tasa de fallo multiórgano y mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 e infección por COVID.

La mortalidad reflejada de la infección por COVID-19 en un reporte de 72.314 casos del *Centro Chino para el control y prevención de enfermedades* es del 2,3% y asciende al 7,3% con la presencia de diabetes.

Respecto a los datos italianos, la diabetes *mellitus* fue por detrás de la Hipertensión arterial la segunda variable más prevalente en los 23.188 pacientes fallecidos.

En los datos de población española difundidos por el Ministerio de Sanidad en el momento más crítico de la pandemia, la prevalencia de pacientes con diabetes era 8,6% entre los no hospitalizados, similar a las series chinas e italianas. La prevalencia de diabetes *mellitus* aumentaba de forma paralela con la gravedad de la infección: 22,7% de la población COVID ingresada estaba diagnosticada de diabetes, 25,1% de los que precisaron ingreso en UCI y 32,5% de los pacientes fallecidos por COVID (Informe nº 29. Situación de COVID-19 en España a 07 de mayo de 2020).

En un estudio observacional de más de 1.000 de pacientes con COVID en hospitales de EE.UU., los pacientes con diabetes e hiperglucemia tuvieron una mortalidad 4 veces superior. Esta mortalidad fue 7 veces superior en los pacientes sin diabetes previa al ingreso y que desarrollaron hiperglucemia durante la infección

por COVID-19.

Otro estudio, de investigadores chinos descubrieron que la glucosa en sangre en ayunas predijo independientemente lesiones multiorgánicas, malos resultados y muerte entre pacientes con COVID-19.

Un estudio observacional con pacientes de 169 hospitales de Asia, Europa y Norteamérica describe la relación de la enfermedad cardiovascular con la mortalidad en una población de 8.910 pacientes. Un total de 515 pacientes fallecieron y 8.395 fueron dados de alta. La diabetes *mellitus* fue más prevalente en los pacientes que fallecieron en el hospital (n=97; 18,8%) que en pacientes que fueron dados de alta (n=1.175; 14%).

Zhu *et al.*, de la Universidad de Wuhan, publicaron en *Cell Metabolism* uno de los primeros estudios, multicéntrico con un elevado número de sujetos, que investigaba el efecto de la hiperglucemia y la diabetes en la evolución de los pacientes hospitalizados con COVID-19. El estudio retrospectivo, con una n=7.337, encuentra que, si bien la presencia de diabetes tipo 2, es un factor de riesgo para peores resultados de COVID-19, un mejor control glucémico entre aquellos con diabetes tipo 2 preexistente parecía estar asociado con reducciones significativas en los resultados adversos y la muerte. De los 7.337 participantes con COVID-19 confirmado, el 13% (952) tenía diabetes tipo 2 preexistente, mientras que los otros 6.385 no tenían diabetes. Aquellos con diabetes preexistente recibieron significativamente más antibióticos, antifúngicos, corticoides sistémicos, inmunoglobulina, medicamentos antihipertensivos y fármacos vasoactivos que aquellos sin diabetes. También tenían más probabilidades de necesitar oxigenoterapia (76,9% frente a 61,2%), ventilación no invasiva (10,2% frente a 3,9%) y ventilación invasiva (3,6% frente a 0,7%). La mortalidad también fue más elevada en el grupo de diabetes (7,8% frente a 2,7%; $P < 0,001$); HR 2,90 $p < 0,01$), así como el distrés respiratorio (HR 1,44), fallo renal agudo (HR 3,01) y shock séptico (HR 1,95).

Por la consistencia de los estudios publicados, entre la comunidad científica responsable de la atención médica de los pacientes con COVID-19, se planteó la necesidad de realizar un óptimo abordaje de la diabetes y de la hiperglucemia de estrés, al estar dificultado el control habitual por el aislamiento de los pacientes, la hipoxia que genera la enfermedad, la utilización de tratamientos como corticoides a dosis elevadas y la teoría de que el virus pudiera afectar a las células beta pancreáticas.

La hipoglucemia, factor predictivo de mortalidad hospitalaria en estudios previos, tanto en población diabética como no diabética, también debe tenerse en cuenta y vigilarse de forma estricta en los pacientes COVID-19. La dificultad en realizar un adecuado control y registro de glucemias capilares, así como la anorexia que

acompaña a la fase aguda y de convalecencia, puede colocar a estos pacientes en riesgo de hipoglucemia, complicando aún más el manejo agudo de la hiperglucemia. Una gran parte de los pacientes afectados por el COVID-19 son ancianos y por lo tanto más vulnerables a la hipoglucemia. Otros factores como el uso de hidroxicloroquina, que causa hipoglucemia, deben tenerse en cuenta.

También las comorbilidades asociadas, como la obesidad o el tipo de fármacos utilizado para el tratamiento de la diabetes en el momento de la infección por COVID pudieran ser determinantes.

Cabe por lo tanto tener en cuenta algunos puntos que podrían servir en la mejora de la atención a pacientes con infección por SARS-CoV-19 y la diabetes:

- A.** Considerar al paciente diabético con Covid paciente de alto riesgo para evolución desfavorable y curso más grave de la enfermedad.
- B.** Controlar en el paciente ingresado la glucemia capilar al menos cada 8 horas, control adecuado de la ingesta alimentaria, modificar las pautas de insulina en función del tratamiento sistémico y de la gravedad del paciente.
- C.** Evitar largos periodos de ayuno.
- D.** Cuantificar ingestas alimentarias.
- E.** Vigilar función renal, estado de hidratación y estado muscular, para evitar toxicidad y empeoramiento funcional.
- F.** Establecer protocolos de atención clínica y terapéutica unificados para los pacientes diabéticos ingresados y ambulatorios.
- G.** Mantener un control metabólico estricto tras infección por Covid por si las personas necesitan ajustes de tratamiento farmacológico o nutricional.
- H.** Mejorar la comunicación entre la atención primaria y especializada, y fortalecer las conexiones entre la asistencia social y el resto de asistencia sanitaria.

COVID Y OBESIDAD

La obesidad muchas veces no se identifica como una enfermedad en sí misma sino como un factor de riesgo para padecer otros trastornos crónicos como diabetes, HTA o dislipemia, que sí se han recogido en los pacientes ingresados por COVID-19. De hecho, la información sobre peso, talla e IMC no se ha recogido en los registros epidemiológicos de forma uniforme ni estandarizada.

Como se comentó previamente, el SARS-CoV-2 entra en las células del sistema respiratorio utilizando los receptores ECA-2, que aparte de existir en las células beta pancreáticas y en otros tejidos, también está presente en tejido adiposo, con lo que el virus podría infectar las células grasas. Además, la

3. HIPERGLUCEMIA: SITUACIONES ESPECIALES

vitamina D modula la expresión de los componentes del sistema renina-angiotensina, incluyendo ECA y ECA-2. La deficiencia de vitamina D se asocia con infecciones respiratorias, reagudización de EPOC, asma, fibrosis pulmonar y síndrome de distrés respiratorio, y esta deficiencia es más frecuente en pacientes con obesidad.

Existe la sospecha de que la obesidad pueda aumentar el riesgo de complicaciones en la COVID-19. En epidemias previas de virus con afectación respiratoria como (1957-60 "asiática", 1968 "Hong-Kong", pandemia H1N1 en 2009), la diabetes y la obesidad se asociaron a peor pronóstico de la enfermedad. Experiencias en China, Italia, Reino Unido y EE.UU. sugieren que los pacientes con obesidad grave y COVID-19 tienen más complicaciones respiratorias. Sabemos que la obesidad se asocia a complicaciones que agravan la enfermedad respiratoria, por mayor su relación con diabetes, HTA, enfermedad pulmonar, síndrome de hipoventilación, enfermedad cardiovascular, y que los pacientes con obesidad severa tienen menor capacidad respiratoria, más dificultades de intubación, extubación, canalización de vías, úlceras por presión y uso de pruebas complementarias como TAC o RMN.

En este sentido, un estudio sobre 3.615 pacientes en Nueva York observó que la obesidad es un factor de riesgo para ingreso por COVID-19 en pacientes menores de 60 años y en COVID-NET, con datos de 14 estados de EE.UU. la prevalencia de obesidad en ingresados con COVID confirmada fue 48,3%, con mayor prevalencia en las poblaciones más jóvenes. Estos datos no están ajustados por sexo, raza ni otras comorbilidades y podrían reflejar en gran parte la alta prevalencia de obesidad en ese país. En China, un estudio sobre 383 pacientes ingresados mostró que los COVID con obesidad tienen una OR 5,7 de desarrollar una neumonía grave, tras ajustar por esos factores. En Francia, el *Lille Intensive COVID-19 and Obesity Study Group* observa que entre los pacientes con patología que requieren UCI, tienen un IMC mayor los SARS CoV-2 que los que no lo son, y dentro de los primeros, el porcentaje de pacientes con obesidad es mayor en los que requieren ventilación mecánica. Los datos británicos, que se actualizan continuamente en la página de ICNARC, muestran que en 578 pacientes COVID en UCI, la prevalencia de sobrepeso/obesidad es de un 73,7% vs. 60,4% en un grupo control de pacientes en UCI con neumonía viral de los 3 años previos, aunque también es cierto que el porcentaje refleja en gran medida el del IMC de la población general.

Disponemos de información sobre la relevancia de la obesidad en el paciente con COVID en nuestro país. El registro SEMI COVID-19, agrupa a 15.111 pacientes procedentes de 150 hospitales, es un estudio descriptivo que señala una frecuencia del 21,2% de obesidad entre los pacientes ingresados, con una edad media de 69,4 años. La frecuencia de obesidad en el trabajo del grupo *The*

COVID-19@Spain Study fue del 13,8%, entre los 4.035 sujetos analizados, con una edad media de 70 años y provenientes de 127 centros. En este estudio, la obesidad se comportó como un factor independiente de mortalidad (HR: 1,21; IC95%: 1,01-1,44; $p=0,036$). Por último, la evaluación de 1.000 pacientes, de 62 años de media, e incluidos en la red de investigación SIESTA, que aglutina a 61 servicios de urgencias hospitalarias, describe una frecuencia de obesidad en el 14,3% de los ingresados.

La hipótesis de por qué los pacientes con obesidad pueden tener una peor respuesta en la COVID puede incluir varios hechos, aunque no se han confirmado:

- A.** Tener una capacidad pulmonar reducida y una menor contractilidad diafragmática.
- B.** El tejido adiposo se comporta como un reservorio de virus, con mayor dificultad para su eliminación.
- C.** Estado pro inflamatorio, con aumento de citoquinas como TNF, MCP-1 o IL-6, que originan una disregulación del proceso inflamatorio.
- D.** Una alteración de la inmunidad por disminución de macrófagos y linfocitos B y T.

Sin embargo, no todos los pacientes con obesidad son iguales, y probablemente el ejercicio físico, que combate el estado proinflamatorio y aumenta las citoquinas antiinflamatorias y disminuye la resistencia insulínica, pueda modificar la evolución de la respuesta inflamatoria en pacientes con obesidad. Sin embargo, todavía queda por conocer si los pacientes con obesidad podrían ser actuar como contagadores durante más tiempo al aumentar la exhalación de virus, sobre todo en el caso de los varones, si tardan más en alcanzar la inmunidad o si las vacunas les han protegido de la misma forma que a personas con peso normal.

TRATAMIENTO PARA LA DIABETES DURANTE LA INFECCIÓN POR COVID

En el tratamiento de dicha enfermedad, sobre todo en las formas graves con neumonía e insuficiencia respiratoria, se utiliza, entre otros fármacos, terapia con glucocorticoides, por lo que en los pacientes con DM, se genera hiperglucemia de difícil manejo, con cifras elevadas y persistentes en el tiempo, lo que hace más complejo el manejo de dichos pacientes.

No hay una pauta estándar de tratamiento específico para el paciente diabético con COVID-19. Se basa simplemente en la experiencia y práctica habitual del paciente diabético ingresado. Teniendo como base y la asistencia del paciente diabético en tratamiento corticoideo, en donde la fisiopatología de la hiperglucemia juega un papel fundamental, sobre todo con cifras de glucemias elevadas

3. HIPERGLUCEMIA: SITUACIONES ESPECIALES

en horas vespertinas. En el paciente con COVID el manejo es más complejo por el riesgo de desnutrición o baja ingesta, sobre todo en el paciente anciano o dependiente, la situación de aislamiento de estos pacientes y la falta de familiares que puedan estar a las horas de las comidas principales. Otro factor que se suma es la falta de movilidad, propia de las condiciones de aislamiento. Sin olvidar que la infección activa *per se* también genera hiperglucemia, casi como cualquier proceso infeccioso de otra índole.

Tras analizar el manejo de la hiperglucemia de los pacientes ingresados con infección por COVID-19 se presentan unas sugerencias que pueden mejorar el abordaje de la diabetes y la hiperglucemia de estrés de estos pacientes desde diferentes puntos de vista:

- Establecer un registro electrónico de glucosa en sangre y un sistema de consulta remota para utilizar de manera flexible los recursos de endocrinólogos.
- Coordinar con nutricionistas y servicio de cocina de los hospitales para ofrecer una dieta adecuada para pacientes diabéticos y establecer estrategias que aseguren la ingesta adecuada, sobre todo en el paciente frágil.
- Facilitar tablas de ejercicios para los pacientes menos graves.
- Prevenir los episodios de trombosis con terapia anticoagulante profiláctica (heparina de bajo peso molecular subcutánea)
- Ayudar a controlar el estrés que puede contribuir a la hiperglucemia.
- Realizar estudios fisiopatológicos que esclarezcan la repercusión del COVID-19 en el metabolismo hidrocarbonado.
- Prescribir dieta diabética a los pacientes con diabetes conocida, sobre todo si están en tratamiento con corticoides, e incluir recena, para evitar largos periodos de ayuno.
- Prescribir dieta diabética a los pacientes con hiperglucemia sin diagnóstico de diabetes, realizar glucemia en ayunas, solicitar hemoglobina glicosilada con el fin de ver si cumple criterios diagnósticos de DM y si fuera preciso instaurar tratamiento.
- Protocolizar el control de glucemia capilar, al menos en ayunas o con más puntos según el grado de descompensación o tipo de terapia antidiabética.

Terapia farmacológica

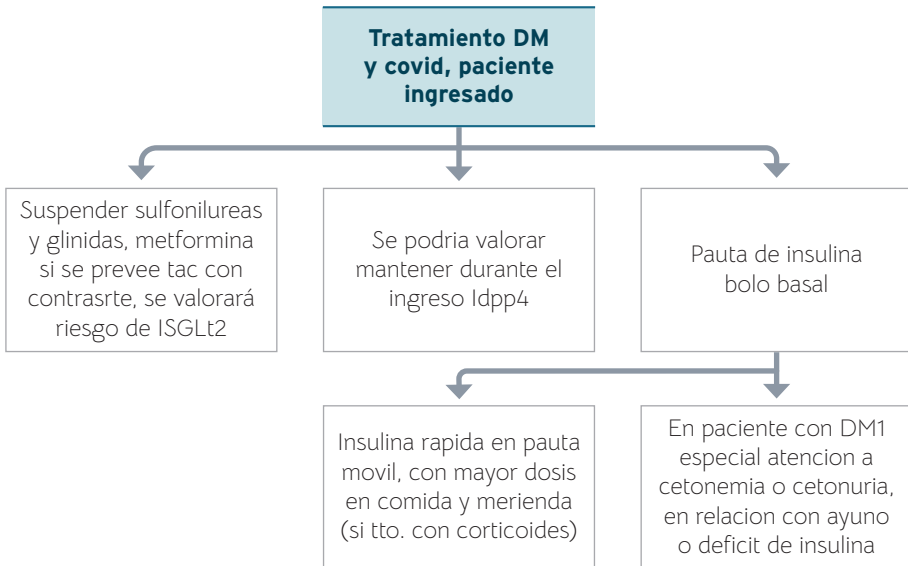
Pautas generales durante la infección con COVID grave que precisa ingreso hospitalario:

- Antidiabéticos orales: se suspenderá metformina, ISGLT2 y sulfonilureas en todos los pacientes.
- Tratamientos inyectables no insulínicos, se suspenderán durante el ingreso

(análogos de GLP1).

- Sitagliptina, linagliptina y vildagliptina (IDPPiV) pueden mantenerse si no hay contraindicación por insuficiencia renal o hepática. Se ajustará dosis si fuera preciso.
- El objetivo de control en estos pacientes con DM es 90-140 antes de la ingesta y <180-200 a las 2 horas de la ingesta. Individualizar en caso de paciente anciano, frágil, pluripatología, alteraciones neurológicas.
- Los ajustes de insulina basal se realizarán con la glucemia capilar en ayunas cada 48 horas.
- El tratamiento de la hiperglucemia durante el ingreso se realizará con insulina.
- La pauta de insulina a utilizar variará dependiendo del peso del paciente, el tratamiento antidiabético de base antes del ingreso, del tratamiento con corticoides y de la dosis de corticoide utilizada.
- Es esencial reflejar en el informe de alta si el paciente diabético ha precisado altas dosis de insulina durante el ingreso, ha tenido hipoglucemias graves, ha sido necesario cambiar el tratamiento al alta, añadir o suspender algún fármaco.
- Establecer estrategias de comunicación con atención primaria para que el

FIGURA 2 → **Recomendaciones generales de tratamiento en COVID-19**



paciente tras el alta sea reevaluado por si fuera preciso reajuste de tratamiento.

- Verificar que el paciente tras el alta entiende su tratamiento domiciliario y establecer de forma clara los objetivos de control, sobre todo si fuera preciso que tenga que utilizar corticoides orales en pauta descendente o suplementos de nutrición enteral que hagan necesarios ajustes de tratamiento tras el alta.

En el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla se ha visto la necesidad de unificar la atención a la hiperglucemia y al paciente diabético con COVID, y desde el Servicio de Endocrinología se ha creado un protocolo de atención al paciente diabético con Covid y manejo de hiperglucemia en paciente con corticoides, con la finalidad de optimizar la atención de dichos pacientes.

Tipos de pacientes

Paciente diabético en tratamiento con insulina

La dosis diaria de insulina será igual a la dosis total de insulina utilizada en su domicilio, manteniendo dentro de lo posible el mismo tipo de insulina. Valorar preferiblemente el cambio a dosis bolo-basal. El 50% administrarlo en forma de insulina basal y el 50% en forma de insulina prandial.

Paciente diabético en tratamiento con antidiabéticos no insulínicos sometido a terapia con corticoides

Los pacientes diabéticos que reciben tratamiento con corticoides endovenosos, tendrán por un lado necesidades más elevadas de insulina basal, y por la fisiopatología de la hiperglucemia corticoidea, con hiperglucemia más acusada en horario vespertino, la dosis de insulina rápida debe ser mayor en la mañana y en la hora de comer, para intentar contrarrestar este efecto, y por el contrario, la dosis de insulina rápida nocturna será menor, para evitar la hipoglucemia en ayunas que podría corresponder con la supresión en plasma del efecto del corticoide EV.

Dosis inicial de insulina: 0,5 UI/kg peso/día

50% en forma de Insulina basal una vez al día (Glargina U-100/Glargina U-300/Detemir U 100), preferiblemente en desayuno, para poder hacer ajustes tras 24

Insulina rápida: 50% del total (Aspart, Glulisina, Humulina, Innolet). **Desayuno-Comida**

151-200 → 4 UI

201-250 → 6 UI

251-300 → 8 UI

301-350 → 10 UI

Insulina rápida CENA paciente con corticoides
(Aspart, Glulisina, Humulina, Innolet):

201-250 → 2 UI

251-300 → 3 UI

401-450 → 4 UI

451-500 → 5 UI

horas de cada administración. Si es la primera vez que el paciente recibe insulina, se sugiere esperar al menos 48-72 horas hasta que la insulina basal adquiera niveles adecuados en el torrente sanguíneo.

Paciente diabético en tratamiento con antidiabéticos no insulínicos sin terapia corticoidea

Insulina basal (Glargina U-100/U-300/ Detemir):
0,2-0,3 UI/kg peso/día en el desayuno.

Insulina rápida desayuno, comida y cena según escala anterior.

Hiperglucemia en paciente sin diabetes conocida o diabetes tratada con dieta.

Se iniciará tratamiento con insulina basal si glucemia >180 mg/dl reiterada, en caso contrario se tratará inicialmente con pauta móvil de insulina rápida. La dosis de insulina basal se calculará como habitualmente: **0,2-0,3 UI/kg** de peso, preferiblemente en el desayuno para obtener un control glucémico de 24 horas de duración y poder ajustar según necesidades con insulina rápida correctora en cada ingesta.

En caso de sospecha de descompensación aguda diabética cetoacidosis o hiperglucemia hiperosmolar no se tratará con insulina subcutánea, se optará por el tratamiento con perfusión de insulina y sueroterapia y se realizarán los controles analíticos como en los pacientes NO COVID, teniendo en cuenta que se precisarán dosis de insulina horaria más elevadas de los habitual.

En el caso de hiperglucemia simple reiterada (300-400 mg/dl) o presencia de cuerpos cetónicos se optara por la opción de insulina endovenosa.

En el caso de haber recibido insulina endovenosa se administrará la dosis correspondiente de insulina basal 2- 4 horas antes de retirar la perfusión endovenosa de insulina para evitar la aparición nuevamente de cuerpos cetónicos.

El diagnóstico de la cetoacidosis diabética y del estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico del paciente con infección por COVID-19 no difiere respecto a las otras situaciones clínicas, aunque pueden pasar más desapercibidas por

situaciones que ya se han comentado previamente. A continuación se repasan datos clínicos que apoyan estos diagnósticos, aunque ambas entidades se describen con detenimiento en otros capítulos de este libro.

Diagnóstico de cetoacidosis diabética (cad)

1. Hiperglucemia, generalmente >200 mg/dl.
2. Cuerpos cetónicos en sangre >3 mmol/l o cetonuria ($>2+$). Para monitorizar el tratamiento se utilizará preferiblemente la medición de cuerpos cetónicos en sangre.
3. Acidosis metabólica: pH venoso $<7,3$ y/o bicarbonato venoso <15 mmol/l). La gasometría venosa puede sustituir a la gasometría arterial para el diagnóstico de CAD.

Cuerpos cetónicos en sangre:

- $<0,6$ mmol/l: normal.
- $1,5-2,9$ mmol/l: riesgo elevado de CAD.
- >3 mmol/l: se solicitará gasometría para valorar pH y descartar CAD.

Diagnóstico de hiperglucemia hiperosmolar

1. Hiperglucemia extrema (>600 mg/dl).
2. Deshidratación de los espacios intra y extracelulares.
3. Osmolalidad plasmática >320 mOsm/kg y cetosis leve <3 mmol/l y pH $>7,30$.

En el caso de detectarse una cetoacidosis diabética, bien sea en pacientes con DM1, o en pacientes con DM2, en donde siempre han de valorarse otras causas de acidosis y cetonemia, en el paciente con infección por COVID-19 hay que descartar que su origen sea la presencia de trombosis, isquemia aguda o insuficiencia renal aguda, que son complicaciones frecuentes en este escenario y pueden desencadenar estados de hiperglucemia severa. Se hará un seguimiento por los equipos hospitalarios con más experiencia para control más estrecho de estos pacientes y la rápida resolución de estos cuadros que pueden ser críticos si no su tratamiento no se instaura de forma precoz, de hecho según el grado de acidosis y la clínica del paciente podrían ser candidatos a valoración por UCI.

NUTRICIÓN Y COVID

Durante el Covid, como en cualquier infección sistémica, existe un hipercatabolismo, más acusado según la gravedad de la infección. En diferentes series se ha abordado la necesidad de prevenir la desnutrición en el paciente ingresado ya que se ha visto que influye negativamente en el curso clínico de su enfermedad

y además aumenta la morbimortalidad y la estancia hospitalaria. El ambicioso estudio Predyces, realizado en 2011, puso de manifiesto el sobrecoste, la mayor morbilidad y la mayor estancia hospitalaria del paciente que se desnutre durante el ingreso en los hospitales españoles.

Durante la pandemia Covid hemos observado que los pacientes ancianos y frágiles tenían más prevalencia de desnutrición, por la propia infección. Otros factores han irrumpido en la pandemia: el aislamiento al que fueron sometidos los pacientes, y la prohibición de la compañía de los familiares durante el ingreso.

Nutrición en el paciente en domicilio

La infección por Covid puede afectar al sentido del gusto y el olfato. La anosmia o disgeusia ha sido uno de los síntomas más característicos del cuadro clínico. Habitualmente de curso transitorio, pero ha condicionado una disminución de la ingesta alimentaria. Dentro de las pautas generales de tratamiento médico es importante incluir recomendaciones dietéticas. La dieta debe adaptarse según tolerancia, en 5-6 tomas al día de menor cantidad y completar con un buen estado de hidratación, aproximadamente una ingesta 2,2 litros al día en mujeres y 3 litros al día hombres. Se evitarán largos periodos de ayuno y vigilar la deshidratación sobretodo en situaciones de fiebre prolongada. En los pacientes con disfagia, o que parten de dieta triturada, se vigilarán de forma estrecha. La infección condiciona un aumento de requerimientos energético-proteicos, y pueden necesitar módulos de proteína en polvo si con la dieta no alcanzan 1,2-1,5 g/kg/día de proteínas. Si la ingesta se ve disminuida se pueden añadir suplementos nutricionales hiperproteicos hipercalóricos 2-3 veces por día, mientras dure la infección activa y el periodo de convalecencia.

Nutrición en el paciente ingresado

Se debe mantener de forma habitual el control de la ingesta de los pacientes y hacer un recuento de la ingesta cada 24 horas, reforzando el trabajo multidisciplinar con el personal de enfermería, auxiliares y cocina del hospital. En caso de necesitar intensificar el tratamiento nutricional o necesidad de protocolizar la atención nutricional, se recomienda contactar con la Unidad de Nutrición referente en el centro hospitalario. En el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, durante la primera ola de la infección por COVID se estableció de forma paralela con otros hospitales de nuestro entorno un protocolo para facilitar la nutrición de estos pacientes durante el ingreso.

Se debe priorizar la ingesta oral y la vía enteral, evitando largos periodos de ayuno. De forma sistemática, si el paciente con Covid precisa ingreso por neumonía o infección grave debe suplementarse con 400-500 kcal (+30 g de proteínas)

extra a lo largo del día, si se utiliza suplementos de nutrición enteral se pueden repartir en 2-3 tomas al día, sino intentar enriquecer la dieta.

En el caso de disfagia o paciente anciano frágil se debe modificar la textura de la dieta y si se utilizan suplementos recomendar textura miel o pudín.

En el caso de paciente con fiebre, deben calcularse unas pérdidas insensibles de hasta 900 ml al día, y mantener ingesta hídrica de 30-40 ml/kg/día.

De cara al alta, sobre todo si el ingreso ha sido prolongado, o se ha precisado ingreso en UCI, o el paciente tiene úlceras por decúbito, o situación de sarcopenia, se valorará mantener el suplemento nutricional durante 1-3 meses tras el alta y valorar por la unidad de nutrición.

Nutrición enteral (NE)

Si la nutrición oral no es posible, de preferencia se utilizara la vía enteral a través de sonda nasogástrica en las primeras 24 – 48 horas de ingreso hospitalario, en perfusión continua, iniciando a 30 ml/hora y aumentando 10 ml/cada 12 horas si la tolerancia es adecuada hasta llegar a requerimientos. No se recomienda medir el residuo gástrico, de forma rutinaria, solo si síntomas de retención.

Se recomienda una formula estándar para asegurar la tolerancia, pero una vez pasadas 24- 48 horas se utilizará una formula hiperproteica e hipercalórica, y formulas específicas en insuficiencia renal o en paciente diabético con hiperglucemia durante el ingreso.

En el caso de diarrea, no se suspenderá la administración de nutrición enteral, ya que la diarrea podría ser originada por distintas causas ajenas a la nutrición, como el propio virus, la terapia antibiótica asociada o en algunos casos infección por clostridium, si la diarrea no mejora, se aconseja utilizar formulas sin fibra, y si no fuera suficiente formulas oligoméricas.

Nutrición Parenteral: solo si la nutrición enteral estuviera contraindicada por íleo paralítico, obstrucción intestinal, hemorragias digestivas, o intolerancia a NE, valorar en caso de paciente ingresado en UCI con necesidad de decúbito prono, si riesgo de aspiración con NE, o en paciente con necesidad de oxígeno alto flujo o ventilación no invasiva si no se disponen de suficientes mascarillas adaptadas.

CONCLUSIONES

Desde hace algunos años, el mundo enfrenta una epidemia de obesidad y diabetes; actualmente la cifra de personas con diabetes *mellitus* es de 13% de la población total en España. Asimismo, se debe considerar que existe un número de personas que desconocen que padecen DM.

TABLA 1 → **Recomendaciones nutricionales para el paciente ingresado por COVID-19**

APORTE CALÓRICO	APORTE PROTEICO	INGESTA HÍDRICA	SUPLEMENTOS NUTRICIONALES
25-30 kcal/Kg/día	1,2- 1,5 g/Kg/día	30-40 ml/Kg/día	Hiperprotéicos e hipercalóricos 2/3 tomas al día

Uno de los factores más importantes de riesgo de gravedad de la enfermedad por COVID-19 es la existencia de diabetes *mellitus*; la evidencia indica que el control adecuado de las cifras de glucosa en sangre puede ayudar a tener mejor evolución frente a la infección por Covid19.

Tanto los pacientes con curso asintomático y que no precisan ingreso hospitalario como los pacientes críticos pueden tener elevación de las concentraciones de glucosa en sangre como respuesta metabólica al estrés, por efecto del propio virus o como efecto de algunos fármacos como los corticoesteroides.

La infección por Covid deja aún muchos campos de estudio abierto, para saber la repercusión metabólica durante la infección e incluso algunos meses tras la convalecencia, se barajan términos como síndrome post-Covid, de fisiopatología incierta, pero es probable que exista un componente inflamatorio metabólico crónico que juegue un papel en dicha afección.

Los Servicios de Endocrinología y Nutrición, a pesar de no estar involucrados en la atención directa de los pacientes con infección aguda, se han visto implicados al estar la obesidad y la diabetes entre los factores de riesgo de desarrollar los cuadros médicos graves.

Se debe protocolizar la atención al paciente Covid con DM, entendiendo que la propia infección puede desencadenar mal control, si el paciente está en su domicilio, debe tener acceso al menos telemático a sus médicos tanto de Atención primaria como especialistas, debe reducir la inamovilidad propia de la infección y de las situaciones de aislamiento, recibiendo por parte de sus médicos medidas higiénico-dietéticas, así como recomendaciones claras de actividad física durante el periodo de infección.

En los pacientes ingresados, debe mantenerse la terapia de insulina Bolo basal, con cifras de glucemias variables según el rango de edad y riesgo de hipoglucemia, evitando excursiones glucémicas por encima de 180 mg/dl, teniendo en cuenta también la ingesta del paciente, evitar largos periodos de ayuno y evitando al máximo el riesgo de hipoglucemias.

En el caso de uso de corticoides durante el ingreso, casi con toda seguridad el paciente habrá precisado un ajuste de tratamiento, éste debe figurar en el

3. HIPERGLUCEMIA: SITUACIONES ESPECIALES

informe de alta, y si se ha aumentado la dosis de insulina o se ha modificado la pauta de ADO., Si el paciente se va de alta con corticoides orales, debe haber un circuito de información fluido entre la asistencia hospitalaria y la atención primaria, para poder a posteriori ajustar el tratamiento antidiabético de dicho paciente, que casi con toda seguridad deberá ser modificado en los siguientes días.

Se deben tener en cuenta cambios de peso que puedan afectar a la dosis y cantidad de tratamiento y también según la gravedad de la infección si el paciente tiene datos de disfagia, úlceras por presión o déficit musculares derivados de largas estancias en UCI, que obliguen a sus médicos a pautar terapias nutricionales de soporte de forma temporal o definitiva. En conclusión, tener en cuenta que la situación post-Covid puede modificar de forma muy acusada las necesidades asistenciales y el estilo de vida del paciente.

En este contexto en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla se establece un protocolo de atención al paciente con diabetes, de cara a que los profesionales implicados en la atención del Covid, con poca o nula experiencia en el manejo de diabetes pudieran tener una guía como referencia. Este protocolo fue presentado en sesión multidisciplinar de Covid, y se contó con la opinión de los distintos servicios implicados en la atención de dicha patología, con el fin de hacer de este una herramienta útil y accesible, dejando abierta la posibilidad de realizar interconsultas al servicio de endocrinología para cooperar y apoyar al resto de profesionales, en la compleja tarea del tratamiento integral, óptimo y rápidamente cambiante del paciente con infección por COVID-19, que sin duda ha generado un antes y un después en la forma de atender a los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abordaje nutricional en pacientes hospitalizados con COVID-19. Documento elaborado por la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición. SVEDyN 2020.
- Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell, Dorkhan M, Carlsson A. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018; 6(5): 361-9.
- American Diabetes Association, Diabetes Care. 2021;44 (Supplement 1): S4-S6.
- American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43 (Suppl. 1):S193-S202.
- Ballesteros MD, Rubio MA, Bretón I, Comité gestor del Área de Nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Abordaje de la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) en pacientes hospitalizados con COVID-19. SEEN 2020.
- Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020.
- Fadini GP, Morieri ML, Longato E, et al. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020;43:867-9.
- Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-64.
- Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):211-2.
- Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152.
- Khazai NB, Hamdy O. Inpatient diabetes management in the twenty-first century. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(4):875-94.
- Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):896-7.
- Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol*. 2020;57(6):759-64.
- Mehra MR, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2464.
- Mezerhane R, Montalban C. Protocolo de insulina en infección por covid. *Revista Medica Valdecilla*. 2021: 3. ISSN: 2444-3840.
- Onder G, Brusaferrero S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-6.
- Perez A, et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc)* 2009;132:465-75.
- Red nacional de vigilancia epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España Informe COVID-19 nº 29. 07 de mayo de 2020.
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020;28:1195-9.
- Sociedad Española de diabetes, Virginia Bellido C, Antonio Perez P, Documento Covid-19 y diabetes.

- Umpierrez G, Hellman R, Korytkowski M, Kosiborod M, Maynard G, Montori V, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):16-38.
 - Wang W, Zhao Z, Xu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Research Clinical Practice.* 2020.
 - Yuan M, Yin W, Tao Z, et al. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS ONE.* 2020;15:e0230548.
 - Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6): 1068-77.
-



Hiperglucemia en el paciente con trasplante de órgano sólido

M.^a del Castañar García Gómez

RESUMEN

El trasplante de órganos sólidos se realiza para reemplazar un órgano enfermo en etapa terminal reestableciendo así una función esencial y mejorando la supervivencia del paciente. La diabetes mellitus postrasplante (DMPT) es una complicación que se desarrolla en 10-20% de los pacientes con trasplante renal y en 20-40% de los pacientes que han recibido otros trasplantes de órganos. Además, la prediabetes es muy frecuente en esta población. Ambas entidades aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes trasplantados. La mayoría de los factores de riesgo de DMPT son comunes a los de la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2): edad, antecedentes familiares de la enfermedad, obesidad, etc. Además existen otros factores de riesgo específicos de los trasplantes como son el uso de fármacos inmunosupresores. Se ha demostrado que los pacientes trasplantados con hiperglucemia y DMPT después del trasplante tienen tasas más elevadas de rechazo, infección y reingresos. Por ello la DMPT debe evaluarse activamente en todos los pacientes trasplantados. Tras el diagnóstico debe manejarse con educación estructurada, detección de complicaciones, reducción del riesgo cardiovascular y terapia antihiperglucemiante. El tratamiento de la DMPT ha de adaptarse a las especiales características de los



pacientes trasplantados, así como a las múltiples comorbilidades asociadas, el tratamiento inmunosupresor con sus interacciones farmacológicas, y la posible disfunción del aloinjerto.

Uno de los aspectos que ha contribuido a aumentar la supervivencia tras el trasplante de un órgano, son los cuidados pre y post-operatorios, entre los cuales se incluye el mantenimiento de un adecuado estado nutricional. La mayoría de pacientes en lista de espera de trasplante presentan desnutrición o riesgo de padecerla, hecho que empeora la evolución clínica y los resultados del mismo. La valoración y seguimiento nutricional de estos pacientes con una intervención dietética y si se precisa con nutrición artificial, han de tenerse muy en cuenta para lograr una evolución favorable a lo largo de todo el proceso del trasplante. Por otro lado, como ocurre en la población general, el sobrepeso y la obesidad son cada vez más prevalentes, lo que supone un riesgo añadido al trasplante e incluso en casos extremos una contraindicación para realizarlo.

Palabras clave | diabetes mellitus postrasplante, trasplante, inmunosupresión, obesidad, desnutrición.



ÍNDICE

- **INTRODUCCIÓN**
- **DEFINICIÓN**
- **EPIDEMIOLOGÍA**
- **PATOGÉNESIS Y FACTORES DE RIESGO**
- **SCREENING Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**
- **PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO**
- **NUTRICIÓN Y TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO**

INTRODUCCIÓN

El trasplante de órganos es uno de los avances más espectaculares en la historia de la medicina. Se define como la utilización terapéutica de órganos o tejidos humanos que sustituyen los enfermos por otros sanos, pudiendo proceder de un donante vivo o fallecido. El trasplante de órganos y tejidos ha evolucionado en las últimas tres décadas y se ha convertido en una alternativa cada vez más eficaz para pacientes con fallo orgánico, consiguiendo alargar su supervivencia y mejorar su calidad de vida. España es líder mundial en donación de órganos y trasplantes desde hace veintinueve años ininterrumpidamente, siendo esta extraordinaria tarea asistencial un logro del sistema sanitario español en su conjunto. Según los datos de la Organización Nacional de Trasplantes, en el año 2022 se han realizado en España 5.383 trasplantes de órganos. El año pasado se realizaron 3.402 trasplantes renales (15% más que el año anterior), 1.159 hepáticos (+8%), 415 pulmonares (+15%), 311 cardíacos (+3%), 92 de páncreas (+12%) y 4 intestinales. Con un total de 350 procedimientos, la actividad de trasplante renal de donante vivo representó el 10% del total de trasplantes renales.

Las unidades multidisciplinares son necesarias para dar una mejor atención al paciente en las diferentes fases del trasplante. En los últimos años la evidencia científica ha demostrado que un adecuado control metabólico y situación nutricional del paciente son pilares necesarios y básicos para mejorar los resultados del trasplante.

La DMPT es cada vez más frecuente, y al igual que en la población no trasplantada, se asocia con las mismas complicaciones a largo plazo, con una elevada tasa de enfermedad cardiovascular y un incremento en la morbilidad y mortalidad, siendo además un factor de riesgo para el fracaso del injerto.

La prevalencia global de obesidad y sobrepeso hace que en pacientes con un fallo orgánico este exceso de peso se asocie a un riesgo añadido e incluso ser una contraindicación para realizar un posible trasplante. La obesidad, el síndrome metabólico y la DM 2 son tres enfermedades interrelacionadas que comparten mecanismos etiológicos y con frecuencia van asociadas, hasta el punto que se habla de "*diabesidad*", término empleado para referirse a la presencia de DM 2 en personas obesas.

Aunque el objetivo de este capítulo es la hiperglucemia en el paciente trasplantado de órgano sólido, es muy importante recordar la importancia de la desnutrición en este grupo de pacientes. Al final del capítulo se expone de forma resumida información acerca de la nutrición y el trasplante de órganos.

DEFINICIÓN

En 2003 se estableció el término de "*diabetes de nueva aparición después del trasplante*" (NODAT) para describir las consecuencias fisiopatológicas de la

hiperglucemia tras el trasplante. Sin embargo, el Documento de Consenso Internacional de la Diabetes Mellitus Postrasplante del 2014 recomienda utilizar el término *diabetes mellitus postrasplante* (DMPT) en lugar de diabetes de nueva aparición. Este término se refiere al momento del diagnóstico y reconoce el hecho de que la diabetes podía estar presente antes del trasplante. Esta distinción es importante, ya que la diabetes es una comorbilidad preoperatoria frecuente en muchos pacientes trasplantados, particularmente en aquellos que se someten a un trasplante renal. La *American Diabetes Association* (ADA) clasificó inicialmente la DMPT en la categoría de "otros tipos específicos" de diabetes, pero en 2018 la clasificó como "*diabetes después del trasplante de órganos*".

El concepto de DMPT excluye a los pacientes con *hiperglucemia postrasplante transitoria*. En la mayoría de los casos este aumento de glucemia postrasplante es temporal y se resuelve las primeras semanas después del trasplante. Por ello se recomienda no establecer un diagnóstico de DMPT basado en hiperglucemias detectadas en los primeros cuarenta y cinco días, generalmente transitorias, y asociadas a una mayor exposición a los inmunosupresores, infecciones, o tratamiento del rechazo agudo.

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el mundo con una prevalencia muy elevada. Según los datos publicados por la *International Diabetes Federation* (IDF) en la 9ª edición del Atlas de Diabetes, 463 millones de personas en distintas partes del mundo viven con diabetes, afectando en España a casi 6 millones de personas.

La hiperglucemia es muy frecuente durante el periodo postrasplante temprano. Alrededor del 90% de los receptores de un aloinjerto de riñón muestran hiperglucemia en las primeras semanas después del trasplante. En la mayoría de los casos esta hiperglucemia inducida por el estrés o por corticoides se resuelve en el momento del alta. La mayoría de los casos de DMPT (alrededor del 70-80%) se observan precozmente tras el trasplante, es decir, 3-6 meses -DMPT precoz- y el resto de casos se desarrollan durante el seguimiento -DMPT tardía- a partir de los 12 meses.

La administración de tratamientos inmunosupresores contribuye al desarrollo de DMPT, pero los riesgos de un rechazo del trasplante superan los riesgos de aparición de la misma. Según el tipo de trasplante y los estudios realizados las cifras pueden variar, pero se estima que la DMPT afecta a alrededor del 10-40% de los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos. Aunque la mayoría de los datos de DMPT derivan de receptores de trasplante renal, la incidencia es más alta en el trasplante de otros órganos sólidos. En comparación con los

receptores de trasplante renal, cuya incidencia de DMPT oscila entre el 10-20%, la DMPT ocurre en el 20-30% de los receptores de trasplante cardíaco y del 20-40% de los receptores de trasplante hepático y del 20-40% de los receptores de trasplante de pulmón.

PATOGÉNESIS Y FACTORES DE RIESGO

La DMPT es una enfermedad compleja y multifactorial que inicialmente se consideró una entidad diagnóstica en sí misma, pero posteriormente se ha demostrado que comparte muchas características con la DM 2 y puede considerarse una forma acelerada de ésta. En su patogenia intervienen factores genéticos, ambientales y fisiológicos. En ambos tipos de diabetes puede existir resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, sobrepeso/obesidad central, hipertensión e inflamación de bajo grado. La alteración en la supresión de la producción de glucosa hepática mediada por la insulina observada en DM 2 ocurre también en la DMPT. La alteración en la liberación de insulina es un signo temprano de la DM 2 que también está presente en la DMPT. La hiperglucemia puede ejercer un efecto "glucotóxico" directo sobre la célula beta, disminuyendo aún más la secreción de insulina. En la DM 2 existe de forma precoz un deterioro del eje incretínico intestino-páncreas, con empeoramiento de la función de las células β pancreáticas, habiéndose encontrado este empeoramiento también en la DMPT. Sin embargo, en la DMPT a diferencia de lo que ocurre en la DM 2, no se ha demostrado todavía un aumento de la gluconeogénesis renal con mayor reabsorción de sodio-glucosa en el túbulo proximal.

Tradicionalmente, los factores de riesgo para la DMPT se han clasificado como "pretrasplante" y "postrasplante" o "modificables" y "no modificables" **¡ TABLA 1 ¡**. Muchos de estos factores de riesgo previos al trasplante son comunes a los de la DM 2. Estos incluyen edad, etnia no caucásica, antecedentes familiares de diabetes y factores metabólicos como obesidad, dislipidemia y prediabetes.

Es muy frecuente encontrar alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en los candidatos a trasplante, pero muchas veces no se evalúan de forma adecuada. El síndrome metabólico y la alteración de la glucemia basal son factores de riesgo modificables, que pueden ayudar a reducir la incidencia de DMPT aplicando intervenciones previas al trasplante o seleccionando una inmunosupresión menos diabetogénica. La DMPT está estrechamente relacionada con la obesidad central, asociada con la liberación de citoquinas derivadas de los adipocitos e inflamación de bajo grado que induce resistencia a la insulina.

La prevalencia de DMPT aumenta según se asocian los diferentes factores de riesgo, por lo que es muy importante controlar aquellos que puedan ser modificables.

TABLA 1 → Factores de riesgo de desarrollo de diabetes mellitus postrasplante

PRETRASPLANTE	POSTRASPLANTE
Historia familiar de diabetes tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunosupresión* • Dosis acumulada de corticoides • Anticalcineurínicos • Inhibidores mTOR
Edad ≥40 años	
Raza (negra, hispana)	
Sobrepeso/obesidad central*	
Inactividad física*	• Hipomagnesemia*
Síndrome metabólico*	• Citoquinas inflamatorias/proinflamatorias*
Alteración glucemia basal*	• Rechazo agudo*
Historia de diabetes gestacional	• Infección por citomegalovirus*
Hipomagnesemia*	
Poliquistosis renal (en trasplante renal)	
Polimorfismos genéticos relacionados	
Infección por virus hepatitis C*	

*Factores modificables

Inmunosupresión y DMPT

El tratamiento inmunosupresor que reciben los pacientes tras el trasplante es el factor de riesgo modificable de DMPT más importante, por lo que a continuación se detalla más ampliamente. Se estima que podría ser la causa de hasta el 75% del riesgo de desarrollar DMPT. La mayoría de los estudios se ha realizado en pacientes con trasplante renal. La DMPT inducida por tacrolimus o ciclosporina A es muy frecuente en pacientes con factores de riesgo de DM previos al trasplante, como obesidad y dislipidemia.

- Los **glucocorticoides** inducen resistencia periférica y hepática a la insulina, estimulan la lipólisis y aumentan la producción hepática de glucosa. Además pueden inhibir la secreción insulínica y estimular la liberación de glucagón. Existe controversia respecto a la evitación de los glucocorticoides (definida como la evitación completa o la retirada dentro de los primeros días del trasplante) o la retirada de los mismos (definida como la suspensión en un momento determinado en el postrasplante) como posibles estrategias para disminuir el riesgo de DMPT. No se ha demostrado claramente que la suspensión completa de glucocorticoides reduzca la incidencia de DMPT, ya que los estudios que comparan la suspensión de glucocorticoides con su continuación no han mostrado resultados consistentes. En la revisión Cochrane más reciente sobre el uso de prednisolona en pacientes con trasplante renal (2016) no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de DMPT al

comparar la retirada de corticosteroides frente al mantenimiento (RR = 0,77; IC 95% 0,4-1,21). Tampoco hubo evidencia que sugiriera una diferencia en la mortalidad de los pacientes o la pérdida del injerto hasta cinco años después del trasplante. Un porcentaje significativo de pacientes sufre un episodio de rechazo agudo tras la suspensión de glucocorticoides, lo que requiere reintroducirlos de nuevo, a menudo con dosis altas, aumentando el riesgo de DMPT. Por lo tanto, el ajuste de la terapia inmunosupresora dirigida a mejorar la tolerancia a la glucosa debe valorarse frente al riesgo de rechazo del injerto.

- Los **fármacos anticalcineurínicos, ciclosporina (CsA) y tacrolimus**, han demostrado ser potencialmente diabéticos, especialmente el tacrolimus, tanto en la forma de liberación retardada como inmediata. Ambos fármacos provocan toxicidad reversible en las células de los islotes pancreáticos y pueden afectar directamente la regulación transcripcional de la expresión de insulina al evitar la traslocación de NFAT (*Nuclear Factor of Activated T Cells*) al núcleo de la célula beta pancreática. Además, parece que el tacrolimus causa una inflamación y vacuolización severa de las células de los islotes.
- Los **inhibidores de mTOR (rapamicina y everolimus)** también se han asociado a la DMPT, especialmente cuando se unen a anticalcineurínicos. El cambio a sirolimus de tacrolimus o ciclosporina se ha asociado con un empeoramiento significativo en lugar de una mejoría en la resistencia a la insulina. La incidencia de DMPT es similar entre un régimen de tratamiento basado en sirolimus y everolimus y entre el cambio temprano y tardío de un inhibidor de calcineurina a un inhibidor de mTOR.
- **Otros agentes:** la azatioprina, el micofenolato y el belatecept no tienen efectos negativos sobre el metabolismo de la glucosa.

SCREENING Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios para definir la DMPT se basan en los establecidos por la ADA para la DM 2 en la población general **¡ TABLA 2 ¡**. Desde 2018 la ADA establece anualmente en sus *Estándares para la Atención Médica de la Diabetes* las siguientes recomendaciones respecto a la DMPT:

- Después de un trasplante de órganos se deben realizar pruebas para detectar hiperglucemia. El diagnóstico de DMPT se realiza mejor cuando el paciente se encuentra estable con un esquema inmunosupresor y sin una infección aguda (nivel de evidencia E).
- La prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO) es de elección para diagnosticar DMPT (nivel de evidencia B).

TABLA 2 → Criterios diagnósticos de prediabetes y diabetes mellitus (ADA)

CRITERIOS PARA DEFINIR LA PREDIABETES
Glucemia basal de 100 mg/dl a 125 mg/dl
○
Glucemia plasmática a las 2 horas tras una sobrecarga oral de glucosa entre 140 mg/dl y 199 mg/dl
○
HbA1c entre 5,7% y 6,4%
CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES
Glucemia basal ≥ 126 mg/dl. El ayuno se define como ningún aporte calórico durante, al menos, 8 h.*
○
Glucemia plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dl tras una sobrecarga oral de glucosa. El análisis debe efectuarse como lo describe la OMS, con una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disueltos en agua.*
○
HbA1c $\geq 6,5\%$. El análisis se debe realizar en un laboratorio con un método certificado por el NGSP y uniformado con el análisis del DCCT.*
○
En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o una crisis hiperglucémica, una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl.

- Se deben utilizar los esquemas inmunosupresores que hayan demostrado ofrecer los mejores resultados para los pacientes y la supervivencia del injerto, independientemente del riesgo de DMPT (nivel de evidencia E).

Como hemos comentado previamente, no se debería plantear un diagnóstico de DMPT dentro de las primeras seis semanas tras el trasplante, y éste se establecerá mediante cualquiera de los criterios diagnósticos de la ADA utilizados en el caso de pacientes no trasplantados. Aunque el patrón de referencia sea la PTGO, la evaluación sistemática mediante glucemia basal o HbA1c permiten identificar a los pacientes con alto riesgo y disminuyen las PTGO requeridas. En general, la DMPT se diagnostica con glucemias basales alteradas, pero no es infrecuente que un paciente pueda tener niveles de glucosa basales normales (o en el rango prediabético), mientras que a las dos horas la glucemia sea ≥ 200 mg/dl. De hecho, esto ocurre casi en el 50% de los casos con DMPT por lo que es muy útil la realización de la PTGO.

La HbA1c no debe usarse como criterio diagnóstico al menos hasta 6-12 meses tras el trasplante. La anemia, común en el período postrasplante temprano, puede causar niveles falsamente disminuidos de HbA1c. Además existen otros factores como la insuficiencia renal y la inhibición de la proliferación de glóbulos rojos

en la médula ósea por fármacos inmunosupresores que pueden modificar su resultado. También el tratamiento con eritropoyetina o las transfusiones pueden alterar los niveles de HbA1c independientemente de los cambios glucémicos. Por lo tanto, la HbA1c debe usarse con precaución y en combinación con los otros criterios diagnósticos.

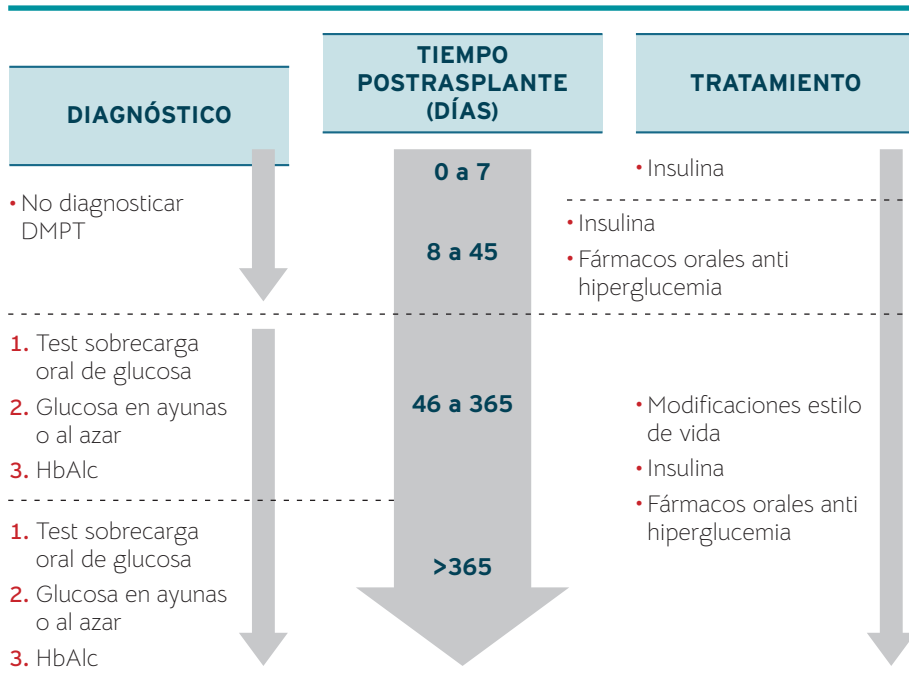
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El principal reto en el manejo de la DMPT es abordar y reducir la elevada probabilidad de muerte de origen cardiovascular durante los primeros diez años tras el trasplante. El tratamiento inmunosupresor es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de la DMPT, pero se requiere un análisis de riesgo *versus* beneficio. No se puede hacer ninguna recomendación específica y apoyar una estrategia inmunosupresora definitiva para los pacientes trasplantados basada únicamente en el riesgo de DMPT.

La prevención es muy importante y se debe informar a todos los posibles receptores de trasplantes de la probabilidad de desarrollar DMPT. Como se observa en la población general, el ejercicio y los cambios del estilo de vida con reducción del peso corporal pueden disminuir el riesgo de desarrollar DMPT en los pacientes con prediabetes. Las recomendaciones dietéticas generales se basarán en una alimentación equilibrada y saludable. Se evitarán alimentos hipercalóricos, disminuyendo el consumo de grasas saturadas y colesterol, evitando la utilización excesiva de sal y alimentos preparados y conservados en sal, con prohibición absoluta del consumo de alcohol y tabaco. Los excitantes como café, té o cola deben ser tomados con moderación. Se fomentará una dieta rica en alimentos que aporten fibra dietética, incrementado el consumo de grasas insaturadas y con suficiente cantidad de leche y derivados (yogur, queso), como mínimo 500 ml de leche al día.

La modificación del estilo de vida unido a la terapia antidiabética y posteriormente la insulina es un enfoque gradual adecuado para el tratamiento de la DMPT tardía. El arsenal de fármacos para tratar la diabetes ha aumentado y deben instaurarse según el riesgo/beneficio individuales en el contexto del trasplante. Sería muy importante comprender la fisiopatología subyacente al desarrollo y progresión de la DMPT para ayudar a elegir el tratamiento más indicado y ser la base de ensayos clínicos dirigidos. Pocos ensayos controlados aleatorizados han evaluado la administración a corto y a largo plazo de agentes antihiper glucémicos en el contexto de DMPT.

En el caso de la hiperglucemia postrasplante inmediata se recomienda el tratamiento insulínico, dado que es un tratamiento seguro y eficaz en el contexto de

FIGURA 1 → Esquema del diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus postrasplante (DMPT)

Adaptado de Sharif A, Hecking M, de Vries AP, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: Recommendations and future directions. Am J Transplant. 2014;14(9):1992-2000.

dosis altas de glucocorticoides y enfermedades agudas en las etapas iniciales posteriores al trasplante. En el tratamiento de la hiperglucemia posterior al trasplante no se ha establecido un umbral de glucosa para comenzar con la insulina

FIGURA 1

Los pacientes con diabetes preexistente después del alta hospitalaria pueden volver a su esquema previo al trasplante si el control metabólico era bueno antes del mismo. Aquellos con mal control previo o con hiperglucemia persistente deberían continuar con el tratamiento insulínico, con autocontroles glucémicos frecuentes para establecer cuándo puede ser necesario reducir la dosis de insulina y cuándo es apropiado cambiar a otros fármacos.

Hasta la fecha, ningún estudio ha determinado qué fármacos diferentes de la insulina son los más seguros o eficaces en la DMPT. Generalmente se elige el tratamiento según el perfil de efectos secundarios y de las posibles interacciones con el esquema inmunosupresor del paciente. Puede ser necesario ajustar la dosis debido a la disminución en la tasa de filtración glomerular, una

complicación relativamente frecuente en pacientes trasplantados. Un pequeño estudio piloto a corto plazo demostró que la metformina era segura en los receptores de trasplante renal, pero su seguridad no ha sido determinada en otros tipos de trasplante de órganos. Las tiazolidinedionas se han administrado con éxito a pacientes con trasplantes de hígado y de riñón, pero provocan efectos secundarios como retención de líquidos, insuficiencia cardíaca y osteopenia. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 no interactúan con los agentes inmunosupresores y han resultado ser seguros en pequeños ensayos clínicos. Se necesitan ensayos de intervención bien diseñados que examinen la eficacia y la seguridad de estos agentes antihiper glucémicos en pacientes con DMPT. Recientemente se ha demostrado en un metaanálisis como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2) en el trasplante renal son una opción terapéutica segura, no causando hipoglucemias, no influyendo en la supervivencia, logrando un mejor control glucémico sin afectar la función renal a largo plazo. Para finalizar con las diferentes opciones terapéuticas frente a la hiperglucemia están los agonistas del receptor de GLP-1 que representan un enfoque terapéutico prometedor para la DMPT. Existen dudas respecto a los efectos secundarios gastrointestinales y la absorción de los medicamentos inmunosupresores en pacientes trasplantados que reciben tratamiento con agonistas del receptor GLP-1. Se han realizado diferentes estudios tanto en pacientes receptores de trasplante renal, hepático o cardíaco que han demostrado que los agonistas de GLP-1 son una opción segura y eficiente, tan eficaces para el control glucémico y la pérdida de peso como en la población diabética no trasplantada. Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar los beneficios cardiovasculares y renales de los agonistas del receptor de GLP-1 en los pacientes trasplantados.

NUTRICIÓN Y TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Un elevado número de pacientes candidatos a trasplante y trasplantados presentan algún tipo de malnutrición, que varía según el órgano afectado. Así, es próxima al 100% en los pacientes en espera a un trasplante hepático o en torno al 30-50% en el trasplante de pulmón. La malnutrición, tanto por déficit como por exceso de nutrientes (sobrepeso/obesidad) empeora los resultados del trasplante aumentando la morbimortalidad. Los objetivos del soporte nutricional son diferentes durante la fase de pretrasplante, de trasplante y postrasplante. En la **FIGURA 2** se muestra un esquema de los pasos a seguir en el proceso de la valoración e instauración del soporte nutricional del paciente trasplantado. El tipo de malnutrición que aparece con más frecuencia en los pacientes en espera de un órgano es la desnutrición calórico-proteica, pero

FIGURA 2 → Abordaje de la desnutrición en el paciente trasplantado

también es frecuente que presenten sobrepeso u obesidad. Una valoración y seguimiento nutricional precoz, con una intervención nutricional adecuada, son herramientas sencillas y eficaces para mejorar la situación de los pacientes antes del trasplante, disminuyendo el riesgo de aparición de posibles complicaciones en el post-trasplante y favoreciendo a su vez una mejor recuperación postoperatoria.

Durante la fase de trasplante, las recomendaciones nutricionales van encaminadas a proporcionar los nutrientes necesarios para la adecuada cicatrización y el control del estrés metabólico propio de la intervención quirúrgica. Las necesidades nutricionales en el trasplante son similares a las de la cirugía mayor oncológica pero con las peculiaridades añadidas por el tratamiento inmunosupresor.

La desnutrición proteico-calórica puede ocurrir en las primeras semanas postoperatorias cuando las dosis de glucocorticoides son más altas y la tasa catabólica proteica se acelera debido a la cirugía previa o a un posible rechazo. Se ha demostrado sarcopenia, pérdida de peso y deficiencias de micronutrientes de vitaminas del complejo B en diferentes etapas del período posterior al trasplante renal. Los receptores de trasplante hepático presentan a menudo sarcopenia. La necesidad del soporte nutricional artificial en el perioperatorio es muy variable, menor en algunos trasplantes como el renal. Para evitar

el balance nitrogenado negativo, se recomienda una dieta con un alto aporte proteico (1,5-2 g/kg/día) y 30-35 kcal/kg/día durante las primeras 3 a 4 semanas postrasplante o mientras que se mantenga una dosis elevada de corticoides para evitar el rechazo agudo. Se ha de valorar individualmente el riesgo de desnutrición y si es preciso se iniciará un soporte nutricional precoz por vía enteral o parenteral según las características y evolución clínica del paciente. Las fórmulas de nutrición oral/enteral inmunomoduladoras contienen una serie de nutrientes que tienen efectos más allá de la nutrición, como son el control del estrés metabólico y la inflamación. Los datos disponibles sobre el uso de fórmulas enterales inmunomoduladoras en el trasplante de órganos sólidos son escasos. El uso de fórmulas inmunomoduladoras durante el período pretrasplante y durante los primeros 5 días tras el trasplante hepático mostró un beneficio en reducción del catabolismo proteico y posible reducción de las complicaciones infecciosas. La administración de este tipo de fórmulas en donantes vivos hepáticos podría disminuir la isquemia y el daño por reperfusión. Sin embargo, en un estudio japonés en el que se administraron suplementos enriquecidos con antioxidantes 5 días antes de la cirugía, no se observaron diferencias significativas en parámetros clínicos o inmunológicos. La experiencia con el uso de fórmulas inmunomoduladoras en el resto de los trasplantes de órganos sólidos es pequeña. Se ha observado que su uso no tiene efectos negativos sobre la inmunosupresión, pero no se ha podido demostrar un efecto beneficioso en ensayos controlados aleatorizados.

Una vez superado el trasplante, el seguimiento nutricional es primordial para mantener un adecuado estado nutricional en aquellos pacientes en riesgo, así como para prevenir las complicaciones metabólicas secundarias al tratamiento inmunosupresor. El seguimiento no termina con el acto del trasplante, pues el correcto abordaje nutricional tanto en el postoperatorio inmediato como a largo plazo influye en los resultados globales. El tratamiento inmunosupresor que se mantiene de por vida contribuye en gran medida al desarrollo de problemas de origen metabólico-nutricional tras el trasplante. Algunos de los efectos adversos a la terapia inmunosupresora pueden aparecer en etapas tempranas, mientras que otros se manifiestan tras un periodo más prolongado. En la **¡ TABLA 3 ¡** se muestran los principales efectos adversos de los inmunosupresores de uso más frecuente que pueden contribuir al desarrollo de malnutrición en estos pacientes.

Finalmente, recordar que es muy importante el diagnóstico precoz y posterior tratamiento del síndrome metabólico relacionado con el uso de los inmunosupresores asociado a altas tasas de obesidad, hipertensión, dislipemia y, como hemos visto más ampliamente en este capítulo, con diabetes mellitus.

TABLA 3 → Implicaciones nutricionales de los medicamentos inmunosupresores

FÁRMACOS	EFFECTOS ADVERSOS QUE PUEDEN RELACIONARSE CON EL ESTADO NUTRICIONAL
Azatioprina	Náuseas, vómitos, diarrea, alteración del gusto, pancreatitis
Ciclosporina	Hiperglucemia, hiperlipidemia, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipomagnesemia, hepatotoxicidad, déficit de vitamina D
Corticosteroides	Hiperglucemia, hiperfagia, hipercatabolismo, pancreatitis, dislipidemia, ganancia de peso, alcalosis metabólica, hipopotasemia
Daclizumab	Náuseas, vómitos
Micofenolato de mofetilo	Náuseas, vómitos, diarrea, hemorragia digestiva, edema periférico
Muromonab CD3	Náuseas, vómitos, diarrea, síndrome por liberación de citoquinas
Sirolimus	Náuseas, vómitos, diarrea, hiperlipidemia, hipertensión
Suero antilinfocítico	Náuseas, vómitos, diarrea, hiperglucemia, dolor abdominal, aftas orales, dislipemia
Tacrolimus	Náuseas, vómitos, diarrea, hiperglucemia, hipomagnesemia, neurotoxicidad

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee: Drzin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S17-S38.
- Galindo R, Sharfuddin A, Miller W, Kidney transplantation in adults: Posttransplantation diabetes mellitus. UpToDate, sept 2021.
- Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD005632.
- Hecking M, Sharif A, Eller K, Jenssen T. Management of post-transplant diabetes: immunosuppression, early prevention, and novel antidiabetics. *Transpl Int*. 2021;34(1):27-48.
- Irlés JA, Sánchez JA, González S. Nutrición y trasplante de órganos. En: Gil A (ed.). *Tratado de nutrición*. 3ª edición. Tomo V. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2017;659-68.
- Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:172-88.
- Montalbán Carrasco C, García Gómez MC y Ramos Ramos L. Tratamiento nutricional en el trasplante de órganos sólidos. *Manual de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*. 2020.
- Oikonomaki D, Dounousi E, Duni A, Roumeliotis S, Liakopoulos V. Incretin based therapies and SGLT-2 inhibitors in kidney transplant recipients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;172(1-2):108604.
- Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*. 2014;14(9):1992-2000.
- Thangavelu T, Lyden E, Shivaswamy V. A Retrospective Study of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Management of Diabetes After Transplantation. *Diabetes Ther*. 2020;11(4):987-94.
- Torres Ramírez A, Rodríguez Rodríguez AE, Porrini E. Diabetes tras el Trasplante Renal. *Nefrología al día*. 2020.
- Ward HJ. Nutritional and metabolic issues in solid organ transplantation: targets for future research. *J Ren Nutr*. 2009;19(1):111-22.



DIABETES *MELLITUS* Y SUS COMPLICACIONES







Diabetes *mellitus* tipo 2

Coral Montalbán Carrasco

RESUMEN

La diabetes *mellitus* es, más que una enfermedad, un conglomerado de situaciones clínicas que se caracterizan por la presencia de hiperglucemia, provocada por diferentes mecanismos fisiopatológicos y con unas consecuencias comunes mediadas por esa hiperglucemia.

La OMS (Organización Mundial de la Salud) considera a la diabetes *mellitus* como una epidemia en constante ascenso en países desarrollados, pero con una presencia al alza en países en desarrollo. Es un problema global con unas consecuencias sobre la salud personal pero cuyo ascenso compromete también los sistemas de salud por los costes asociados al tratamiento de sus complicaciones.

Dentro del espectro de diabetes, la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) engloba aproximadamente el 75-85 % de todos los casos, aunque en los últimos años, gracias al auge de la genética, podemos identificar un mayor número de pacientes que sufren de diabetes monogénica.

Aunque los factores genéticos juegan un papel en la susceptibilidad para el desarrollo de diabetes, el estilo de vida sedentario y los hábitos dietéticos condicionan su curso evolutivo y la actuación sobre ellos puede evitar su aparición. Últimamente se ha identificado una relación entre la epigenética



y el desarrollo de diabetes, de modo que la exposición a un ambiente tóxico ya desde la época prenatal puede inducir cambios en el epigenoma que condicionan la aparición de la enfermedad. Además, la diabetes es más frecuente en la población anciana por lo que el aumento de la esperanza de vida conlleva un aumento en la prevalencia global.

En la fisiopatología de DM2 subyacen 2 mecanismos fundamentales: aumento de la resistencia a la insulina y deficiencia en la secreción de insulina por la célula beta pancreática. Sin embargo, en los últimos años se han sumado otros factores entre los cuales la inflamación crónica de bajo grado se considera esencial. La mayoría de los pacientes con diabetes sufren al menos una complicación asociada a la enfermedad, un deterioro en la calidad de vida y mueren precozmente fundamentalmente debido a complicaciones cardiovasculares. Los objetivos del tratamiento de la diabetes *mellitus* se centran en mejorar los factores de riesgo generalmente asociados a la hiperglucemia (obesidad, dislipemia e hipertensión arterial), prevenir y tratar las complicaciones agudas y crónicas, alargar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento incluye tanto las terapias farmacológicas como los cambios en estila de vida y la terapia nutricional.

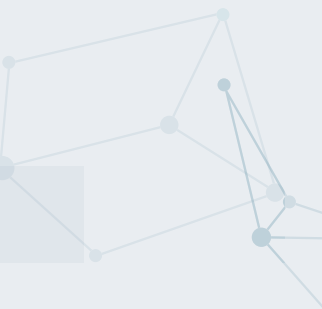
Palabras clave

Diabetes *mellitus* tipo 2, Factores de riesgo de diabetes, Genética de la diabetes *mellitus*, Resistencia a la insulina, Deficiencia en la secreción de insulina, Inflamación de bajo grado, Terapia nutricional, Tratamiento farmacológico de la diabetes.



ÍNDICE

- INTRODUCCIÓN
- EPIDEMIOLOGÍA
- FACTORES DE RIESGO
- FISIOPATOLOGÍA
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN



INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* constituye un reto importante para toda la comunidad científica en el siglo XXI por múltiples motivos. Es una patología con alta prevalencia, no siempre diagnosticada que además está aumentando en los países emergentes y a edades más precoces, con una comorbilidad y deterioro de la calidad de vida asociada, más manifiesta cuando aparece en personas más jóvenes. La repercusión económica sobre los sistemas de salud por la aparición de complicaciones y los costes asociados a los tratamientos médicos compromete aproximadamente un 8% del gasto sanitario global, por lo que las autoridades sanitarias debieran también involucrarse y potenciar tanto programas de prevención como de investigación. Pero el reto más apasionante para los médicos involucrados en la atención a los pacientes es avanzar en nuevos conocimientos sobre las bases genéticas y epigenéticas de la enfermedad, la participación de nuevos mecanismos fisiopatológicos como la inflamación, el sistema inmunitario y la secreción de factores por la célula adiposa, la novedosa descripción de variantes fenotípicas y la irrupción de nuevos grupos terapéuticos que vislumbran un escenario en el que podremos aplicar una medicina personalizada a cada paciente con diabetes *mellitus*. La medicina personalizada implica utilizar combinación de fármacos acorde al mecanismo fisiopatológico involucrado, con el objetivo de aplicar un tratamiento dirigido no simplemente normalizar la hiperglucemia sino también a los fallos que la ocasionan, e instaurarlo precozmente para evitar el fallo de la célula beta.

La dieta es uno de los aspectos conductuales más importantes del tratamiento de la diabetes. Sin embargo, los principios básicos del manejo nutricional a menudo no se conocen en profundidad por todos los profesionales sanitarios. Por otro lado, los pacientes están expuestos a información confusa en las redes sociales sobre los beneficios de determinados patrones de ingesta, dietas con porcentajes aberrantes en macronutrientes y el poder curativo de determinados suplementos nutricionales. Es por tanto esencial conocer el papel de la dieta en la prevención y tratamiento de la DM2, y poder establecer un plan dietético personalizado a todo paciente desde el diagnóstico. Este plan debe contemplar al menos los siguientes puntos: control de peso, por lo que el contenido calórico estará equilibrado con el gasto energético, composición de carbohidratos de cada ingesta, contenido nutricional y horario de comidas.

EPIDEMIOLOGÍA

En 2012 se publicaron los resultados del estudio di@bet.es, realizado por el CIBERDEM (Centro de Investigación Médica en Red, Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas del Instituto de Salud Carlos III) en colaboración con la

Sociedad Española de Diabetes, referente en cuanto a la epidemiología de la diabetes en España. Sobre una muestra representativa de la población adulta con 5702 sujetos, se observó una prevalencia global de diabetes *mellitus* del 13,8% en la población española, lo que implicaba que alrededor de 4,5 millones de españoles padecían diabetes *mellitus* tipo 2. Significativamente hasta un 4% era una diabetes oculta. Para estimar la incidencia de diabetes e identificar sus principales factores de riesgo, el grupo CIBERDEM emprendió en 2015 la segunda fase del estudio di@bet.es. Según la Federación Internacional de Diabetes (IFD), la incidencia es un indicador mucho más directo del riesgo de diabetes que la prevalencia, ya que ofrece información de cómo se modifica a lo largo del tiempo el riesgo de diabetes de una determinada población, aunque requiere de una mayor complejidad metodológica. Se utilizó la misma cohorte de la primera fase del estudio y 2.408 sujetos participaron en el seguimiento. En 2020 los resultados del estudio arrojan una incidencia estimada de diabetes es de 11,6 casos/1.000 personas-año (IC95% = 11,1–12,1). Teniendo en cuenta los datos de población adulta, anualmente 386.000 personas se diagnostican de diabetes en España. Los factores de riesgo ligados a un aumento de la incidencia fueron la presencia de prediabetes en el estudio de prevalencia inicial di@bet.es, la obesidad (sobre todo la obesidad central), la edad, los antecedentes familiares de diabetes y la ganancia ponderal.

Por otro lado, los datos publicados en el 10º Atlas Mundial de la Diabetes de la IDF en 2021, la prevalencia de diabetes en España es del 14,8%, afectando a uno de cada 7 adultos, con una tasa que es la segunda de Europa.

Se estima que aproximadamente el 85% de todas las personas con diabetes sufren de diabetes *mellitus* de tipo 2, aunque ante el avance de los estudios genéticos que permiten identificar a los portadores de diabetes monogénicas y la inmunología a los diabéticos tipo 1 de debut adulto, posiblemente este porcentaje disminuya.

Respecto a las complicaciones tanto crónicas como agudas de la diabetes, se abordan con detenimiento en el IV bloque de este libro, señalando la prevalencia de cada una de ellas.

FACTORES DE RIESGO

La DM2 se produce por la coexistencia o persistencia de determinados factores de riesgo genéticos, medioambientales y metabólicos. Aunque la predisposición individual por factores inmodificables como la historia familiar y la etnia tienen una base genética sólida, estudios epidemiológicos han demostrado que muchos de los casos de DM2 pueden prevenirse con la instauración de medidas que influyan en todos los factores de riesgo modificables (obesidad, sedentarismo y hábitos dietéticos inadecuados).

Etnia

La incidencia y prevalencia de DM2 varía según la etnia y la región geográfica. Estudios epidemiológicos a escala global han puesto de manifiesto estas diferencias. Esto puede deberse en parte a factores modificables de estilo de vida habituales en determinadas poblaciones. En algunos estudios, esta disparidad en la prevalencia de diabetes en determinadas razas se ha asociado a factores de riesgo biológicos (IMC, circunferencia de cintura, tensión arterial) y medioambientales (económicos, psicosociales, hábitos de comportamiento durante adolescencia y juventud).

En el mundo, la población asiática e Hispánica tiene una prevalencia más elevada que los europeos y africanos, tanto cuando permanecen en su entorno nativo como cuando emigran.

En un estudio estadounidense, con representantes de todas las etnias que componen la población americana, realizado por NHANES (Encuestas Nacionales de Examen de Salud y Nutrición) y publicado en JAMA en 2019, se ponen de manifiesto diferencias raciales en la prevalencia tanto de diabetes conocida como la no diagnosticada. La prevalencia ajustada por edad y sexo de la diabetes total fue del 12,1% para los blancos no hispanos, del 20,4% para los negros no hispanos, 22,1% para hispanos y 19,1% para asiáticos no hispanos.

Las diferencias se mantienen en la diabetes no diagnosticada con una prevalencia del 3,9% de los blancos no hispanos y la más elevada en los hispanos y asiáticos, del 7,5%.

La mayor prevalencia a nivel mundial se ha descrito en la Polinesia y otras Islas del Pacífico con prevalencias del 25% de la población, así como en países del Oriente Medio (Kuwait) y Sureste Asiático (Pakistán).

Historia familiar y predisposición genética

El riesgo individual de desarrollar diabetes se duplica cuando existe un familiar de primer grado con DM2, y puede ser de hasta seis veces mayor si los antecedentes se dan en la rama materna y paterna. Este riesgo está mediado por factores genéticos, así como antropométricos y de estilo de vida. Así más de un tercio de las personas con DM2 tienen al menos un progenitor con la enfermedad y estudios en gemelos homocigóticos con afectación de uno de ellos indican que hasta el 90% de la pareja desarrollará la enfermedad con el tiempo.

Los primeros estudios genéticos obedecían a la búsqueda de genes candidatos a través del conocimiento de los mecanismos implicados en el metabolismo hidrocarbonado. También se han utilizado los estudios de ligamiento, que consisten en la identificación de regiones de ADN cromosómico cercanas (*loci*) que se

heredan juntos como bloque en miembros de una misma familia y que se puede detectar tras hacer el genotipo para un marcador concreto.

Con la llegada de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) el escenario ha cambiado. Esta técnica consiste en el desarrollo de plataformas de genotipado de polimorfismos de nucleótido único (SNP) para estudios de asociación a un rasgo observable. Se explora el genoma de casos y controles para determinar que SNPs pueden asociarse a una determinada enfermedad.

Más de 500 señales genéticas diferentes se han asociado con la DM2 a través los estudios de GWAS. 318 de estos *loci* se han descubierto recientemente a través de un análisis de ascendencia múltiple de 228.499 casos y 1.178.783 controles y se han publicado en *Nature* en 2020.

Las personas portadoras de estos SNP tienen una relación de probabilidades (*odds ratio*) entre 1,1 y 1,45 respecto a personas no portadoras. A su vez, la presencia de varios SNP de riesgo aumenta de forma exponencial el riesgo de desarrollar DM2.

Una proporción importante de las variables genéticas asociadas a riesgo alto de diabetes se relacionan con defectos en la secreción de insulina y en menor medida afectan a la sensibilidad a la insulina. Otra peculiaridad que dificulta el entendimiento de la fisiopatología de la diabetes a través de los defectos genéticos identificados radica en que muchas de las variaciones alélicas asociadas con la DM2 residen en regiones cromosómicas no codificantes, denominadas potenciadores de la transcripción. Los potenciadores de la transcripción son específicos de cada tipo celular y aumentan la expresión de genes implicados en la función de la célula en la que se localizan. En el caso de la DM2 estas variaciones alélicas son abundantes en regiones de potenciadores de la transcripción localizadas en las células de los islotes pancreáticos.

Estos hallazgos indican que el problema principal asociado a los SNP típicos de la DM2 produce finalmente un defecto en la secreción de insulina. No obstante, es importante señalar que este tipo de estudios explican una pequeña parte del riesgo genético de la DM2 (aproximadamente 10%), por lo que aún quedan muchas incógnitas y el conocimiento actual es insuficiente para poder aplicar estrategias integrales de prevención y tratamiento.

Genes implicados

- Gen de la calpaína 10 (CAPN10): las calpaínas son una familia de tiol-proteasas no lisosomales dependientes de calcio. Entre ellas, determinados SNP en la calpaína 10 están relacionados con una alteración tanto de la secreción de insulina como de la resistencia a esta hormona, por lo que la inhibición farmacológica de esta enzima es una de las estrategias en desarrollo para el tratamiento de la DM2.

4. DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES

- Gen de Kir6.2-KCNJ11: Kir6.2 es una de las subunidades que constituyen los canales de potasio de la célula beta que desencadenan la liberación de insulina. Determinados polimorfismos del gen KCNJ11 que codifica para Kir6.2 condicionan un riesgo de DM2 elevado.
- Gen del factor de transcripción 7 de tipo 2 (TCF7L2): es un factor de transcripción que forma parte de las vías de señalización Wnt. Es el locus más potente para el riesgo de DM2, puesto que se ha encontrado en todos los grupos raciales. Presenta polimorfismos específicos que aumentan el riesgo de convertir una intolerancia a la glucosa inicial en DM2, puesto que disminuye la secreción de insulina en respuesta al aumento de glucosa.
- Gen del receptor y activado por proliferadores peroxisómicos (PPARG): pertenece a la subfamilia de PPAR de receptores nucleares. Se expresa fundamentalmente en tejido adiposo y en menor medida en la célula beta pancreática. Participa en el metabolismo lipídico y glucémico, así como en la diferenciación celular. Su eliminación de la célula beta limita el incremento de masa celular en respuesta a una alimentación alta en grasa.
- Gen del factor nuclear 4 α del hepatocito (HNF4A): se expresa en el hígado, riñón, intestino y en células pancreáticas. Las mutaciones en este gen alteran la secreción de insulina. Aparte de su implicación en la llamada diabetes monogénica (MODY1), determinados polimorfismos en la zona de su promotor aumentan el riesgo de DM2.
- Gen de sustrato de receptor de la insulina IRS-2: polimorfismos de nucleótido único (SNP) en este gen inducen un estado de insulinoresistencia hepática con un deterioro en la acción de la insulina en el hígado y sus consecuencias en el metabolismo de glucosa y el nivel de glucemia.
- Gen del transportador de glucosa tipo 2 -GLUT2 (SLC2A2): este gen codifica la proteína SLC2AA que regula la entrada de glucosa en algunos tipos celulares entre los que se encuentran las células pancreáticas beta, y por tanto participa en el mecanismo que desencadena la secreción de insulina por estas células.
- Otros genes implicados en la función de la célula pancreática beta: entre ellos se pueden citar el ABCC8 (*ATP-Binding Cassette subfamily C member 8*, que codifica la expresión de canales de potasio del receptor para sulfonilurea (SUR-1) de las células beta), y el GCK (gen para la enzima glucoquinasa o hexoquinasa IV, que acelera la fosforilación de glucosa a glucosa-6-fosfato y por tanto el metabolismo de la glucosa).
- Otros genes implicados en la acción de la insulina: entre ellos se encuentran el GCKR (gen de la proteína reguladora de glucoquinasa, que es una proteína hepática que inhibe específicamente la glucoquinasa), el GCGR (gen del receptor

de glucagón que controla la respuesta hiperglucémica del glucagón mediante la vía de una proteína G), y el PIK3R1 (gen que codifica la subunidad reguladora 1 de la fosfatidil inositol-3-quinasa esencial en la señalización de la insulina hasta la activación de Akt y cuya alteración se asocia con aumento en la resistencia a la acción de la hormona).

Estilo de vida: ejercicio físico y dieta

Aunque la resistencia a la insulina y sobre todo la secreción anómala de insulina tiene una base genética sólida pero muy compleja, su evolución a lo largo de la vida está modulada de forma positiva y negativa por el estilo de vida del individuo. Modificaciones en la dieta, actividad física y otras medidas de estilo de vida pueden reducir el riesgo de DM2.

Ejercicio físico

Un estilo de vida sedentario disminuye el metabolismo basal, promueve la ganancia de peso y aumenta el riesgo de DM2.

Esto se ha puesto de manifiesto en estudios epidemiológicos. En un estudio sueco en varones de 18 años con seguimiento a largo plazo, la presencia de baja capacidad aeróbica y fuerza muscular, sin estar ligado a IMC elevado, se asoció a un mayor riesgo de DM2 en la edad adulta. Así mismo en sentido contrario, programas de actividad física de moderada intensidad disminuyen el riesgo de DM2 en personas con tolerancia normal o algún grado de intolerancia a los hidratos de carbono. Con programas de ejercicio físico basadas en caminatas de 2-3 horas por semana o 40 minutos diarios se han alcanzado reducciones del 34% y 56% del riesgo de desarrollar DM2.

El ejercicio puede disminuir el riesgo de DM2 a través de diferentes mecanismos. La contracción muscular induce un aumento del flujo sanguíneo aumentando la captación de glucosa desde el plasma, y también disminuye la grasa abdominal que es un reconocido factor inductor de insulinoresistencia.

Aparte de esta mejoría en la captación periférica de glucosa y en la sensibilidad a la insulina, el ejercicio moderado tiene la capacidad de mejorar e incluso revertir el estado de inflamación y estrés oxidativo que son factores predisponentes a la DM2.

En este sentido, el sedentarismo y la obesidad producen un aumento de la secreción de moléculas proinflamatorias: interleuquina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleuquina 1 (IL-1). Programas de ejercicio físico y pérdida de peso inducen aumento en antagonistas del receptor de IL-1 (IL-1Ra) y del receptor soluble de TNF- α que actúan inhibiendo estas dos moléculas pro-inflamatorias, así como una disminución directa

de la secreción IL-6 y PCR. El ejercicio físico también disminuye el estrés oxidativo mediante la estimulación de la síntesis tanto de antioxidantes no enzimáticos (glutación reducido-GSH) y como enzimáticos (glutación peroxidasa/glutación reductasa) que disminuyen a largo plazo el nivel de EROs (especies reactivas de oxígeno).

En los últimos años se está estudiando la capacidad de las mioquinas y adipocinas de mejorar la resistencia a la insulina. Estas son un grupo de moléculas, generalmente proteínas, señalizadoras sintetizadas en respuesta al ejercicio por el músculo esquelético y el tejido adiposo respectivamente. La irisina está disminuida en pacientes con DM2 respecto a grupos controles. No sólo puede jugar un papel importante en el desarrollo de DM2, sino que también juega su papel en la enfermedad cardiovascular que produce la DM2. Sujetos con enfermedad cardiovascular presentan niveles aumentados de irisina en comparación con diabéticos sin complicaciones vasculares.

Patrones dietéticos

El consumo elevado de carne roja, carne procesada y bebidas azucaradas se asocia con un aumento del riesgo de DM2. En sentido contrario, una dieta con consumo elevado de fruta, vegetales, nueces, cereales integrales y aceite de oliva puede disminuir el riesgo. A continuación, se exponen resultados de amplios estudios observacionales que analizan la asociación de determinados patrones dietéticos con un mayor y menor riesgo de DM2, más adelante se analizarán los mecanismos moleculares involucrados.

Riesgo aumentado:

- Dieta de estilo occidental: en un estudio de más de 40.000 varones estadounidenses trabajadores de la salud, el consumo de una dieta elevada en carne roja, carne procesada, lácteos altos en grasa, dulces y postres azucarados, se asoció a un aumento del riesgo de DM2 (riesgo relativo, RR 1,6), independiente del IMC, actividad física, edad o historia familiar. Si además se sumaba la obesidad (IMC >30 kg/m²) este riesgo aumentaba de forma exponencial (RR 11,2). Estos hallazgos se han reproducido tanto en poblaciones europeas como estadounidenses.
- Bebidas azucaradas: el consumo de refrescos azucarados está ligado a la obesidad infantil. Respecto a su influencia en el riesgo de DM2, en la mayoría de los estudios se refleja un aumento asociado a su ingesta. En un estudio prospectivo de cohortes en mujeres jóvenes, el consumo diario de al menos una bebida azucarada en comparación con el consumo de una mensual, se asoció a un riesgo elevado de obesidad y DM2. El riesgo de DM2 se mantuvo (RR 1,83) cuando se ajustó sin tener en cuenta el IMC. Estos resultados se han reproducido en

mujeres afroamericanas, en un estudio prospectivo de 59.000 pacientes de similares características y hallazgos. Sin embargo, con la evidencia actual no puede asegurarse si la asociación descrita puede deberse a varios factores relacionados, pero no idénticos, como son el aumento de peso, al exceso calórico, a otros factores de estilo de vida ligados al consumo de refrescos azucarados (tabaquismo, escaso ejercicio físico u otros factores dietéticos) o al excesivo consumo de carbohidratos refinados con alto contenido en fructosa.

- Deficiencia de vitamina D: estudios prospectivos observacionales han puesto de manifiesto una relación inversa entre los niveles de vitamina D circulantes y el riesgo de DM2. Sin embargo, los estudios de intervención con vitamina D no han conseguido revertir este riesgo. Dado que los sujetos con obesidad tienen también niveles más bajos de vitamina D que los controles no obesos, se especula que esta asociación puede tener más relación con el IMC y la cantidad de tejido adiposo blanco.
- Selenio: aunque en modelos animales el aporte de dosis bajas de selenio, reconocido antioxidante como cofactor de la glutatión peroxidasa, mejora el metabolismo de la glucosa, esto no se ha demostrado en humanos. En un estudio prospectivo sobre Prevención Nutricional de Cáncer se asignó un tratamiento con dosis bajas de selenio a 1.200 sujetos sin DM2 y a los 7 años la incidencia de DM2 fue superior (RR 1,55) respecto a un grupo placebo. Los posibles mecanismos involucrados en esta asociación son desconocidos, aunque se sugieren efectos del selenio como estimulador de la secreción de glucagón e inhibidor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1).
- Ingesta de hierro: existe una relación positiva entre los niveles séricos de ferritina y consumo de hierro alimentario y la prevalencia de DM2, pero esta asociación no es lo suficientemente fuerte por lo que no se recomiendan dietas bajas en hierro, que por otra parte podrían dar lugar a cuadros anémicos.
- Deficiencia de cromo: existe una asociación entre niveles bajos de cromo y alteración de la tolerancia a la glucosa, aunque estudios randomizados en este sentido muestran resultados contradictorios. Los beneficios parecen evidentes en población afectada por DM2 más que en la población general. Esto ha propiciado que los productos dietoterápicos indicados para pacientes con hiperglucemia y DM2 tengan un contenido más elevado en este micronutriente.

Riesgo disminuido:

- Dieta mediterránea: esta dieta ha demostrado eficacia en el control de los factores riesgo cardiovascular, incluida la glucemia. No se conoce cuál de todos sus componentes es el responsable de este beneficio: el alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados, la disminución en el porcentaje de carbohidratos,

la combinación de antioxidantes y otros micronutrientes... En un estudio prospectivo de 13.000 jóvenes españoles sin DM2, el seguimiento estricto de una dieta de patrón mediterráneo (consumo elevado de frutas, vegetales, nueces, grano integral y aceite de oliva) en comparación con un seguimiento bajo de este patrón dietético, se asoció a un menor riesgo de DM2 tras los 4 años de seguimiento. Este hallazgo ha sido confirmado por el proyecto europeo EPIC. Por otro lado, el estudio español randomizado y multicéntrico PREDIMED, demostró que una dieta de estilo mediterráneo suplementada con aceite de oliva virgen extra y frutos secos durante 5 años aplicada en más de 7000 pacientes con alto riesgo cardiovascular, casi el 50% con DM2 en el momento de la inclusión, comparada con una dieta pobre en grasas consigue una reducción de los efectos cardiovasculares.

- Consumo de lácteos: los lácteos aportan nutrientes como proteínas, hidratos de carbono, fósforo, potasio, calcio, vitamina D y los no desnatados ácidos grasos saturados (AGS). Se ha descrito una relación inversa entre el consumo de productos lácteos y el desarrollo de diferentes grados de intolerancia a la glucosa y otros rasgos del síndrome metabólico (obesidad, hipertensión arterial y dislipemia). Dos grandes metaanálisis publicados en 2016 y en 2019 demuestran una reducción del riesgo tanto para productos enteros y algo mayor para los bajos en grasa. Algunos AGS que contienen los lácteos pueden estar relacionados con una menor incidencia de DM2. Esto se ha puesto de manifiesto en un metaanálisis que engloba 16 estudios prospectivos sobre factores de riesgo metabólico en el desarrollo de DM2. Por otra parte, la presencia de niveles elevados de ácido trans-palmitoléico (en este caso un ácido graso monoinsaturado y trans, lo que excepcional) se asoció a un menor riesgo de DM2. La ingesta de yogur provoca cambios en la microbiota intestinal, especulando que esto puede ser la razón, al menos en parte, del efecto beneficioso sobre la menor incidencia de DM2, mejorando la respuesta glucémica y la resistencia a la insulina por este cambio en la población intestinal bacteriana.
- Cereales integrales: el cereal integral contiene el grano entero sin someterlo al proceso de refinado que elimina cáscara y semilla, lo que provoca una pérdida de vitaminas del grupo B, minerales y antioxidantes. Datos de una cohorte danesa relacionan de forma inversa el consumo de pan integral y de centeno con la incidencia de DM2, y demuestran una reducción del riesgo de DM2 del 11% en hombres y 7% en mujeres por cada ración ingerida de 16 g diaria de cereal integral.
- Fruta: el consumo elevado de frutas no se ha asociado de forma consistente a una disminución en el riesgo de DM2, y existe mucha disparidad en los estudios publicados sobre este aspecto. Esto puede deberse a su heterogeneidad

en el diseño, con diferencia en las poblaciones, y el tipo de fruta consumida. En el seguimiento de la cohorte holandesa del estudio EPIC no se demostró la asociación entre consumo de fruta o zumo puro de fruta en el riesgo de DM2.

- **Café:** el café contiene antioxidantes, entre los que destaca el ácido clorogénico derivado del ácido caféico, con propiedades antiinflamatorias y sobre el metabolismo glucémico. Varios estudios avalan que el consumo de café tiene efectos protectores sobre la incidencia de DM2. En 2018 se publicó una revisión sistemática con un metaanálisis de 30 estudios con la conclusión de que por cada una taza de café diaria que se aumente el consumo, el riesgo de DM2 disminuye un 6%. Estos hallazgos se reproducen para el consumo de café descafeinado. Indicando que no existe correlación con la cafeína.

Mecanismos que ligan los cambios dietéticos con el desarrollo de DM2:

La dieta occidental es rica en grasa y carbohidratos y provoca un aumento en la glucemia, y en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLs), quilomicrones (QM) y remanentes de QM, todos ellos con alto contenido en triglicéridos. Esto provoca un aumento de EROs con la consecuente generación de moléculas proinflamatorias. Como se ha explicado en el capítulo introductor del libro, la inflamación está ligada e induce estrés oxidativo. Existe una acción sinérgica entre inflamación y estrés oxidativo y ambos procesos se retroalimentan. Tras una comida copiosa se activan los dos mecanismos. El aumento de EROs inducido por la dieta, contribuye a la patogénesis de la resistencia a la insulina a la DM2 y la activación de las cinco vías fundamentales descritas de forma minuciosa en dicho capítulo, influyen en el desarrollo de las complicaciones fisiopatológicas y clínicas de la diabetes.

El aumento de ácidos grasos libres inducido por la dieta también se ha implicado en el aumento de la resistencia insulina por la capacidad de inducir disfunción mitocondrial y cambios en la microbiota intestinal.

Factores intrauterinos

PESO AL NACER

Bajo peso al nacer: el crecimiento intrauterino retardado que condiciona un peso bajo al nacer se asocia con un aumento de riesgo de insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa y DM2. En un metaanálisis de 30 estudios, incluyendo el Estudio de las Enfermeras Americanas con seguimiento a largo plazo de 69.000 mujeres, se confirma la relación inversa entre el peso al nacer y el riesgo de DM2. Esta asociación permanece tras ajustar los resultados con la raza, nivel socioeconómico y estilo de vida durante la edad adulta. Los recién nacidos que nacen con peso normal, pero con una velocidad de crecimiento baja en los tres

primeros meses de vida también tienen riesgo de DM2, lo que sugiere que el período crítico para el desarrollo adecuado de la célula pancreática beta se alarga tras el período intrauterino.

Peso elevado al nacer: un peso elevado al nacer también se relaciona con un riesgo aumentado de diabetes y se pone de manifiesto sobre todo cuando es $>4,0$ kg. Un metaanálisis de 14 estudios con datos al nacimiento de 132.000 pacientes demostró una relación en forma de U con un aumento de incidencia en los individuos con menor y mayor peso al nacer. No se conoce el defecto que subyace en estos casos, pero se ha asociado a la presencia de hiperglucemia materna, sin tener relación con historia familiar de DM2. Individuos nacidos de madres con diabetes gestacional tienen un riesgo elevado de intolerancia a la glucosa y secreción inadecuada de insulina incluso cuando se comparan con controles con antecedentes familiares de DM.

Prematuridad

La prematuridad se asocia a un riesgo elevado de DM2 y otras patologías asociadas al aumento de la resistencia a la insulina, de forma independiente del peso al nacer. Esto se ha demostrado con estudios dinámicos de sensibilidad a la insulina mediante prueba endovenosa de tolerancia a la insulina, y niveles elevados de insulina plasmática en niños prematuros. En algunos casos la resistencia a la insulina que se presenta en el momento del parto persistió hasta la edad adulta.

Obesidad y distribución de grasa corporal

El riesgo de DM2 aumenta con el incremento del peso corporal. Estudios epidemiológicos a gran escala como la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) del Centro Nacional de Estadísticas de Salud de los Estados Unidos con seguimiento durante 30 años, indican que de las 3 variantes estudiadas (edad, raza, IMC), el aumento en IMC es el factor más importante en el aumento de la prevalencia de DM2. Condiciona el 50% de incremento de incidencia en varones y el 100% en mujeres. Otros estudios en población europea difundidos por el Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido muestran un incremento del riesgo de incidencia de DM del 100% en el seguimiento durante 14 años de una cohorte de enfermeras con IMC inicial >35 kg/m² comparadas con aquellas con IMC <22 kg/m².

La distribución de la grasa corporal también define el riesgo de diabetes. La obesidad abdominal y en concreto la obesidad visceral, no la de localización retroperitoneal o subcutánea, se asocia con un incremento de la resistencia a la insulina y del riesgo de DM2.

La obesidad induce insulinoresistencia para la captación periférica de glucosa. La capacidad de las células beta pancreáticas para compensar esta resistencia condiciona diferentes estados de alteración glucémica, y desenmascara a personas con secreción alterada de la insulina y la aparición de intolerancia a la glucosa o diabetes. En sentido inverso, la normalización del peso corporal disminuye el riesgo de desarrollar DM2, mejora el control metabólico e incluso puede revertir la DM en pacientes con enfermedad manifiesta.

El estudio *Look Ahead* se diseñó con el objetivo de evaluar la posibilidad de conseguir la remisión completa o parcial de DM mediante medidas no farmacológicas. Se aleatorizaron 4.500 sujetos con DM2 e IMC >25 kg/m² en un programa de intervención sobre los estilos de vida frente a un grupo control con apoyo educacional (CAE) durante 4 años. En el grupo con intervención se presentaron remisiones (parciales o completas), con prevalencias del 11,5% (IC95% 10,1-12,8%) durante el primer año, y del 7,3% (IC95% 6,2-8,4%) al cuarto año, comparadas con un 2,0% en el grupo del CAE en ambos puntos de corte temporal (IC95% 1,4-2,6% al año y de 1,5-2,7% al cuarto año) ($p < 0,001$ para cada uno de ellos). Sin embargo, la capacidad de remisión absoluta de la DM a largo plazo fue escasa, con un 3,5% al cuarto año.

La evidencia de que la mejoría de la obesidad consigue mejorar y revertir la DM2 también la ofrecen los resultados de las grandes series de sujetos sometidos a cirugía bariátrica. La pérdida de peso conseguida es el factor que más condiciona la reversión de la DM2, aunque se postulan mecanismos neurohormonales que también influyen en la mejoría de las complicaciones metabólicas. Las técnicas malabsortivas como el *bypass*-gástrico consiguen remisiones del 60-70% a los 6 años y las técnicas puramente restrictivas como la banda gástrica alcanzan porcentajes más bajos de remisión del 20-25%. Hasta el 80% de pacientes con DM2 sometidos a *bypass* biliopancreático, técnica malabsortiva severa, se ven libres de la enfermedad tras la intervención. Las tasas de remisión de la DM2 dependen de los criterios utilizados para definir tal remisión.

Enfermedades asociadas

- **Síndrome de ovario poliquístico:** las mujeres diagnosticadas de síndrome de ovario poliquístico, sobre todo si tienen antecedentes familiares de DM2, tienen un riesgo elevado de padecer DM2 de forma independiente a su grado de obesidad.
- **Diabetes gestacional:** es uno de los factores de riesgo clásicos de DM2. Estas mujeres constituyen un grupo bien identificado para implementar programas preventivos y de seguimiento para realizar un diagnóstico precoz de DM2. En la diabetes gestacional se combinan defectos en la secreción y acción de la

insulina que condicionan el riesgo de desarrollar la enfermedad futura. La incidencia acumulada de DM2 a los 10 años es del 16% en mujeres con diabetes gestacional en comparación con el 2% en mujeres sin ese problema.

- **Enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial e hiperuricemia:** en grandes series de pacientes no diabéticos que sufren de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca la incidencia de DM2 es claramente superior respecto a individuos emparentados. Hallazgos similares se han observado en sujetos con hipertensión arterial. Sin embargo, estos estudios observacionales no son definitivos en demostrar que son factores condicionantes para la aparición de DM2, ya que existen otros factores no controlados que pueden estar implicados en la asociación.
- **Síndrome metabólico:** los pacientes con síndrome metabólico, independientemente de la presencia de hiperglucemia, tienen un riesgo elevado. Esta entidad se describe de forma independiente en un capítulo de este libro.

Fármacos

La diabetes inducida por fármacos es cada vez más frecuente por el aumento de la esperanza de vida, la polifarmacia, el desarrollo de nuevos medicamentos oncológicos y la mayor cobertura sanitaria de la población. Un número elevado de drogas alteran la tolerancia a la glucosa o causan diabetes franca, influyendo sobre los mecanismos fisiopatológicos de la DM, bien aumentando la resistencia a la insulina, disminuyendo la secreción de insulina o aumentando la producción hepática de glucosa. En la **¡TABLA 1!** se reflejan los fármacos y mecanismos involucrados en el riesgo de hiperglucemia y DM2.

TABLA 1 — **Fármacos que causan hiperglucemia**

FÁRMACO	MECANISMO
Glucocorticoides sistémicos (efecto de clase)	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la síntesis hepática de glucosa, aumento de resistencia a la insulina, aumento en la expresión de PPAR-γ. • Severidad e incidencia de hiperglucemia es dosis dependiente mínimo si la vía es inhalada y a dosis no máximas.
Antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, ripripazol)	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la resistencia a la insulina. • En el caso de clozapina y olanzapina puede presentarse con cetoacidosis.
Beta-bloqueantes (atenolol, metoprolol propranolol)	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la resistencia a la insulina.
Hipolipemiantes (estatinas/niacina)	<ul style="list-style-type: none"> • Estatinas: aumento de resistencia a la insulina y disminución en secreción de insulina. • Niacina: aumento de resistencia a la insulina.



FÁRMACO	MECANISMO
Diuréticos (hidroclorotiácida, clortalidona, clorotiácida, indapamida)	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de la secreción de insulina, aumento de la resistencia a la insulina (mediado por la hipopotasemia, los suplementos de potasio pueden aminorar el efecto).
Vasodilatadores (diazóxido)	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de la secreción de insulina, aumento de la resistencia a la insulina y aumento en la producción hepática de glucosa.
Vasopresores (adrenalina, noradrenalina)	<ul style="list-style-type: none"> Activación de glicogenólisis, aumento de la síntesis hepática de glucosa, estimulación de la síntesis de glucagón y cortisol, inhibición de la síntesis de insulina.
Fluoroquinolonas (moxifloxacina)	<ul style="list-style-type: none"> Disminución en la secreción de insulina.
Antiretrovirales (inhibidores de la proteasa, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa)	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la resistencia a la insulina. Síndrome metabólico.
Pentamidina	<ul style="list-style-type: none"> Altera la función de la célula pancreática. Hipoglucemia inicial, puede producirse destrucción posterior de célula beta pancreática.
Inmunosupresores <ul style="list-style-type: none"> Anticalcineurínicos (tacrolimus) Inhibidores mTor (everolimus, rapamicina-sirolimus) 	<ul style="list-style-type: none"> Ciclosporina y tacrolimus producen disminución en secreción y liberación de insulina Everolimus, sirolimus aumentan la resistencia a la insulina.
Inmunoterapia <ul style="list-style-type: none"> Inhibidores receptores PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab) Inhibidores de PDL-1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) Inhibidores CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) 	<ul style="list-style-type: none"> Destrucción autoinmune de las células de los islotes pancreáticos, con disminución en la secreción de insulina e hiperglucemia severa.
Hormonas (somatropina, estrógenos a dosis altas, progestágenos –megestrol, norgestrel–, danazol)	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de las hormonas contrarreguladoras. Aumento de la resistencia a la insulina.
Agonistas beta-adrenérgicos (salbutamol)	<ul style="list-style-type: none"> Disminución en secreción de insulina, aumento de la resistencia a la insulina. Más riesgo en administración endovenosa.
Anticonceptivos orales (estrógenos-progestágenos y progestégenos)	<ul style="list-style-type: none"> Alteración del metabolismo hepático de la glucosa y aumento de la resistencia periférica a la insulina.
Hormona de crecimiento	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de hormonas contrarreguladoras.
Otros (interferón, octreótide).	<ul style="list-style-type: none"> Interferón puede inducir destrucción de célula beta pancreática por mecanismo autoinmune. Octreótide inhibe la secreción de insulina y de glucagón.

FISIOPATOLOGÍA

La patogenia de la DM2 es compleja y exige de la participación de factores medioambientales en un contexto genético determinado. La presentación clínica de la enfermedad es heterogénea como ya se ha comentado previamente. Desde el punto de vista fisiopatológico, toda persona con DM2 presenta 3 defectos definidos de forma clásica como el triunvirato de la hiperglucemia:

- **Secreción anómala de insulina por la célula beta**, sobre todo en respuesta al estímulo de glucosa, determinada por factores genéticos y epigenéticos modificados durante el período intrauterino, y con la hiperglucemia como mecanismo perpetuador. Múltiples estudios han evidenciado que el defecto de la célula beta ocurre de forma muy precoz, y previamente a la manifestación clínica de la hiperglucemia. Esta disfunción ocurre aún con glucemias en ayunas menores de 100 mg/dl, y tanto en individuos con peso normal o sobrepeso, lo que demuestra que el defecto de las células beta precede a la obesidad y a la resistencia a la insulina. Esta respuesta celular anómala es específica para la glucosa, pues la secreción de insulina ante el estímulo por otras sustancias como aminoácidos se mantiene intacta durante más tiempo.
- **Resistencia a la insulina**. Se produce fundamentalmente a nivel de músculo esquelético, aunque también afecta al tejido adiposo e hígado. La resistencia a la insulina aislada no constituye un factor determinante de DM2. Con la edad y el desarrollo de obesidad, puede empeorar y poner en evidencia la deficiencia de la célula beta de sujetos genéticamente predispuestos, con la consiguiente evolución a intolerancia a la glucosa o diabetes franca. La resistencia a la insulina se debe en parte a sustancias secretadas por adipocitos. La importancia de ambos factores, genéticos y medioambientales en el empeoramiento de la resistencia a la insulina se ha demostrado comparando individuos con y sin antecedentes de DM2 por sus respectivas ramas familiares. La sensibilidad a la insulina era similar en sujetos de peso normal, independientemente de la historia familiar de DM2. Sin embargo, la progresión de la resistencia a la insulina fue mucho más acusada en los individuos con historia familiar.
- **Aumento de la producción hepática de glucosa**. Los principales reguladores de la producción hepática de glucosa son el glucagón que la estimula y la insulina que la inhibe. En condiciones de normalidad, la insulina inhibe hasta el 85% de la producción hepática de glucosa, y esos efectos sobre la producción de glucosa se producen por mecanismos directos e indirectos. Los mecanismos directos los lleva a cabo mediante inhibición de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis. Los efectos indirectos de la insulina sobre la producción hepática de glucosa también tienen una doble vía. Por un lado, la insulina

disminuye la producción de glucagón por las células alfa pancreáticas, y este descenso de glucagón hace disminuir la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La otra vía indirecta de la insulina se realiza mediante la inhibición de la lipólisis y disminución de la concentración de ácidos grasos libres, ya que dichos ácidos estimulan la gluconeogénesis hepática. En la resistencia hepática la insulina no inhibe adecuadamente la producción hepática de glucosa y en la resistencia periférica no consigue inhibir ni la producción pancreática de glucagón ni la lipólisis y liberación de ácidos grasos libres. Ambos procesos contribuyen al aumento de la producción hepática de glucosa.

La descripción clásica sobre la patogenia de la DM2 ha cambiado en este siglo. En 2009, De Fronzo describió, en una impactante conferencia durante la celebración del Congreso de la Asociación Americana de Diabetes el "octeto ominoso" de la diabetes, ampliando a ocho los mecanismos fisiopatológicos de la hiperglucemia. A partir de entonces los conceptos han evolucionado y se han incorporado conceptos que facilitan el entendimiento de la enfermedad y orientan de forma más exacta al correcto tratamiento de los pacientes con diabetes.

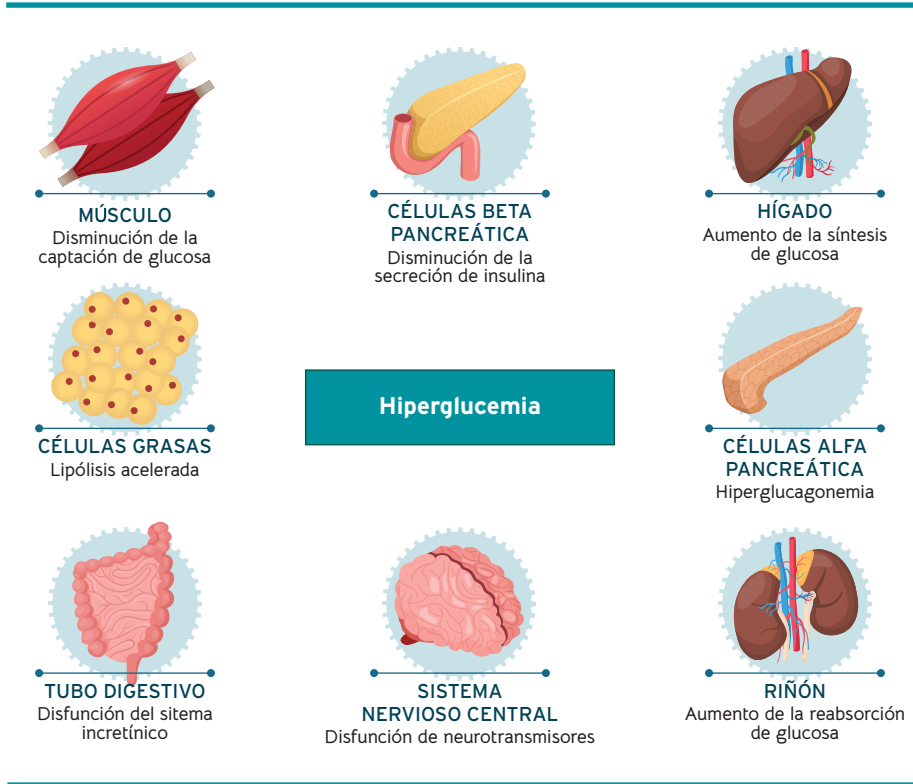
El octeto ominoso engloba otros órganos y sistemas celulares en la génesis de la hiperglucemia: tejido adiposo, células alfa pancreáticas productoras de glucagón, sistema incretínico, sistema nervioso central, y túbulo renal.

Los órganos que participan en la fisiopatología de la DM2 y forman parte del octeto ominoso se representan en la **FIGURA 1**.

La participación del tejido adiposo en la génesis de la diabetes se produce mediante el acúmulo de metabolitos resultantes de la lipólisis exagerada, que inducen un aumento en la producción hepática de glucosa. El glucagón también juega un papel importante, al existir en la DM2 una liberación inapropiada de éste por las células alfa pancreáticas, más acusada en el período postprandial. Otro de los factores es el defecto del sistema incretínico existente en la DM2, que regula la respuesta de hormonas gastrointestinales a la ingesta, principalmente el péptido GLP-1. En la DM2 existe una respuesta inadecuada de las incretinas ante la ingestión de alimentos, y una resistencia a nivel de la célula pancreática beta tras la ingesta a la acción potenciadora de las incretinas sobre la secreción de insulina. El sistema nervioso central también participa en la génesis de la DM2, a través de la resistencia hipotalámica a la insulina mediada por la activación del sistema nervioso simpático. Para finalizar, el riñón contribuye a la hiperglucemia a través del aumento en la reabsorción de glucosa en los túbulos renales descrito en los pacientes con DM2.

Por los nuevos conceptos y hallazgos, estos mecanismos descritos por De Fronzo, cabría añadir la importancia de la inflamación como motor que mantiene el

FIGURA 1 → Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2: octeto ominoso



estado de la hiperglucemia y el papel de la disfunción mitocondrial que es la fuente fundamental de los EROs y del estado de estrés oxidativo y pieza trascendental para entender la fisiopatología de la hiperglucemia y la diabetes.

A continuación, se describen otros mecanismos que también influyen en el desarrollo de la DM2: alteraciones en la secreción insulina, estado inflamatorio de bajo grado característico de la obesidad, disfunción mitocondrial y cambios en la microbiota intestinal.

Alteración en el procesamiento de la insulina y papel de la amilina: en condiciones normales, la insulina se libera en un 10-15% en forma de proinsulina. Este porcentaje se acerca al 40% en pacientes con DM2, y las diferencias son aún mayores en respuesta al estímulo por la ingesta dietética. El aumento en la secreción de proinsulina en lugar de insulina libre madura permanece a pesar de realizar ajustes según el grado de obesidad del individuo, lo que indica defectos en la función de las células beta, no únicamente por aumento de la demanda de insulina sino también por la resistencia a la hormona propia de la obesidad. En

situaciones normales, el polipéptido amiloide de los islotes (IAPP) o amilina se produce y libera por las células pancreáticas beta de forma simultánea a la insulina, en relación de 100:1. La amilina tiene efectos complementarios a la insulina en el control glucémico. Sin embargo, en la DM2 la presencia de amilina es mayor en los islotes pancreáticos, pero su concentración plasmática es más baja. La amilina se une a núcleos encefálicos, lo que induce saciedad y disminuye el apetito, efecto que ocurre también mediante la ralentización del vaciamiento gástrico por efecto vagal. Al depositarse amilina en páncreas, se disminuye la producción endógena y secreción de insulina, sugiriendo que la amilina juega un papel en la génesis de la DM2. Se ha desarrollado en EE.UU. un análogo soluble a la amilina, el pramlintide, cuya inyección subcutánea previa a la ingesta se utiliza como tratamiento adyuvante a la insulina.

Inflamación: la inflamación crónica de bajo grado se ha consolidado como uno de los factores involucrados en la patogenia de la resistencia a la insulina que subyace en la obesidad y condiciona la aparición de DM2. Esta inflamación está presente en tejido adiposo, hígado, músculo y páncreas, con infiltración por macrófagos y otras células inmunitarias que producen citoquinas proinflamatorias y liberan ácidos grasos libres de forma aberrante. Estos factores inducen tanto resistencia a la insulina como deterioro en la función de la célula beta pancreática.

Entre ellos cabe destacar el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleuquinas (IL) 6, 18 y 1 β , resistina, angiopoyetina II (Ang-II), proteína C reactiva y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Estas citoquinas secretadas por adipocitos y macrófagos contribuyen al estado inflamatorio y al desarrollo de la resistencia a la insulina tanto a nivel local como sistémico. El aumento de sus niveles se ha relacionado con un aumento en la incidencia de DM2. Los mecanismos por los que afectan la acción de la insulina son diversos: disminución de la expresión del sustrato del receptor de la insulina (IRS-1), del transportador GLUT4 y del receptor gamma activado por proliferadores peroxisómicos (PPAR- γ), activación de distintas Ser/Thr quinasas y expresión de proteínas supresoras de proteínas de señalización de citoquinas, como la 3 (SOCS-3).

Los ácidos grasos libres (AGL) inducen inflamación fundamentalmente a través de la activación de receptores de tipo toll (TLR). La activación de los TLR promueve a su vez la activación de la quinasa I κ B (IKK β) y de la quinasa aminoterminal de c-Jun (JNK). Esto condiciona la fosforilación de IRS en tirosinas, que contribuye a la resistencia a la insulina. Los AGL a través de la activación de los macrófagos por la vía TLR-4/NF κ B (factor nuclear κ B), promueve la síntesis de citoquinas inflamatorias IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-18. La vía de activación de TLR-4

aumenta la producción de ceramidas cuyo acúmulo celular también inhibe parcialmente la señal de la insulina.

Se están investigando la posibilidad de usar fármacos antiinflamatorios en el tratamiento de la DM2, como son los inhibidores o anticuerpos monoclonales de TNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab), de IL-1 β (anakinra, canakinumab) o de IL-6 (tocilizumab). En comparación con otras terapias, se ha objetivado una menor incidencia de DM en pacientes tratados con estos fármacos por sufrir enfermedades reumatológicas.

A medida que aumenta el IMC de un individuo existe una secreción disminuida de adiponectina, una adipocina liberada normalmente por el tejido adiposo con efectos anti-inflamatorios que ejerce efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico mediante la estimulación de la beta oxidación de los ácidos grasos. La adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina facilitando la acción de esta en músculo y en hígado y sus niveles se correlacionan de forma inversa con el riesgo de DM2. Las tiazolidinedionas, grupo de fármacos antidiabéticos que han demostrado disminuir el riesgo de DM2, inducen un aumento en las concentraciones de adiponectina sin influir en el peso corporal. La pérdida de peso y la restricción calórica consiguen aumentar los niveles plasmáticos de adiponectina.

Disfunción mitocondrial: en la mitocondria las calorías provenientes de la dieta se traducen en energía metabólica reutilizable mediante la fosforilación oxidativa, pero en este proceso se generan especies reactivas de oxígeno (EROs) que aumentan con el envejecimiento mitocondrial. Se describió que en pacientes con DM2 hay una menor expresión de alguno de los genes implicados en el metabolismo oxidativo que pueden ser en parte el origen de esta disfunción mitocondrial, como los coactivadores 1 α y 1 β (PGC-1 α y PGC-1 β) del PPAR- γ . Estos factores condicionan la biogénesis mitocondrial y a medio o largo plazo pueden cambiar el tipo de fibra muscular predominante en el individuo. La menor expresión de PGC-1 α y PGC-1 β condiciona una menor actividad de la cadena respiratoria mitocondrial y un menor tamaño de las mitocondrias miofibrilares. Estos hechos se correlacionan con el grado de resistencia a la insulina. Por otra parte, la expresión de mitofusina-2, otro factor favorecedor de la biogénesis mitocondrial también está disminuido en pacientes con DM2, y sus niveles aumentan con la pérdida de peso.

El aumento de AGL inducido por la dieta también provoca disfunción mitocondrial por dos vías diferentes: los metabolitos de estos ácidos alteran el flujo de electrones a lo largo de la cadena mitocondrial y la incorporación de ácidos grasos libres a la membrana mitocondrial favorece la fuga de electrones de la cadena respiratoria y la generación de un exceso de EROs. Los efectos

se incrementan si a ello se suma una escasa demanda energética por sedentarismo.

Existe una relación bidireccional entre la disfunción mitocondrial y la DM2. La resistencia a la insulina puede conducir a la disfunción mitocondrial por procesos como la sobrecarga de nutrientes que lleva a la acumulación de EROs. Por otro lado, la disfunción mitocondrial puede predisponer al desarrollo de DM2 como lo demuestra la existencia de variantes de ADN mitocondrial asociadas a la DM2.

Microbiota intestinal: la población microbiana intestinal humana está compuesta por billones de microorganismos que impactan en la fisiología humana y en distintos procesos biológicos. La microbiota libera distintos metabolitos que modulan el sistema inmunológico, la respuesta inflamatoria y la integridad de la barrera intestinal, en resumen, la microbiota original humana contribuye al mantenimiento del estado de salud. Pero la irrupción sobre los factores genéticos innatos de otros adquiridos como la edad, estilo de vida, y dieta inducen una disbiosis con cambios en el tipo y composición de microorganismos intestinales, favoreciendo la aparición de enfermedades. Una de las situaciones que más se ha ligado al desarrollo de resistencia a la insulina y DM2 son ciertos cambios en la microbiota intestinal. Una dieta alta en grasa induce un aumento de bacterias Gram-negativas que sintetizan más lipopolisacáridos, y éstos contribuyen a un estado inflamatorio que estimula la aparición de la resistencia a la insulina. Estos cambios en la microbiota también inducen una disminución en la producción de los ácidos grasos de cadena corta, afectando negativamente la integridad de la barrera intestinal que repercute en la proliferación de las células beta pancreáticas y la síntesis de insulina. Estudios recientes han encontrado que la bacteria, *Akkermansia muciniphila*, que en modelos animales mejora el metabolismo de la glucosa, se encuentra menos representada en la microbiota de los pacientes con DM2. Queda mucho por investigar en este terreno de la microbiota y el trasplante fecal y disponer de estrategias terapéuticas que disminuyan el riesgo de DM2.

La concatenación, coexistencia y perpetuación de algunos de estos mecanismos fisiopatológicos y la incapacidad de producir una secreción compensatoria de insulina es lo que en la mayoría de los casos provoca el inicio de la DM2. Los catalizadores que más frecuentemente precipitan estos procesos son el embarazo, el sedentarismo y el aumento de peso por una dieta inadecuada.

La predisposición genética individual es crucial para el desarrollo de la hiperglucemia. En el apartado previo se han enumerado y descrito en profundidad los factores de riesgo de DM2 y la forma en que se va modificando tanto la secreción como la resistencia a la insulina hasta que se pone de manifiesto la hiperglucemia y DM2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DM2 es una enfermedad muy heterogénea que se presenta de formas clínicas muy diversas, con un riesgo diferente de desarrollar complicaciones y una respuesta variable a los tratamientos médicos disponibles. La diabetes se clasifica según la Asociación Americana de Diabetes en las siguientes categorías:

1. Diabetes tipo 1 (por destrucción autoinmune de la célula beta, que suele acompañarse de deficiencia absoluta de insulina, y que incluye la diabetes tipo LADA o diabetes autoinmune de inicio tardío).
2. Diabetes tipo 2, que según las distintas series engloba del 75-85% de todos los casos de diabetes.
3. Otros tipos de diabetes: diabetes monogénica o tipo MODY (diabetes del adulto de presentación infanto-juvenil), enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística, pancreatitis), la diabetes inducida por fármacos (diabetes esteroidea, diabetes del tratamiento del VIH, diabetes post-trasplante...).
4. Diabetes gestacional, diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo y sin diabetes franca previa.

Aunque con los años ha mejorado la capacidad de clasificar a los pacientes con diabetes, todavía los clínicos tenemos la necesidad avanzar en el sentido de perfilar a los pacientes con DM2 desde un punto de vista fisiopatológico. Esto permitiría alcanzar la medicina de precisión y personalizada en la DM2, para utilizar las estrategias terapéuticas más certeras e identificar el riesgo real de complicaciones a medio y largo plazo de cada paciente desde el momento del diagnóstico.

De todos los estudios realizados en la última década con el objetivo de subclasificar a los pacientes con DM2, el abordaje más interesante desde el punto de vista clínico se ha llevado a cabo por investigadores escandinavos y publicado en *The Lancet Diabetes-Endocrinology* en 2018. En esta publicación se definen 5 subclases o *clusters* de DM del adulto mediante el estudio de tres bases de datos de Suecia y Finlandia con 15.000 pacientes.

Se incluyeron pacientes con diabetes recién diagnosticada de tres cohortes independientes (*Scania Diabetes Registry*; n=1.466, *All New Diabetics en Uppsala*; n=844 y *Diabetes Registry Vaasa*; n=3.485) y se utilizaron seis parámetros clínicos para la definir los diferentes subtipos:

- Anticuerpos glutamato decarboxilasa (anti-GAD).
- Edad al diagnóstico.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Hemoglobina glicosilada.

- Modelo homeostático para estimar función de la célula beta pancreática (HOMA2-B).
- Estimación de la resistencia a la insulina basado en la concentración de péptido C (HOMA2-IR).

Se empleó la regresión de Cox y la regresión logística para comparar el tiempo hasta el inicio de la insulinización, el tiempo hasta la aparición de complicaciones específicas, el tiempo en alcanzar el objetivo de control y las asociaciones genéticas.

Mediante la agrupación de individuos basados en la similitud de estos seis parámetros, se identificaron cinco subgrupos reproducibles de pacientes. Se redefinió por un lado un grupo que engloba la diabetes tipo 1 del adulto y la diabetes autoinmune de inicio tardío (LADA) en un tipo único denominado diabetes autoinmune grave-SAID o tipo 1 (engloba el 6% de los pacientes), y de otro lado la diabetes tipo 2, que abarca o engloba las otras cuatro categorías:

- **Diabetes con insuficiencia severa-SIDD (18%)**: diabetes grave con progresión rápida al inicio de insulina, las características son muy similares al grupo SAID pero con anti-GAD negativos.
- **Diabetes con insulinoresistencia severa-SIRD (15%)**: diabetes grave en pacientes con obesidad y resistencia a la insulina con riesgo de desarrollar nefropatía y enfermedad hepática por depósito de grasa. Son individuos con obesidad y con HOMA2-B y HOMA2-IR elevados, pero con Hemoglobina glicosilada baja.
- **Diabetes leve asociada a obesidad-MOD (22%)**. En este grupo el IMC es elevado, pero sin datos de insulinoresistencia.
- **Diabetes leve relacionada con la edad-MARD (39%)**. Es el grupo más numeroso, y presenta variables clínicas y analíticas menos extremas que los otros grupos.

Los grupos con diabetes grave SAID y SIDD presentaban HbA1c muy elevada al diagnóstico (debut inicial en forma de cetoacidosis diabética en el 31% y 25% de los casos, respectivamente) y progresaron con mayor rapidez al tratamiento insulínico. Los pacientes del grupo SIDD sufren retinopatía con mayor prevalencia, con datos de enfermedad leve hasta en el 25% de los casos en la primera retinografía cercana al diagnóstico de la diabetes.

Estos grupos o *clusters* se han identificado también en otras poblaciones por otros investigadores. En 2019 el Estudio Alemán de Diabetes (GDS) demuestra las características diferenciales de los distintos subgrupos y además de reproducirse los hallazgos del grupo sueco aporta nuevos hallazgos. Los pacientes con insuficiencia más severa-SIDD, además del riesgo de retinopatía también sufren más polineuropatía sensitivo-motora y disautonomía cardíaca al diagnóstico. El riesgo

de desarrollar enfermedad renal crónica, macroalbuminuria y fallo renal terminal fue hasta 5 veces superior en el grupo con insulinoresistencia severa-SIRD en comparación con los otros grupos, una vez ajustados la edad y el sexo. Otros datos como el riesgo de cetoacidosis al diagnóstico también son más altos en el grupo SIDD. Un hallazgo adicional fue la asociación de enfermedad hepática no alcohólica por depósito de grasa (NAFLD) con el grupo SIRD. En dicho grupo se describió un exceso de depósito de grasa (19% en grupo SIRD frente al 7% en los otros grupos) y unos índices de fibrosis hepática también más elevados (NAFLD, *fibrosis score*, *fatty liver index*, y *AST to platelet fibrosis index* o APRI).

La población china y asiática tiene una prevalencia en diabetes que se ha triplicado y duplicado respectivamente en las últimas décadas y además se manifiesta en edades más precoces y con un peso corporal menos elevado que la raza caucásica. La composición corporal difiere y para un mismo IMC el porcentaje de grasa corporal es mayor y se acompaña de mayor insulinoresistencia. Estudios llevados a cabo en estas poblaciones han podido encontrar subgrupos similares de pacientes, aunque la prevalencia de cada uno de los grupos difiere según la raza.

Los autores del grupo escandinavo persiguen la posibilidad del tratamiento personalizado del paciente con DM2 mediante su categorización en subgrupos y han realizado estudios para intentar perfilar el origen genético en los mecanismos fisiopatológicos y el riesgo de complicaciones. Más recientemente, el mismo grupo escandinavo ha publicado un nuevo estudio destacando las diferencias genéticas entre los cuatro subgrupos de DM2, lo que sugiere diferentes causas de la enfermedad. Charlotte Ling y otros investigadores del grupo, han demostrado que también existen diferencias epigenéticas entre los cuatro subgrupos de DM2. Los cambios epigenéticos se deben a influencias ambientales o a los hábitos individuales, y provocan cambios funcionales del genoma. El principal mecanismo epigenético es la metilación del ADN, proceso químico por el que las moléculas de ADN cromosómico se metila en citosinas y altera la expresión de genes. Los avances tecnológicos permiten determinar la metilación del ADN en todo el genoma utilizando técnicas de secuenciación. Este nuevo estudio abarca a 533 personas de dos cohortes suecas recientemente diagnosticadas con DM2. Los autores midieron las metilaciones del ADN en 800.000 *loci* del genoma de todos los participantes, observando que los cuatro subgrupos tenían diferentes niveles de metilación en 4.465 sitios. Estos hallazgos se utilizaron para desarrollar escalas de riesgo epigenético para predecir complicaciones comunes de la DM2, lo que permitiría tratamientos personalizados para los pacientes. Por ejemplo, los marcadores epigenéticos asociados con dos de los subgrupos (MARD- y SIRD) podrían predecir un mayor riesgo de desarrollar ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y enfermedad renal.

Aunque esta nueva clasificación aún no se utiliza en la práctica clínica y las sociedades médicas referentes a nivel mundial como la ADA (*American Diabetes Association*) y la EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) no la reflejan en sus guías, es muy interesante. Tanto la ADA como la EASD son más prácticas en su enfoque terapéutico y el tratamiento del paciente se basa en la existencia de complicaciones, el grado de obesidad y el riesgo de hipoglucemia fundamentalmente, sin ir al trasfondo de la fisiopatología de la enfermedad.

Respecto a las manifestaciones clínicas de la DM2, en los diferentes capítulos del IV bloque de este libro se describen con detenimiento cada una de las complicaciones agudas y crónicas.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA DM2

Terapia nutricional

La dieta es uno de los pilares fundamentales del tratamiento del paciente con DM2. Su eficacia en disminuir la hemoglobina glicosilada hasta 2% y revertir la DM2 de reciente diagnóstico se ha puesto de manifiesto en estudios aleatorizados y controlados. Su aplicación práctica en la vida real no siempre tiene el éxito deseado. Por un lado, el seguimiento de las recomendaciones es complicada de mantener a largo plazo. Además, no existe un conocimiento profundo por parte de todos los profesionales que atienden a los enfermos, y esto dificulta que los pacientes dispongan de un plan dietético personalizado. Finalmente, la población con DM2 se ve sometida a presiones e información confusa en las redes sociales que intoxica la información recibida por los pacientes a través de los sanitarios encargados de su asistencia.

La terapia nutricional debe ayudar al control de aspectos clínicos esenciales del paciente con DM2, estar avalada por evidencia científica sólida, y cumplir los siguientes objetivos:

- Prevenir y o retrasar la aparición de DM2 en pacientes en situación de prediabetes o con alto riesgo de desarrollarla.
- Conseguir y mantener el objetivo de control glucémico individualizado.
- Alcanzar y mantener el objetivo de peso individualizado.
- Conseguir y mantener el objetivo de control lipídico y de tensión arterial individualizados.
- Mantener y mejorar la calidad de vida, contemplando las necesidades nutricionales individuales e incorporando las preferencias personales y culturales. Se debe intentar mantener el placer de las comidas evitando restricciones amplias.
- Prevenir, tratar y, si es necesario, adaptarse a la aparición de complicaciones crónicas de la enfermedad (gastroparesia, enfermedad renal, etc.).

4. DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES

- Ayudar a prevenir y tratar las complicaciones agudas de la enfermedad (hipoglucemia, descompensación en enfermedades agudas).
- Educar al paciente para planificar sus menús diarios.

En todo caso, los pacientes con DM2 tienen perfiles clínicos y personales muy diversos, por edad, peso, tipo de terapia antidiabética, presencia de complicaciones, hábitos de ejercicio físico, horarios de trabajo, discapacidades, intolerancias alimentarias... incluso la religión que profesan puede condicionar el tipo de dieta a prescribir. Por estos motivos la terapia nutricional debe ser personalizada y englobará para cada paciente una serie de aspectos fundamentales:

- Establecer una ingesta calórica balanceada con su gasto energético.
- Contenido nutricional acorde a las recomendaciones de las Sociedades Científicas para la DM2.
- Horarios de comidas y colaciones, primordial para aquellos pacientes que estén en tratamiento con insulina o fármacos hipoglucemiantes.
- Debe ser un plan cambiante, adaptable a cambios en las necesidades energéticas del paciente, el tipo de tratamiento médico y la aparición de complicaciones crónicas que requieran una modificación en las recomendaciones nutricionales, horarios de comidas o contenido calórico.

Hasta la fecha, no existe una dieta ideal ni única, ni con una composición exacta en macronutrientes para aplicar de forma genérica a los pacientes con DM2. Las recomendaciones nutricionales que se exponen a continuación se basan en información recogida en la última entrega de 2022 de los "Estándares de atención médica en la diabetes" (actualizaciones anuales desde 1989 de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), que se considera referente en la redacción de pautas que reflejan el estado más actual del campo, y en el documento de consenso sobre la Terapia Nutricional en la DM publicada por la misma organización en 2019. En la **¡ TABLA 2 ¡** se reflejan las principales recomendaciones nutricionales para pacientes con DM. Para la ADA cada recomendación tiene una fuerza diferente según el grado de evidencia científica disponible, y se ordenan de mayor a menor fuerza: A, B, C y E. El grado A son recomendaciones basadas en ensayos clínicos aleatorizados, bien diseñados y con metaanálisis de alta calidad; el grado B se basa en estudios de cohortes o casos y controles bien diseñados; el grado C en ensayos no controlados o de mala calidad científica y puede existir conflictos entre los resultados de los diferentes estudios; y el grado E es una categoría en la que no existen evidencias y las recomendaciones se basan en consenso de expertos.

Determinados aspectos, como la frecuencia ideal de ingestas y colaciones en el paciente con DM2 no están exactamente definidas, pues la evidencia disponible no ha demostrado beneficio de forma generalizada. Se recomienda coordinar las

TABLA 2 → **Recomendaciones nutricionales para la diabetes mellitus**

CONTENIDO CALÓRICO Y PÉRDIDA DE PESO
En todos los individuos con obesidad o sobrepeso se planteará un objetivo mínimo de una pérdida y mantenimiento de un mínimo de 5% de peso inicial A
El objetivo para un resultado óptimo es de una pérdida del 15% de peso cuando sea preciso y alcanzable de una forma segura. E
PATRÓN DIETÉTICO Y DISTRIBUCIÓN DE MACRONUTRIENTES
No hay un patrón dietético ni contenido en macronutrientes ideal, el plan dietético se individualizará según necesidades calóricas y objetivos metabólicos. E
Se prioriza la calidad del macronutriente, sobretodo el carbohidrato y la grasa sobre la cantidad, evitando en lo posible los alimentos procesados.
La reducción total del contenido de carbohidratos ha demostrado evidencia en la mejora de la hiperglucemia. B
En individuos con mal control glucémico en los que exista una necesidad de disminuir la medicación antidiabética, puede prescribirse una dieta baja o muy baja en carbohidratos. E
CARBOHIDRATOS
La fuente fundamental de carbohidratos serán las verduras, frutas, legumbres, cereales integrales y lácteos en lugar de cereales refinados, B y minimizar el consumo de azúcares. A
Las recomendaciones en el consumo de fibra no difieren de la población general, un mínimo de 14 gr por 1.000 kcal. B
Evitar bebidas azucaradas (incluidos los zumos de frutas) para controlar el riesgo cardiovascular e hígado graso. B
Sustituir alimentos de índice glucémico bajo por otros de índice glucémico alto mejora poco el control glucémico. E
PROTEÍNAS
15-20% de valor calórico total o 1-1.5 g /kg de peso y día, con un mínimo de 0,8 gr/kg/día.
No se ha demostrado que en pacientes con ERC la disminución del aporte proteico por debajo de 0,8 gr/kg peso/día sea beneficioso y puede poner al sujeto en riesgo nutricional.
No se elegirán hidratos de carbono ricos en proteínas para tratar la hipoglucemia, ya que pueden inducir aumento en la secreción de insulina. E
GRASAS
Las recomendaciones se basan en la calidad de las grasas más que en el porcentaje calórico.
La dieta mediterránea con alto contenido en grasa monoinsaturada mejora el riesgo cardiovascular y la resistencia a la insulina. B
Se recomienda el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos de cadena larga omega 3, como el pescado azul con alto contenido en EPA y DHA, y las nueces y semillas con alto contenido en ALA, para prevenir o tratar la enfermedad cardiovascular. B



4. DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES

MICRONUTRIENTES Y HIERBAS MEDICINALES
No hay evidencia del efecto beneficioso de vitaminas o minerales sino existen deficiencias.
No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de cromo, vitamina D y magnesio para mejorar de forma general el control glucémico. C
No se recomienda complementar con antioxidantes como vitamina C, E y caroteno, al no existir datos suficientes sobre su eficacia y existen dudas sobre la seguridad a largo plazo. C
No hay datos suficientes para recomendar el uso de canela o aloe vera para mejorar el control glucémico. C
SODIO
Se recomienda un consumo <2.300 mg/día. B
EDULCORANTES
El uso de edulcorantes no calóricos puede disminuir el consumo calórico total y el aporte total de carbohidratos siempre que no exista aumento compensatorio de ingesta energética de otras fuentes. Se dará prioridad al consumo de agua sobre las bebidas edulcoradas. B

ingestas con la toma o inyección de determinados medicamentos para mejorar los resultados clínicos y minimizar sus efectos secundarios (disminuir la intolerancia digestiva con la toma de metformina, las náuseas relacionadas con la administración de agonistas del péptido semejante a glucagón 1 (a-GLP1) y evitar las hipoglucemias con insulina y secretagogos). Las comidas frecuentes pueden inducir estado de hiperglucemia crónica que repercute en los niveles de HbA1c y las comidas abundantes y menos frecuentes pudieran provocar fluctuaciones importantes en la glucemia.

Respecto al ayuno intermitente en pacientes con DM2, no hay evidencia que permita el posicionamiento y se necesitan más estudios para poder recomendarlo. Desayunar regularmente mejora el control glucémico a lo largo del día y disminuye la ingesta de calorías adicionales. En este sentido la estrategia de omitir el desayuno no es beneficiosa desde el punto de vista cardiovascular, y aumenta el riesgo de desarrollar DM2.

La composición en macronutrientes de la dieta a seguir también es objeto de muchas disquisiciones. Las dietas muy bajas en carbohidratos han demostrado a corto plazo evidencias positivas en el control glucémico y mejoría de peso, aumento de HDL-colesterol y disminución de tensión arterial y de triglicéridos. Sin embargo, su beneficio a los 12 meses no se mantiene y provocan un aumento en LDL-colesterol, con su potencial efecto negativo cardiovascular.

Otro punto controvertido es el uso de edulcorantes, aunque la ADA autoriza su uso ya que el sustituir los productos azucarados puede ayudar al control calórico y aporte de carbohidratos, siempre que no se acompañe de aumento de consumo

calórico. Estudios randomizados controlados no han demostrado que su uso facilite la pérdida de peso e incluso en algunos se ha observado aumento del IMC. Otros aspectos más complejos de estudiar es su efecto sobre la microbiota que puede inducir disminución en la tolerancia a la glucosa, así como alteraciones en la regulación del apetito que puede inducir al exceso de aporte energético.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento médico de la DM tiene unos objetivos comunes con la terapia nutricional como son el control de los factores de riesgo (hiperglucemia, hipertensión arterial, obesidad y dislipemia), evitar la aparición y progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes y finalmente alargar la expectativa de vida del paciente. En los últimos años el paradigma de atención al paciente con diabetes ha cambiado por varios motivos.

En 2007, un comité de expertos asesores en medicamentos para el tratamiento de la diabetes y gestión de seguridad de medicamentos de la FDA (*Food and Drug Administration*) americana, se reunieron para evaluar la seguridad de la rosiglitazona, que había sido aprobada por dicha agencia en el año 1999, concluyendo que este fármaco se asociaba a un aumento del riesgo de isquemia miocárdica. Desde entonces se exige que antes de conseguir su aprobación por las autoridades reguladoras, cualquier medicamento para el control de la diabetes mellitus debe demostrar su seguridad cardiovascular.

Poco después, en 2008, estudios randomizados a gran escala publicados en revistas de alto impacto (ACCORD, ADVANCE y VADT), alertaron sobre que el control estricto de la hemoglobina glicosilada en pacientes con DM2 de larga evolución podría no tener ser suficiente para predecir la aparición de eventos cardiovasculares graves. Estos hechos, sumados a la evidencia de la necesidad de controlar de forma integral y de forma precoz todos los factores de riesgo del paciente con DM2, incluida la obesidad, cambian el paradigma del control que no tendrá un objetivo centrado únicamente en la hemoglobina glicosilada. A día de hoy de forma genérica se considera que la mayoría de los pacientes con diabetes debieran tener un objetivo de control de su hemoglobina glicosilada por debajo del 7% cuando se puede lograr de forma segura para el paciente. Respecto a este objetivo de control centrado en la glucemia, se debe personalizar según determinados factores clínicos. Entre ellos es de vital importancia la vulnerabilidad de determinados pacientes al desarrollo de hipoglucemias, por lo que en la elección del fármaco también se tendrá en cuenta su capacidad hipoglucemiante. Finalmente, la aparición de nuevos grupos farmacológicos ha supuesto una auténtica revolución en el mercado y en la atención a los pacientes. En esos grupos se incluyen inicialmente los IDPP-IV con un alto perfil de seguridad por no producir hipoglucemias y ser neutros sobre

el peso corporal, y sobre todo los ISGLT-2 y los agonistas GLP-1 con los efectos en la disminución del riesgo cardiovascular, mejora en la progresión de la nefropatía y disminución de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca, aparte de la mejora de otros factores de riesgo como la obesidad y la hipertensión arterial. Más recientemente, en mayo de 2022, se ha aprobado en los Estados Unidos un nuevo medicamento con efecto dual, la tirzepatida, un agonista sobre los receptores del polipéptido insulínico (GIP) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), con efectos espectaculares sobre el control glucémico y pérdida de peso y un adecuado perfil de riesgo cardiovascular.

Próximamente estará disponible en Europa y posiblemente lleve a una modificación en los algoritmos de tratamiento farmacológico de la DM2 de las diferentes Sociedades Científicas.

Aparte de la evidencia del impacto de determinadas terapias orales en el riesgo vascular y el desarrollo de complicaciones en la DM2, la incorporación de nuevas insulinas también ha mejorado sustancialmente el tratamiento de los pacientes con DM2. Tanto las de efecto prolongado como las ultrarrápidas han mejorado el tratamiento de los pacientes que precisan de este tipo de terapia. El desarrollo de insulinas biosimilares pretende abaratar el tratamiento y su uso puede generalizarse a poblaciones más desfavorecidas y en países en que la cobertura de sus sistemas sanitarios no es generalizada.

Adaptándose a la incorporación de la evidencia científica, las guías han incorporado los resultados de los ensayos clínicos con los diferentes fármacos (sobre todo ISGLT-2 (inhibidores de SGLT-2) y a-GLP-1) que nos dirigen a elegir el fármaco teniendo en cuenta la situación clínica del paciente en cuanto al riesgo de hipoglucemia/hiperglucemia para seleccionar el potencial hipoglucemiante de la terapia a prescribir y sobre todo la presencia de complicaciones clínicamente manifiestas (principalmente nefropatía diabética, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca), así como el riesgo cardiovascular global del paciente. Otros de los criterios que nos ayudan a elegir el fármaco más aconsejable es el precio del fármaco, factor que a nivel global puede ser importante y que es un punto que posiblemente se utilice desde las Sociedades Científicas para intentar facilitar el acceso de los nuevos fármacos e insulinas en países en vías de desarrollo. En nuestro país existen limitaciones en la financiación de determinados medicamentos en grupos de pacientes que podrían beneficiarse de su uso, pero la decisión de las autoridades sanitarias puede privarles de acceder a ellos.

A continuación, se enumeran las recomendaciones generales de la ADA sobre la terapia farmacológica del paciente con DM2 según el grado de evidencia:

- La elección del tratamiento se individualizará según los efectos sobre el sistema cardiovascular, las comorbilidades renales del paciente, su eficacia, el riesgo

individual de hipoglucemia, el impacto en el peso, el coste del medicamento y acceso del paciente a determinados fármacos, así como el riesgo de efectos secundarios y las preferencias expresadas por el paciente. **E**

- El tratamiento de primera línea depende de las comorbilidades del paciente e incluye generalmente metformina y modificación integral de su estilo de vida. **A**
- Otros medicamentos (ISGLT-2 y a-GLP1) con o sin metformina según las necesidades para el control glucémico son apropiados para la terapia inicial en pacientes que padezcan enfermedad cardiovascular aterosclerótica o alto riesgo de padecerla, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica. **A**
- La metformina se mantendrá una vez iniciada la terapia con insulina (siempre que se tolere adecuadamente y no esté contraindicada). **A**
- En algunos pacientes puede considerarse la terapia combinada de inicio para prolongar el tiempo hasta la aparición del fracaso del tratamiento. **A**
- Se valorará la introducción temprana de insulina si hay evidencia de catabolismo con pérdida de peso, síntomas de hiperglucemia (glucemia ≥ 300 mg/dl) o si la HbA1c $> 10\%$. **E**
- En individuos con enfermedad arteriosclerótica establecida o indicadores de alto riesgo cardiovascular, enfermedad renal establecida o insuficiencia cardíaca se recomienda como parte del tratamiento hipoglucemiante y de reducción integral del riesgo cardiovascular la terapia con un ISGLT2- y/o a-GLP1 independiente de la hemoglobina glicosilada. **A**
- Siempre que sea posible, se optará por el tratamiento con un a-GLP-1 en lugar de insulina. **A**
- En los pacientes tratados con insulina, se recomienda la combinación con un a-GLP-1 para conseguir mejor eficacia y prolongar la duración del efecto del tratamiento. **A**
- La intensificación en el tratamiento en pacientes que no cumplen los objetivos no debe demorarse. **A**
- Tanto la medicación como el resto de las estrategias de tratamiento se re-evaluarán cada 3-6 meses, incorporando los factores específicos que pueden mejorar la elección de un tipo de terapia. **E**
- En pacientes en tratamiento con insulina, se vigilará la sobreexposición evitando la prescripción de dosis superiores a 0,5 U/kg de peso y día, la aparición de hipoglucemias y se identificará a pacientes con mucha variabilidad glucémica y diferencias importantes entre glucemias al acostarse-ayunas o pre-postprandial. En todos estos casos la individualización del tratamiento no puede demorarse. **E**

Cabe añadir cómo determinados medicamentos actúan sobre los mecanismos fisiopatológicos involucrados. Conocer estos efectos puede resultar útil cuando nos enfrentamos a situaciones clínicas en las que no tenemos evidencia sobre

cuál es el fármaco más indicado y es también esencial en el tratamiento personalizado de la DM2:

- Disfunción de célula beta pancreática: tiazolidinonas (TZD), agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (a-GLP-1), inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (IDPP-IV) y secretagogos de insulina (sulfonilureas y glinidas).
- Aumento de la producción hepática de glucosa: metformina, TZD, a-GLP-1 e IDPP-IV.
- Disfunción del sistema incretínico: IDPP-IV y a-GLP-1.
- Aumento de la lipólisis en el adipocito: TZD.
- Disminución en la captación de glucosa muscular: TZD.
- Aumento de la reabsorción de glucosa a nivel renal: Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa (SGLT2).
- Aumento en la producción de glucagón por la célula alfa pancreática: a-GLP-1.
- Disfunción hipotalámica: a-GLP-1.

Antidiabéticos y sarcopenia: como se ha destacado en el capítulo en el que se analiza la hiperglucemia en el paciente anciano, la sarcopenia es un problema prevalente tanto por el aumento de la esperanza de vida, y porque los pacientes con diabetes cada vez viven más años y tienen otras patologías que aumentan el riesgo de padecerla. Por otro lado, aunque no siempre es evaluada, la sarcopenia es frecuente y acompaña a muchas de las complicaciones del paciente diabético no anciano. Además, los datos de ensayos clínicos en estas poblaciones ancianas no son numerosos y en ocasiones se extrapolan datos de resultados llevados a cabo en poblaciones de otras franjas de edad. Dado que la sarcopenia es un hecho en muchos de los sujetos, es importante conocer que los mecanismos de acción de los antidiabéticos pueden tener consecuencias a este nivel. En este sentido tanto la insulina, como los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV, las glitazonas y algunos a-GLP-1 han demostrado mejorar la función muscular. Los SGLT2 y la metformina tienen efectos contrapuestos a este nivel y por lo tanto su recomendación en población con mayor riesgo de sarcopenia es más dudosa. Finalmente, el uso de sulfonilureas ha demostrado efectos deletéreos a nivel muscular.

El papel de la insulina en la DM2 es indiscutible, en las descompensaciones agudas tanto cetósica como hiperosmolar, así como en situaciones críticas de hiperglucemia sobre todo durante los ingresos hospitalarios o descompensaciones inducidas por medicamentos como la terapia esteroidea descritas en otros capítulos de este libro.

La farmacocinética y farmacodinamia de las distintas insulinas disponibles a día de hoy en el mercado, así como los resultados de seguridad a largo plazo y las distintas pautas de insulinización en el DM2 podrían ser objeto de muchas disquisiciones que exceden el contenido de este capítulo. No puede sin

embargo abordarse el tratamiento farmacológico de la DM2 sin describirlas. En la **¡ TABLA 3 ¡** se exponen los distintos tipos de insulina disponibles en el mercado en el momento de la edición de este libro. Cabe señalar que hoy en día se están llevando a cabo estudios en fase II en pacientes con DM2 con insulinas de larga duración, que se prescribirán de forma semanal.

TABLA 3 → **Características de las Insulinas para el tratamiento de la diabetes mellitus**

	INICIO DE ACCIÓN	PICO MÁXIMO	DURACIÓN
INSULINAS PREMEZCLADAS			
HUMANAS RÁPIDA +NPH: • Mixtard 30® • Humulina 30/70®	30 min	Dos picos	12 horas
ANÁLOGOS: • Aspart + NPH: NovoMix 30®, NovoMix 50®, NovoMix 70® • Lispro + NPL: Humalog Mix 25®, Humalog Mix 50®	10-15 min	Dos picos	12 horas
INSULINAS PRANDIALES			
RÁPIDA HUMANA: • Actrapid® • Humulina Regular®	30 minutos	2-4 horas	5-8 horas
ULTRARRÁPIDAS, ANÁLOGOS: • Humalog® (lispro) • Novorapid® (aspart) • Apidra® (glulisina) • Fiasp® (faster aspart)	5-15 minutos	1-2 horas	2-6 horas
INSULINAS BASALES			
INTERMEDIAS HUMANAS: • Insulatard® (NPH) • Humulina NPH	2 horas	4-8 horas	12 horas
PROLONGADAS, ANÁLOGOS: • Insulina Glargina • Lantus® • Abasaglar® • Semglee®	1-2 horas	Sin pico	20-24 horas
• Insulina glargina U300: Toujeo®	1-2 horas	Sin pico	24-30 horas
• Insulina detemir: Levemir®	1-2 horas	Sin pico	12-20 horas
• Insulina degludec: Tresiba® U-100 y U-200	2-4 horas	Sin pico	Hasta 42 hora

Prevención de la diabetes mellitus tipo 2

Dado que muchos de los factores de riesgo de la DM2 están bien identificados, se han planteado varios ensayos clínicos con diferentes estrategias, tanto farmacológicas como de cambios de estilo de vida para analizar su impacto en la prevención de diabetes en pacientes con alto riesgo de la enfermedad. Respecto a la terapia farmacológica, han sido las tiazolidinedionas las que mayor eficacia han demostrado, aunque los efectos conocidos a nivel del peso, del metabolismo óseo y del aumento del riesgo cardiovascular de algunas moléculas de este grupo farmacológico, han restado valor a su beneficio en retardar la aparición de DM2. La metformina y el estilo de vida se han estudiado en varios ensayos clínicos: en el DPP (*Diabetes Prevention Program*), en el DPPO prolongación del anterior hasta los 15 años de intervención (*Diabetes Prevention Program Outcomes Study*, DPPOS) y en el IDPP-1 (*Indian Diabetes Prevention Program*). La metformina demostró menor eficacia que los cambios en estilo de vida en el DPP con un seguimiento a 10 años, salvo en determinados grupos de pacientes en los que el efecto fue similar (con IMC >35 kg/m² y edad entre 25-44 años). En el IDPP-1 la metformina y la intervención en estilo de vida tuvo los mismos efectos a los 30 meses en la reducción del riesgo de DM. Cuando las intervenciones se mantienen durante 15 años, en el DPPOS, la metformina ofreció mejores resultados en los pacientes con mayor elevación de glucemia en ayunas (>100 mg/dl vs. 95-110 mg/dl), mayor Hb1c (6,0-6,4% vs. $<6,0\%$) y mujeres con antecedentes de diabetes gestacional. Al ser un fármaco bastante inocuo, su uso se considera recomendable en pacientes con prediabetes, especialmente si: edad 25-59 años, IMC ≥ 35 kg/m², existen antecedentes de diabetes gestacional, glucemia basal en ayunas ≥ 110 mg/dl y HbA1c $\geq 6,0\%$. Se recomienda prestar atención especial al posible desarrollo de deficiencia de vitamina B₁₂ inducida por la metformina a los sujetos con anemia o neuropatía periférica.

El DPP y su prolongación el DPPOS son los estudios que mejor han demostrado la potencia de las medidas higiénico-dietéticas en la prevención de la DM2. Se ha observado una disminución del riesgo de progresión a la diabetes en un 30 a 60%. Otros ensayos clínicos de este tipo son el *Da Qing Diabetes Prevention Study*, con una duración de 20 años y el DPS con 7 años de seguimiento (*Finish Diabetes Prevention Study*).

Se debe por lo tanto ofrecer un programa en este sentido a todos los individuos con sobrepeso y obesidad y alto riesgo de padecerla. El objetivo será una pérdida mantenida de peso de al menos el 7% respecto al inicial y realizar actividad física de intensidad moderada al menos 150 minutos por semana. No existe un patrón dietético único que haya demostrado su superioridad en este sentido, por lo que la composición de macronutrientes se basará en las preferencias individuales y los objetivos metabólicos individualizados.

En el apartado sobre los factores de riesgo se explica cómo determinadas actuaciones dietéticas y modificaciones concretas del estilo de vida pueden modular la aparición de DM2 y está asociadas a una disminución de riesgo.

En todas las personas con prediabetes o riesgo elevado de DM2, se debe valorar de forma individualizada el tratamiento si están presentes otros factores de riesgo vascular como la hipertensión arterial y o la dislipemia.

Soporte nutricional en el paciente con DM2

En los diferentes capítulos del libro se han expuesto las indicaciones y recomendaciones de las Sociedades Científicas, acerca del tratamiento con suplementos orales y nutrición enteral para pacientes con DM 2 e hiperglucemia en el contexto de determinadas situaciones clínicas. Existen fórmulas con modificaciones en el contenido de macronutrientes, alta proporción de ácidos grasos monoinsaturados y fibra, con hidratos de carbono de bajo índice glucémico. Contienen almidones no hidrolizados, oligosacáridos, como las maltodextrinas, polioles y disacáridos, como la isomaltulosa. Estas fórmulas han demostrado en una revisión sistemática y metaanálisis englobando 23 estudios con 784 pacientes tanto en suplementación oral como nutrición enteral, que su uso a largo plazo se asocia a una mejoría en el control de la hiperglucemia, con menores requerimientos de insulina comparados con fórmulas estándar. En pacientes que precisen nutrición enteral a largo plazo, esto puede tener implicaciones en la reducción de complicaciones y de eventos cardiovasculares.

En la **¡ TABLA 4 ¡** se reflejan las distintas fórmulas específicas para DM e hiperglucemia disponibles en el mercado.

TABLA 4 → Fórmulas específicas en nutrición enteral para diabetes mellitus e hiperglucemia

CONTENIDOS POR 100 ML	DIBEN® DRINK	GLUCERNA ADVANCE	RESOURCE DIABET PLUS
Densidad calórica (kcal/ml)	1.5	1.6	1,6
Distribución % AET (P/HC/G/F)	20/35/42/3	20,6/30,4/46,1/2,3	23/39/35/3
FUENTE PROTEICA	Mezcla proteica 100% láctea	Caseína, soja, lisina y arginina libre, CaHMB	Caseína, lactoproteínas
Cantidad proteica (g)	7,5	8,32	9
FUENTE LIPÍDICA	Cánola, girasol, MCT, pescado	Cánola y girasol	Cánola y girasol
Cantidad lipídica (g)	7	8,28	6,3
Ácidos grasos saturados (g)	0.5	0.7	1
MCT (g)	1,2	0	0
Ácidos grasos monoinsaturados (g)	3.8	5.5	3.6
Ratio w6/w3	2,3	-	-
EPA+DHA (mg)	54	0	0
FUENTE HIDRATOS DE CARBONO (HCO)	Dextrinomaltosa, almidón, fructosa	Maltodextrina modificada, sucromaltosa y glicerol	Almidón-isomaltulosa
Cantidad de HCO (g)	13,1	12,75	15,7
FUENTE DE FIBRA	Dextrina tapioca	FOS y fibra insoluble	GGPH, goma arábica, FOS, e inulina
Cantidad de fibra (g)	2	1,9	2,5
% Sol/Insol	96/4	87.7/12.2	100% soluble
% Ferm/No ferment	86/14	-	100% fermentable
Na (mg)	65	140	105
Cr (mcg)	10	8.4	7
Mg (mg)	15	26	22
Osmolaridad (mOsm/l)	350-390	704	300
Envase (ml)	200	220	200

-: No disponible.

NUTAVANT PLUS DIABÉTICA	BI1 VIA DIACARE HPHC	FONCTIV DIABEST HPHC	DIASIP	NMCLA DIABET
1,2	1,5	1.5	1,04	1,1
22/40/35/3	20/35/42/3	23/31/42/3	19/44/32/5	19/46/31/4
Leche	Lactosuero, caseinato y proteína vegetal	Leche	Soja y láctea	Caseína, lactosuero
6,6	7,5	9	4,9	
Cánola, grasa láctea, lecitina de soja y emulgentes	Oliva, cánola y pescado	Cánola y pescado	Cánola, girasol, pescado	Oliva, girasol
4,6	7	7.2	3,8	3,8
1	1.2	0.65	0,44	0,4
0,69	0	0	0	0
2.34	4.4	4.38	2,2	3
2,27	-	-	3,9	0
0	75	33.5 (DHA)	32	0
Maltodextrina e isomaltulosa	Dextrina, maltodextrina, e isomaltulosa	Maltodextrina e isomaltulosa	Isomaltulosa, almidón	Maltodextrina
12	13	12	11,5	13
Dextrina de maíz, carragenato y goma xantana	FOS, almidón resistente y fibra de avena.	Dextrina y FOS	Galacto-oligosacáridos, dextrina resistente, celulosa	Fibersol-2
1,8	2.3	2.6	2,5	2,4
100% soluble	70/30	100% Soluble	84/ 16	100 % - fibersol2
nc	-	-	nc	100% fermentable
111	110	58	50	95
18	7,5	10	12	80
20	27	32	22	23
315	320	284	365-415	340
200	200	200	200	200

Continúa →

4. DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES

TABLA 4 (Continuación) →

CONTENIDOS POR 100 ML	DIABA HP	DIBEN® 1,5 KCAL HP	GLUCERNA 1.5	NOVA-SOURCE DIABET PLUS
Densidad calórica (kcal/ml)	1,4	1,5	1,5	1,5
Distribución % AET (P/HC/G/F)	23/33/40/4	20/35/42/3	20.06/34.81/45.13	20/39/39/2
FUENTE PROTEICA	Caseinato, proteína de suero, proteína vegetal	Mezcla proteica 100% láctea	caseína y soja	leche
Cantidad proteica (g)	5,7	7,5	7,5	7.6
FUENTE LIPÍDICA		Cánola, girasol, soja MCT y aceite pescado	Cánola	Aceite vegetal y pescado
Cantidad lipídica (g)	4,4	7	7,5	7,5
Ácidos grasos saturados (g)	1,1	0.6	0.58	1.2
MCT (g)		1,2	0	0
Ácidos grasos monoinsaturados (g)	2,2	3.68	4.9	3.5
Ratio w6/w3	6	2,4	2,8	4
EPA+DHA (mg)	67,6	230	0	143
FUENTE HIDRATOS DE CARBONO (HCO)	Almidon de tapioca, isomaltulosa y lactosa	Dextrinomal-tosa, dextrina de tapioca, isomaltulosa y fructosa	Glicerina, Isomaltulosa, maltodextrinas modificadas y Sucromaltosa	Almidón de tapioca modificado e isomaltulosa
Cantidad de HCO (g)	8,4	13,1	12,75	12
FUENTE DE FIBRA	FOS, celulosa	Dextrina de tapioca, celulosa e inulina	FOS, fibra de soja y de avena,	GGPH, FOS, Goma arábica e inulina
Cantidad de fibra (g)	1,8	2,3	1,5	2,2
% Sol/Insol	80/20	78/22	84,7/15,3	100% soluble
% Ferm/No ferment	100% fermentable	75/25	-	100% fermentable
Na (mg)	88	55	140	85
Cr (mcg)	7,5	20	9	11
Mg (mg)	20	30	31	21
Osmolaridad (mOsm/l)	345	450	671	370
Envase (ml)	200	500	500	500

-: No disponible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahlqvist E, Storm P, Martinelli M, Dorkhan M, Carlsson, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361-9.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Supplement_1):S39-S45.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Supplement_1):S125-S143.
- Carlström M, Larsson SC. Coffee consumption and reduced risk of developing type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Nutrition Reviews.* 2018;76(6):395-417.
- Cheng YJ, Kanaya AM, Araneta MRG, et al. Prevalence of Diabetes by Race and Ethnicity in the United States, 2011-2016. *JAMA.* 2019;322(24):2389-98.
- Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, et al. Physical Fitness Among Swedish Military Conscripts and Long-Term Risk for Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2016;164:577-84.
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009 58(4):773-95.
- Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2165-71.
- Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ. Enteral Nutritional Support and Use of Diabetes-Specific Formulas for Patients With Diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2267-79.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MA, Corella D, Aros F, et al; for the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;378:e34.
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, Mitri J, Pereira RF, Rawlings K, Robinson S, Saslow L, Uelmen S, Urbanski PB, Yancy WS. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care.* 2019;42(5):731-54.
- Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al, for the SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385:503-15.
- Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(17):6275.
- Gijsbers L, Ding LE, Malik SV, Goede J, Geleijnse JM, Soedamah-Muthu SS. Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2016;103 (4):1111-24.
- Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Association of an Intensive Lifestyle Intervention With Remission of Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2012;308(23):2489-96.
- Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen J, Plagemann A. Birth Weight and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Am J of Epidemiol.* 2007;165(8):849-57.

4. DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES

- InterAct Consortium, Romaguera D, Guevara M, Norat T, Langenberg C, Forouhi NG, Sharp S, Slimani N, Schulze MB, Buijsse B, Buckland G, Molina-Montes E, Sánchez MJ, Moreno-Iribas MC, Bendinelli B, Grioni S, van der Schouw YT, Arriola L, Beulens JW, Boeing H, Clavel-Chapelon F, Cottet V, Crowe FL, de Lauzon-Guillan B, Franks PW, Gonzalez C, Hallmans G, Kaaks R, Key TJ, Khaw K, Nilsson P, Overvad K, Palla L, Palli D, Panico S, Quirós JR, Rolandsson O, Romieu I, Sacerdote C, Spijkerman AM, Teucher B, Tjonneland A, Tormo MJ, Tumino R, van der AD, Feskens EJ, Riboli E, Wareham NJ. Mediterranean diet and type 2 diabetes risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study: the InterAct project. *Diabetes Care*. 2011;34(9):1913-8.
- Lee CG, Heckman-Stoddard B, Dabelea D, Gadde KM, Ehrmann D, Ford L, Prorok P, Boyko EJ, Pi-Sunyer X, Wallia A, Knowler WC, Crandall JP, Temprosa M. Diabetes Prevention Program Research Group. Effect of Metformin and Lifestyle Interventions on Mortality in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2021;44(12):2775-82.
- Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, Benito S, Tortosa A, Bes-Rastrollo M. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336(7657):1348-51.
- Menke A, Rust KF, Fradkin J, et al. Associations Between Trends in Race/Ethnicity, Aging, and Body Mass Index With Diabetes Prevalence in the United States: A Series of Cross-sectional Studies. *Ann Intern Med*. 2014;161:328-35.
- Polonsky K, Burant Ch. Diabetes mellitus tipo 2. *Williams Tratado de Endocrinología*. 13ª Ed (2017). Melmed, S. Capítulo 13: 1386-1450.
- Ramachandran A. The Indian Diabetes Prevention Programme Shows That Lifestyle Modification and Metformin Prevent Type 2 Diabetes in Asian Indian Subjects with Impaired Glucose Tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49(2):289-97.
- Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:3567-602.
- Robertson RP. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Nathan DM and Mulder JE (Eds.) E por TW Post, publicado por UpToDate en Waltham, M. 2021.
- Robertson RP. Type 2 diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. Nathan DM and Mulder JE (Eds.) E por TW Post, publicado por UpToDate en Waltham, M. 2022.
- Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, Ortega E, Ocón P, Montanya E, Menéndez E, Lago-Sampedro A, González-Frutos T, Gomis R, Goday A, García-Serrano S, García-Escobar E, Galán-García JL, Castell C, Badía-Guillén R, Aguilera-Venegas G, Gírbés J, Gaztambide S, Franch-Nadal J, Delgado E, Chaves FJ, Castaño L, Calle-Pascual A. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10(1):2765.
- Samocha-Bonet D, Debs S, Greenfield R. Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: A Pathophysiological-Based Approach. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2018;29 (6):370-9.
- Schrader S, Perilyev A, Ahlqvist E, Groop L, Vaag A, Martinell M, García-Calzón S, Ling C. Novel Subgroups of Type 2 Diabetes Display Different Epigenetic Patterns That Associate With Future Diabetic Complications. *Diabetes Care*. 2022;45(7):1621-30.

- Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, et al. Sugar-Sweetened Beverages, Weight Gain, and Incidence of Type 2 Diabetes in Young and Middle-Aged Women. *JAMA*. 2004;292(8):927-34.
- Solis-Herrera C, Triplitt C, Cersosimo E, De Fronzo R, et al. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. [Updated 2021 Sep 27]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Girbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1): 88-93.
- Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, et al. Effects of Long-Term Selenium Supplementation on the Incidence of Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2007;147:217-23.
- Valero MA, León M. Nutrición en la Diabetes Mellitus. *Tratado de Nutrición de Angel Gil 3ª Edición*. Panamericana. Capítulo 31:533-551.
- Van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, et al. Dietary Patterns and Risk for Type 2 Diabetes Mellitus in U.S. Men. *Ann Intern Med*. 2002;136:201-9.
- Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, Miller DR, Zhou J, Tcheandjieu C, Huffman JE, Assimes TL, Lorenz K, Zhu X, Hilliard AT, Judy RL, Huang J, Lee KM, Klarin D, Pyarajan S, Danesh J, Melander O, Rasheed A, Mallick NH, Hameed S, Qureshi IH, Afzal MN, Malik U, Jalal A, Abbas S, Sheng X, Gao L, Kaestner KH, Susztak K, Sun YV, DuVall SL, Cho K, Lee JS, Gaziano JM, Phillips LS, Meigs JB, Reaven PD, Wilson PW, Edwards TL, Rader DJ, Damrauer SM, O'Donnell CJ, Tsao PS; HPAP Consortium; Regeneron Genetics Center; VA Million Veteran Program, Chang KM, Voight BF, Saleheen D. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet*. 2020;52(7):680-91.
- Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *JAMA*. 2008;300(24):2886-97.
- Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Bönhof GJ, Karuseva Y, Antoniou S, et al. Risk of diabetes associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5 year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):684-94.
- Zhang J, Ni Y, Qian L, Fang Q, Zheng T, Zhang M, Gao Q, Zhang Y, Ni J, Hou X, Bao Y, Kovatcheva-Datchary P, Xu A, Li H, Panagiotou G, Jia W. Decreased Abundance of Akkermansia muciniphila Leads to the Impairment of Insulin Secretion and Glucose Homeostasis in Lean Type 2 Diabetes. *Adv Sci*. 2021;8:2100536.



Síndrome metabólico

Irene González Navarro

Ana Piñar Gutiérrez

Sandra Amuedo Domínguez

Pedro Pablo García Luna

RESUMEN

El síndrome metabólico es un conjunto de anomalías metabólicas que incluyen obesidad central, insulinoresistencia, hipertensión arterial y dislipemia aterogénica. Se asocia a un incremento de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. Su importancia ha ido creciendo debido a que su prevalencia va unida a la de obesidad y diabetes, ambas pandemias actuales. Aunque su prevalencia se desconoce, se estima que un cuarto de la población mundial podría padecerla. A nivel fisiopatológico, el síndrome metabólico es un estado de inflamación crónica de bajo grado inducido por hiperplasia e hipertrofia del tejido adiposo, lo que causa insulinoresistencia y, en consecuencia alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, dislipemia aterogénica, presión sanguínea elevada, estados protrombóticos y disfunción endotelial. Aunque no existe un consenso claro sobre sus criterios diagnósticos, en 2009 diversas sociedades científicas crearon el concepto *Harmonized Metabolic Syndrome* y establecieron 5 criterios diagnósticos, de los cuales había que cumplir con 3 para el diagnóstico, no siendo



ninguno de ellos de obligado cumplimiento. Sus manifestaciones clínicas incluyen alteraciones micro y macrovasculares que derivan en un aumento del riesgo de diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular y muerte por cualquier causa. Además, se ha asociado a daño renal, demencia, enfermedad de hígado graso no alcohólica, infertilidad, apnea del sueño y cáncer, entre otras. La base de su prevención y tratamiento es un estilo de vida saludable con ejercicio físico y dieta, entre las que han demostrado evidencia la dieta mediterránea, la dieta DASH y las dietas basadas en plantas.

Palabras clave | Insulinorresistencia, Obesidad abdominal, Tejido adiposo visceral, Riesgo cardiovascular, Hipertensión arterial, Diabetes *mellitus*, Dieta mediterránea.



ÍNDICE

- INTRODUCCIÓN
- EPIDEMIOLOGÍA
- FISIOPATOLOGÍA
- DIAGNÓSTICO
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- MANEJO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico, también llamado “síndrome X”, “síndrome de Reaven” o “síndrome de resistencia a la insulina”, comprende un conjunto de factores de riesgo interconectados que ocurren juntos más frecuentemente que de forma casual, y que afecta directamente a la morbimortalidad cardiovascular. Supone una patología compleja y en continua controversia, con un alto gasto sanitario, constituyendo una verdadera pandemia. Su aumento de prevalencia se relaciona directamente con la de la obesidad y la diabetes *mellitus* tipo 2 a nivel mundial.

Aunque el interés por este síndrome se ha focalizado en las últimas 2 o 3 décadas, otros síndromes análogos se han descrito en la literatura científica desde hace un siglo. En 1988, Reaven propuso por primera vez que la insulinoresistencia no solo era un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2, sino también una causa prevalente de mortalidad cardiovascular. Esta insulinoresistencia era el centro de una serie de anormalidades que incluían hiperinsulinemia, alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol HDL y presión arterial elevada. Posteriormente, y gracias a las técnicas de imagen, se relacionó el exceso de grasa visceral con la resistencia a la insulina. Sin embargo, como medir la resistencia de la insulina no era clínicamente factible a nivel poblacional, un grupo de expertos se planteó si existían herramientas de uso clínico común que pudieran identificar fácilmente a estos sujetos. Y en 1998, el término “síndrome metabólico” fue propuesto formalmente por un grupo consultor sobre diabetes para la Organización Mundial de la Salud (OMS). Desde entonces, varios organismos y sociedades científicas han propuesto sus criterios para definirlo, teniendo todos en común los componentes de obesidad, alteración del metabolismo hidrocarbonado, hipertensión arterial y dislipemia aterogénica. Más recientemente se han añadido otras anormalidades como los estados proinflamatorios y protrombóticos crónicos, la esteatosis hepática no alcohólica y la apnea del sueño, lo que hace más compleja su definición. También se ha relacionado con enfermedades que afectan a la función cerebral y ciertos tipos de cáncer. Además últimamente ha cobrado interés el papel de la microbiota intestinal en su etiopatogenia. Toda esta investigación ha producido un cambio de paradigma en los últimos años, en el que los clásicos “asesinos silenciosos” han pasado de ser la hipertensión arterial y la dislipemia, al exceso de grasa visceral/hepática (y la resistencia a la insulina consecuente) y el sedentarismo. Todo esto suscita mayor interés en el término de síndrome metabólico, ya que permite identificar a un gran número de individuos de alto riesgo que puede beneficiarse de estrategias clínicas y de salud pública en los cambios de estilo de vida. Modificaciones que incluyen la lucha contra la obesidad y el sedentarismo, probablemente las causas más prevalentes de muertes prematuras evitables en los países desarrollados.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome metabólico está infradiagnosticado e infratratado. Dada su estrecha relación, la prevalencia va en paralelo con la de la obesidad y la diabetes *mellitus* tipo 2. El conocimiento de su epidemiología se ha ralentizado por las diferentes definiciones que han ido surgiendo desde el inicio del concepto. Así, la prevalencia difiere dependiendo no solo de los criterios diagnósticos empleados, sino también del ámbito geográfico y sociodemográfico. Aunque no hay datos tan extensos como sobre diabetes *mellitus* y obesidad, se estima que la prevalencia del síndrome metabólico es tres veces más común que la diabetes. Esto supondría que un cuarto de la población mundial estaría afectada. Hay diferencias entre la prevalencia de los diferentes componentes del síndrome metabólico, siendo más frecuente la hipertensión en afroamericanos, la insulinoresistencia en hispanoamericanos y la dislipemia en blancos. Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico, incluyendo aspectos genéticos, ambientales, socioculturales e incluso farmacológicos (como algunos fármacos para el tratamiento del VIH y antipsicóticos).

En el *US National Health and Nutrition Examination Survey* (NAHNES), más de un tercio de los adultos cumplían criterios para síndrome metabólico. Y lo más alarmante, más de un 40% de los mayores de 40 años y un 50% de los mayores de 60 años lo padecían. A pesar de estar asintomáticos, el riesgo relativo de eventos cardiovasculares es de aproximadamente 2. En relación a Europa, si se usan los criterios de la *International Diabetes Federation*, se ha estimado la prevalencia en un 41% en hombres y un 38% en mujeres. En una revisión sistemática sobre datos de Oriente Medio, concluyeron que entre un 20,7%-37,2% de los hombres y 32,1-42,7% de las mujeres padecían síndrome metabólico. Si nos fijamos en China, los datos son más alarmantes, sugiriendo hasta un 58,1% de la población mayor de 60 años afectada. Sin embargo, aunque sea menos frecuente a edades más tempranas, puede ser más peligroso. Así, en un estudio reciente realizado en China, se comparó el riesgo de eventos cardiovasculares según la edad de aparición del síndrome metabólico. Concluyeron que la asociación era más intensa en los pacientes con diagnóstico a edad más precoz (riesgo relativo de 1,84 en menores de 45 años frente a 1,28 en mayores de 65).

La epidemia de obesidad y diabetes también afecta a niños y adolescentes. Los niños que padecen síndrome metabólico en la infancia tienen más riesgo de padecerlo de adultos y de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad cardiovascular. En una revisión sistemática de 85 estudios en niños, la prevalencia media de síndrome metabólico en población general fue de 3,3% (rango: 0-19,2%), en niños con sobrepeso fue del 11,9% (rango: 2,8-29,3%) y en obesidad fue del 29,2% (rango: 10-66%). En no obesos, el rango fue del 0-1%.

Con respecto a nuestro país, disponemos de datos de algunos grandes estudios epidemiológicos. Así, en el estudio DARIOS se analizó la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en personas de 35-74 años en 10 comunidades autónomas españolas y se determinó el grado de variabilidad geográfica en la distribución de los factores de riesgo cardiovascular. Sus autores concluyeron que los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes fueron: hipertensión arterial (el 47% en varones y el 39% en mujeres), dislipemia con colesterol total ≥ 250 mg/dl (el 43 en varones y el 40% en mujeres), obesidad (el 29% en ambos sexos), tabaquismo (el 33% en hombres y el 21% en mujeres) y diabetes *mellitus* (el 16% de hombres y el 11% en mujeres). Además, Canarias, Extremadura y Andalucía presentaban mayor número de factores de riesgo cardiovascular significativamente más prevalentes que el promedio de los 11 estudios componentes.

En 2014 se publicó el estudio ENRICA, trabajo transversal que examinó la distribución y manejo clínico del síndrome metabólico y síndrome metabólico premórbido (sin diabetes ni enfermedad cardiovascular) en mayores de edad entre 2008 y 2010. La prevalencia fue del 22,7% (rango: 21,7-23,7) y la del premórbido, el 16,9% (rango: 16,0-17,8). La frecuencia de ambos síndromes aumentó con la edad y fue mayor en varones que en mujeres hasta los 65 años; a partir de esa edad, fue mayor entre las mujeres. Las comunidades del sur de España y las insulares fueron las de mayor prevalencia de ambos síndromes, y en algún caso resultó el doble que la de la comunidad de menor prevalencia.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos etiopatogénicos del síndrome metabólico son complejos y muchos de ellos todavía no se han dilucidado. Además de cierto componente genético y sobre todo epigenético, los factores ambientales como el exceso de consumo de alimentos con densidad calórica alta y la falta de actividad física, son los mayores contribuyentes. El exceso de masa grasa visceral parece el elemento inicial para la mayoría de las vías implicadas en el síndrome metabólico. A partir de ahí, la insulinorresistencia, la activación neurohormonal y el estrés oxidativo constituirían los intermediarios de una serie de procesos y rutas metabólicas alteradas que llevan a un estado de inflamación crónica de bajo grado, y posteriormente al estado protrombótico y disfunción endotelial característicos del síndrome. Por otro lado, la microbiota intestinal está cobrando cada vez más importancia en los estados de salud y enfermedad, incluido el síndrome metabólico. Múltiples estudios han demostrado los cambios en la microbiota intestinal según la composición de la dieta. Algunas especies son protectoras frente a obesidad, resistencia a la insulina e hipercolesterolemia. Otros autores concluyen en sus estudios que los metabolitos resultantes de la fermentación de la fibra dietética pueden inducir la producción

endógena de GLP-1 y GLP-2, mejorando la integridad de la barrera intestinal. Por último la obesidad parental, la nutrición intrauterina y los patrones alimentarios posnatales, también parecen ser componentes importantes en su desarrollo.

Resistencia a la insulina

La insulina es secretada por las células beta de los islotes pancreáticos de Langerhans, actuando a través de receptores localizados principalmente en el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Además de promover el almacenamiento de glucosa, la insulina inhibe la gluconeogénesis y la glucogenólisis de forma directa a nivel hepático. También inhibe la lipólisis. Este último mecanismo falla en el síndrome metabólico, donde la insulinorresistencia produce incremento de la lipólisis en el tejido adiposo, liberando un exceso de ácidos grasos libres. Estos ácidos grasos inhiben la activación de la proteinkinasa muscular, impidiendo la captación de glucosa por el músculo. Además incrementan la activación de la proteinkinasa hepática, promoviendo la gluconeogénesis y la lipogénesis. Se produce como consecuencia un aumento de la síntesis de triglicéridos y la producción de apolipoproteína B que contiene LDL. El metabolismo alterado de los ácidos grasos a nivel hepático produce de forma indirecta un incremento en las partículas de LDL colesterol pequeñas y densas y una reducción en el colesterol HDL.

También contribuye a la patogenia de la hipertensión arterial. La insulina tiene efectos presores a través de una estimulación del sistema nervioso simpático y la facilitación de la absorción renal de sodio. La hiperglucemia y la hiperinsulinemia son capaces de activar el sistema renina angiotensina (SRAA) mediante angiotensinógeno, angiotensina II (ATII) y AT1, contribuyendo al desarrollo de la hipertensión en individuos con resistencia a la insulina. Además, tanto la resistencia a la insulina como la hiperinsulinemia estimulan el sistema nervioso simpático y, en consecuencia, los riñones aumentan la reabsorción de sodio, el corazón aumenta el gasto cardíaco y las arterias responden con vasoconstricción e hipertensión.

Activación neurohormonal

El tejido adiposo participa en el sistema endocrino e inmune. Dos adipocinas son las principales liberadas por los adipocitos: la leptina y la adiponectina. La leptina controla la homeostasis energética, promoviendo la reducción de la ingesta por medio de la señal de saciedad en el cerebro. Participa en un sinnúmero de procesos, entre los que cabe destacar por su importancia la respuesta inflamatoria, en tanto que dicha hormona posee capacidad para estimular e iniciar la proliferación de las células T CD4+, así como de ciertas citocinas. La adiponectina es antiinflamatoria y antiaterogénica, y está reducida con el incremento de la masa de tejido

adiposo. También la angiotensina II se produce en el tejido adiposo, generando especies reactivas al oxígeno (radicales libres), que a su vez influyen en multitud de efectos protrombóticos.

Mediadores inflamatorios y estrés oxidativo

La obesidad provoca una expansión progresiva de los adipocitos, y posteriormente puede reducirse la fuente de sangre a los adipocitos con una hipoxia consecuente, que se ha propuesto como una etiología incitadora de la necrosis y la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo que conduce a una sobreproducción de metabolitos biológicamente activos conocidas como adipocitoquinas, como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa, el inhibidor del activador del plasminógeno y la proteína C reactiva. El mecanismo por el que se produce la disregulación en los adipocitos no está claramente entendido, pero se postula el efecto de la obesidad sobre el estrés oxidativo, con aumento de la expresión de la NADPH oxidasa.

DIAGNÓSTICO

Como se ha explicado anteriormente, el síndrome metabólico no es realmente una enfermedad, sino una constelación de factores de riesgo cardiovasculares. Es por ello que a lo largo de los años, los criterios diagnósticos del síndrome metabólico han cambiado según la organización que los definiera, no llegando a un verdadero consenso sobre los mismos tampoco en la actualidad.

En 2009, representantes de la *International Diabetes Federation* (IDF), *American Heart Association* (AHA), *National Institutes of Health* (NIH), *International Atherosclerosis Society* (IAS), *World Heart Federation* (WHF) y la *International Association for the Study of Obesity* acordaron unos nuevos criterios, a lo cuales denominaron "*the harmonized metabolic syndrome*". Estos nuevos criterios tenían 5 componentes **¡ TABLA 1 ¡**, de los cuales ninguno era de obligado cumplimiento para el diagnóstico. El síndrome metabólico podía ser diagnosticado si se cumplía con 3 de ellos. La circunferencia de la cintura es el único criterio cuyo punto de corte varía en función de la población a la que se aplica. Por otro lado, sólo los puntos de corte de tensión arterial y glucosa plasmática son similares para ambos sexos, mientras que el resto dependen de ello.

Otras definiciones ampliamente utilizadas son las de la OMS de 1999, en la que la presencia de resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa era un requisito obligatorio, la de la *National Cholesterol Education Program* ATP III de 2005, en la que ningún requisito era obligatorio, y la de la IDF de 2006, en la que un perímetro de cintura >94 cm en hombres y >80 cm en mujeres es un criterio de obligatorio cumplimiento para el diagnóstico de síndrome metabólico.

TABLA 1 → Criterios diagnósticos de síndrome metabólico (“the harmonized metabolic syndrome”)

Variable	Puntos de corte
Circunferencia de cintura aumentada	Según puntos de corte específicos de cada población o país
Hipertrigliceridemia Criterio alternativo: uso de fármacos para hipertrigliceridemia	≥150 mg/dl (7,1 mmol/l)
HDL colesterol disminuido Criterio alternativo: uso de fármacos para niveles de HDL-C disminuidos	Hombres: <40 mg/dl (1,0 mmol/l) Females: <50 mg/dl (1,3 mmol/l)
Hipertensión arterial Criterio alternativo: uso de fármacos para hipertensión arterial en pacientes con historia de hipertensión	Sistólica ≥130 y/o Diastólica ≥85 mmHg
Elevación de glucemia en ayunas Criterio alternativo: uso de fármacos para hiperglucemia	≥100 mg/dl (≥5,6 mmol/l)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones cardiovasculares

En primer lugar, el síndrome metabólico se asocia a obesidad, enfermedad pandémica que supone un muy alto riesgo cardiovascular y para otras enfermedades como la apnea del sueño, la artrosis, la enfermedad de hígado graso no alcohólica o el cáncer.

La asociación de los distintos componentes del síndrome metabólico produce cambios importantes en el sistema neurohormonal que afectan al sistema cardiovascular. Entre ellas destacan la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la alteración de los niveles de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias y la activación del sistema nervioso simpático. Esto último puede contribuir a alteraciones en la frecuencia cardíaca, la retención renal de sodio, el volumen circulatorio, la precarga cardíaca, la fracción de eyección cardíaca y/o la tensión arterial. En resumen, desencadena alteraciones cardíacas y vasculares así como anomalías en el balance metabólico (exceso de lipólisis e insulinoresistencia sobre todo).

A nivel del corazón todo esto determina en muchos pacientes que se termine produciendo una hipertrofia ventricular izquierda concéntrica y una leve disfunción sistólica y/o diastólica, con una fracción de eyección que puede ser normal

o elevada. En pacientes con síndrome metabólico también se han demostrado alteraciones en otras medidas como la velocidad sistólica y la tensión muscular del miocardio (tanto longitudinal como circunferencial).

A nivel microvascular, el síndrome metabólico se asocia a alteraciones en la regulación de la resistencia arteriolar, alterándose el balance entre el flujo coronario y el metabolismo miocárdico en respuesta al ejercicio y a la isquemia cardiaca, con alteraciones en la presión de perfusión coronaria. Todo esto se ha asociado con una disminución en la función contráctil sistólica y diastólica, tanto en humanos como en modelos animales. Por ello, las alteraciones microvasculares que se producen contribuyen a la reducción en la capacidad cardiaca del corazón y a un estado de hipertrofia ventricular concéntrica.

Por todo lo anteriormente descrito, los varones de mediana edad con síndrome metabólico tienen un mayor riesgo de muerte por enfermedad coronaria, muerte cardiovascular y mortalidad total en comparación con aquellos sin síndrome metabólico. Se ha demostrado además, que el síndrome metabólico es un mejor predictor de enfermedad cardiovascular y mortalidad total que la suma del riesgo de sus componentes individuales, con una asociación similar en poblaciones de diferentes regiones y grupos étnicos. Sí que se han apreciado diferencias entre sexos, siendo las mujeres más sensibles al síndrome metabólico y presentando un mayor riesgo de complicaciones que los varones.

También se ha demostrado que existe alteración en la circulación renal, cerebral y del músculo esquelético, lo que condiciona hipoxia en estos tejidos. A nivel renal, el síndrome metabólico se ha asociado a daño glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial y a una exacerbación del daño producido en enfermedades arteriales periféricas e ictus. A nivel cerebrovascular, el paciente con síndrome metabólico presenta un riesgo aumentado de ictus isquémico y accidentes isquémicos transitorios.

En cuanto a la diabetes tipo 2, el riesgo relativo estimado es de 3-6, superior al de la enfermedad cardiovascular. Dado que la elevación de glucemia en ayunas es un criterio diagnóstico y los pacientes con diabetes tipo 2 presentan con frecuencia al menos otros dos componentes del síndrome metabólico, la prevalencia del mismo en este grupo de pacientes es muy elevada.

Otras manifestaciones clínicas

Además de las manifestaciones relacionadas con los propios criterios diagnósticos del síndrome metabólico y con el riesgo cardiovascular, existen muchas otras manifestaciones clínicas asociadas a este síndrome a las que se suele dejar en un segundo plano a pesar de su relevancia clínica y económico-social.

A nivel cognitivo, probablemente de manera secundaria al daño microvascular que se produce, los pacientes con síndrome metabólico presentan un riesgo aumentado de progresión de deterioro cognitivo leve a demencia franca, independientemente de si presentan o no diabetes tipo 2 de manera concomitante.

Otra enfermedad cuyo riesgo está aumentado en presencia de síndrome metabólico es la enfermedad de hígado graso no alcohólica, que en los últimos años ha ganado relevancia dada su alta prevalencia, su elevada relación con enfermedades metabólicas y su riesgo de alteración hepática progresiva, pudiendo alcanzar el estadio de cirrosis hepática e incluso carcinoma hepatocelular. La indicación de trasplante hepático por esta enfermedad también se encuentra en aumento en la actualidad, especialmente en países occidentales.

En mujeres, más sensibles al síndrome metabólico para todas sus manifestaciones clínicas, se suma además una elevada asociación con síndrome de ovario poliquístico, disfunción sexual e infertilidad. En el caso de mujeres que consiguen quedarse embarazadas, existe un riesgo aumentado de hipertensión y diabetes gestacional, situaciones que ponen en riesgo tanto a la mujer como a su descendencia a corto y largo plazo.

Por último, cabe destacar que el síndrome metabólico se ha asociado con enfermedades de la vesícula, apnea del sueño y con el cáncer.

MANEJO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Prevención

Dada la prevalencia y complicaciones del síndrome metabólico, la prevención del mismo es esencial. Para ello, además de medidas individuales, se deberían tener en cuenta medidas de Salud Pública que promuevan un estilo de vida más activo y saludable.

En cuanto a medidas individuales, las más relevantes son la dieta, el ejercicio físico y el abandono del hábito tabáquico. La dieta a adaptar será desarrollada en el próximo subapartado del capítulo. En cuanto al ejercicio físico, éste ayuda a mantener el balance energético del organismo, pero su beneficio para prevenir y tratar el síndrome metabólico va más allá del aumento de gasto calórico, ya que su realización de manera continuada produce cambios estructurales en los músculos que conllevan también cambios en la secreción de hormonas musculares, derivando en una reducción de la resistencia a la insulina.

En estudios de intervención con dieta y ejercicio se ha demostrado que en aquellos pacientes con glucemia basal alterada que realizaban ambos tenían un retraso en el desarrollo de diabetes tipo 2 de 3,96 años (estadísticamente superior que en el grupo control), menos eventos cardiovasculares y una menor

incidencia de complicaciones microvasculares, cardiovasculares y muerte por cualquier causa. Además, su esperanza de vida aumentaba en 1,44 años.

Por otro lado, existen metaanálisis que sugieren que una pobre calidad y cantidad del sueño es un factor de riesgo para el síndrome metabólico. También la disrupción del ritmo circadiano puede ser un factor etiológico relevante, por lo que algunos autores proponen que se renombre como "síndrome circadiano". Por todo ello la higiene del sueño, un adecuado descanso y la preservación de los ritmos circadianos podría contribuir a la prevención de este síndrome.

La prevención se puede realizar incluso antes del nacimiento del paciente. El bajo peso al nacimiento y las alteraciones del crecimiento fetal se han asociado a un aumento del riesgo de hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 en la edad adulta. Por ello, un sistema de salud que promueva la prevención de estas alteraciones, comenzando ya en el periodo preconcepcional, podría prevenir y tener beneficios a largo plazo en el propio sistema, dado que contribuiría a la disminución del síndrome metabólico en el futuro.

Por su parte, el papel de la microbiota es un campo de investigación que está en auge, puesto que alteraciones de la misma contribuyen al desarrollo enfermedades y en concreto al del síndrome metabólico. En concreto, los pacientes con hipertensión arterial presentan menos diversidad de bacterias en el tracto gastrointestinal, con una mayor presencia de bacterias menos sanas. Por ello, el mantenimiento de una buena microbiota, con medidas como la toma de lactancia materna tras el nacimiento, podría contribuir a prevenir y tratar el síndrome metabólico.

Tratamiento

El tratamiento del síndrome metabólico se basa en unos hábitos de vida saludables similares a los referidos en cuanto a la prevención del mismo, y además en el tratamiento farmacológico de cada uno de los componentes del propio síndrome.

Con respecto a la dieta, son diversos los estudios que han intentado encontrar cuál sería la más adecuada para este tipo de pacientes. Las dietas con mayor evidencia a este respecto en la actualidad son:

- **Dieta mediterránea.** El estudio más relevante sobre esta dieta es el estudio PREDIMED, en el que se demostró un papel beneficioso en cuanto a prevención y tratamiento de la diabetes y el síndrome metabólico. En este estudio, cuanto mayor fue la adherencia a este tipo de dieta, menor fue la incidencia de síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, mortalidad, cáncer y enfermedades degenerativas de manera significativa. Además, se observó que una onza de aceite de oliva virgen extra al día como suplemento reducía la incidencia de síndrome metabólico e hipertensión arterial. Otros componentes de esta dieta con beneficios demostrados en subanálisis del estudio PREDIMED son la capsaicina, la luteolina, la cúrcuma, la canela y el romero.

- **Dieta DASH.** Se trata de un patrón dietético que promueve un mayor consumo de vegetales, frutas, granos completos, lácteos semi o desnatados, legumbres y frutos secos; así como la reducción del consumo de carnes rojas y procesadas y bebidas azucaradas. En un meta-análisis de estudios de cohortes, una mayor adherencia a esta dieta se asoció a una reducción significativa del riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad por enfermedad cardiovascular y cáncer y la incidencia de diabetes tipo 2. Además, estos pacientes presentaron valores de tensión arterial sistólica y diastólica más bajos y menores tasas de obesidad abdominal.
- **Dietas basadas en plantas (DBP).** se caracterizan por una reducción o restricción del consumo de alimentos derivados de animales y la promoción de la ingesta de comida de origen vegetal como fruta, verdura, frutos secos, legumbres y granos. Éstas se han asociado con beneficios a nivel cardiometabólico, y más concretamente con un menor riesgo de síndrome metabólico y todos sus componentes. También han demostrado una reducción del riesgo de obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y muerte por cualquier causa. Distintos estudios han demostrado reducciones con este tipo de dieta tanto de la presión arterial sistólica como diastólica, de los niveles de colesterol LDL, del peso corporal y de la circunferencia de cintura.

Otras dietas cuyo papel en la prevención y tratamiento del síndrome metabólico está siendo investigado pero sin evidencia clara actual son las dietas bajas en carbohidratos, las dietas bajas en grasa y las dietas con alto contenido proteico.

Otros componentes polifenólicos que han demostrado influir en el síndrome metabólico son la isoflavona de la soja, los productos cítricos, la hesperidina y la quercetina, que mejoran el perfil lipídico; y el cacao, que mejora la hipertensión arterial y la glucemia. El té verde por otro lado ayuda a la reducción del índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura. Otro alimento que parece que puede tener algún efecto en el síndrome metabólico es el kéfir, lácteo fermentado que es considerado como un excelente probiótico y que podría mejorar la calidad de nuestra microbiota.

Por último, entre los tratamientos de cada uno de los componentes del síndrome metabólico, destacan los fármacos análogos de GLP-1, aprobados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad. Estos fármacos han demostrado, además de una mejoría del control glucémico y una reducción del IMC, la reducción de arteriosclerosis y por tanto la prevención de las complicaciones derivadas de ella. También son relevantes los inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2), con beneficios a nivel renal y cardiaco. Por último, la cirugía bariátrica mejora todos los componentes del síndrome metabólico y puede revertirlo en aquellos casos en los que esté indicada su realización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2020;12(10):2983.
- Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019;129(10):4050-7.
- Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11:71-80.
- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiología*. 2011;64(4):295-304.
- Guallar-Castillón P, Francisco Pérez R, López García E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo. Magnitud y Manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: Estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(5):367-73.
- Lemieux I and Després JP. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020;12:3501.
- McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018;36:14-20.
- Nilsson PM, Tuomilehto J, Rydén L. The metabolic syndrome - What is it and how should it be managed? *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2_suppl):33-46.
- Pervanidoye P, Kaltsas G and Chrousos G. Metabolic Syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*. 2011;9:48.
- Rask Larsen J, Dima L, Correll CU, Manu P. The pharmacological management of metabolic syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(4):397-410.
- Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215-25.
- Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.
- Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2014;43: 1-23.
- Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res*. 2017;183:57-70.



Metabolismo de la hipoglucemia

Francisco Pita Gutiérrez

RESUMEN

La hipoglucemia es una complicación aguda frecuente de la diabetes *mellitus* relacionada con el tratamiento con insulina, que empeora la calidad de vida y aumenta la morbimortalidad y costes. La documentación, valoración y prevención son fundamentales para minimizar su frecuencia y consecuencias. Por el contrario, la hipoglucemia en un paciente sin diabetes, o con diabetes *mellitus* pero sin tratamiento insulínico ni secretagogos es muy poco frecuente y precisa un abordaje diagnóstico distinto, siendo los fármacos la causa más frecuente. Dado que existen unos factores de riesgo evidentes, es importante priorizar la prevención, tanto por parte de los profesionales sanitarios como por parte del paciente y convivientes.

Palabras clave | Hipoglucemia, Diabetes, Tratamiento, Insulina, Yatrogénica

ÍNDICE

- **CONSIDERACIONES GENERALES**
- **DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA**
- **FISIOPATOLOGÍA**
- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**
- **DIAGNÓSTICO**
- **TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN**

CONSIDERACIONES GENERALES

La glucosa que emplea el organismo como fuente de energía se obtiene por tres vías: la absorción a través del aparato digestivo, la liberación del almacén endógeno como glucógeno (glucogenólisis) y la síntesis de glucosa a partir de otras moléculas como los aminoácidos, el glicerol y el piruvato (gluconeogénesis). Esta disponibilidad de glucosa es muy importante en el organismo en general, y en particular para el cerebro, por ser su fuente de energía esencial. Si alguna de estas vías de obtención de glucosa presenta alguna alteración significativa y el resto de las vías no son capaces de compensar las necesidades de glucosa del organismo en ese momento, se producirá una hipoglucemia.

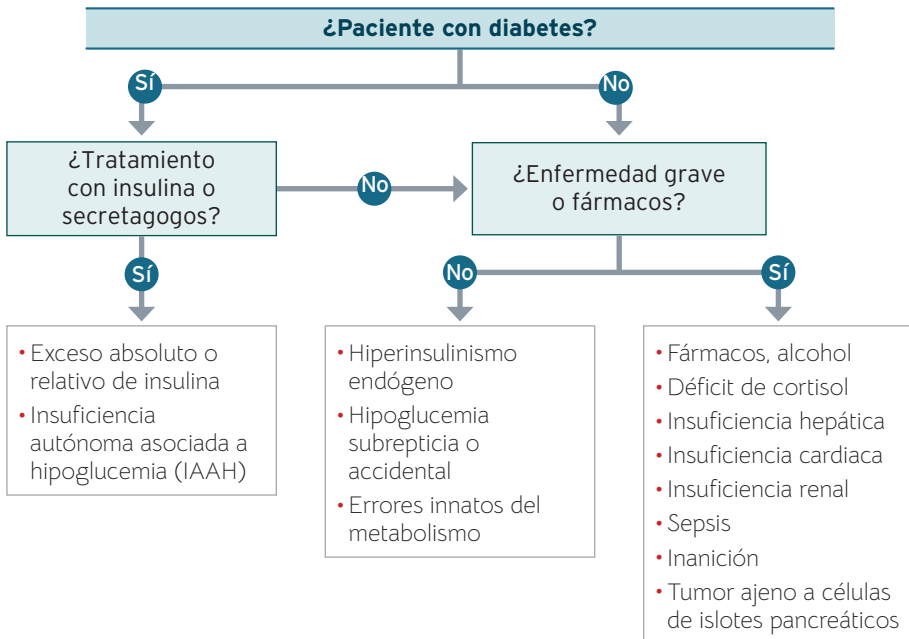
En el caso de los pacientes con diabetes puede haber un factor a tener en cuenta en la aparición de la hipoglucemia: el tratamiento farmacológico. Por esto, distintos autores y sociedades recomiendan diferenciar en el estudio y abordaje de la hipoglucemia dependiendo de si se produce en personas sin diabetes o con diabetes; si bien descartando el empleo de fármacos que aumenten la insulinemia, una persona con diabetes debería ser evaluada como una persona sin diabetes para evitar confusiones diagnósticas y tratamientos incorrectos. Los fármacos secretagogos (sulfonilureas y glinidas) y la insulina favorecen una hiperinsulinemia de origen farmacológico, por lo que la hipoglucemia en un paciente diabético con este tipo de tratamiento se considera una hipoglucemia yatrogénica. Los resultados de distintos estudios como el DCCT en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) y el UKPDS en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) evidenciaron que un tratamiento intensivo con insulina reducía las complicaciones microvasculares, y en estudios posteriores se sugiere que con un control estricto y precoz se podrían reducir las complicaciones macrovasculares. Estos hallazgos animan a intentar conseguir en los pacientes unos valores de glucemia tan dentro del margen de la normalidad que múltiples situaciones o circunstancias, en ocasiones imprevistas, favorecen la hipoglucemia. Este aumento de la incidencia de hipoglucemia puede considerarse como el factor limitante más importante en el tratamiento y control de la diabetes, ya que la hipoglucemia yatrogénica conlleva aumento de gastos, morbilidad y en algún caso mortalidad.

Los casos en los que la insulina y los secretagogos no parecen ser los causantes de la hipoglucemia precisan un abordaje diagnóstico que excede las pretensiones de este capítulo. La hipoglucemia es muy frecuente en las personas con diabetes, pero es poco frecuente si las tres vías de obtención de glucosa están intactas. Es por esto por lo que se recomienda realizar el abordaje diagnóstico sólo en aquellas personas en las que presenten una clínica sugestiva de hipoglucemia, un valor bajo en sangre y una desaparición de la clínica al normalizar los

4. DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES

valores en sangre (tríada de Whipple). Si no se cumple la tríada de Whipple, probablemente todo el abordaje lleve a una serie de pruebas, gastos y situaciones innecesarias sin obtener beneficio. Aun así, una determinación de glucosa baja en sangre técnicamente fiable hace necesario tenerlo en cuenta y valorar distintas posibilidades como la demora en el procesamiento de la muestra, variaciones de género y edad... y confirmar la existencia de la tríada de Whipple. A modo de síntesis, el enfoque es distinto si el paciente está enfermo, recibiendo determinados fármacos o con ingesta de alcohol, porque será la causa más probable de la hipoglucemia. Si esto no es así, y el paciente no tiene ninguna enfermedad aparente, deberá descartarse hiperinsulinismo endógeno (el insulinoma es el patología típica, pero no la única), aunque en estos pacientes también se recomienda determinar niveles de secretagogos e insulina por el porcentaje no despreciable de hipoglucemia subrepticia o accidental. Por último, existen una serie de errores innatos del metabolismo que cursan con hipoglucemia, y aunque se suelen manifestar en la infancia pueden ser diagnosticados en la edad adulta siendo el primer dato clínico la hipoglucemia. Una simplificación del abordaje inicial se representa en la **FIGURA 1**.

FIGURA 1 → Evaluación inicial de la hipoglucemia



DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Definición

La hipoglucemia en la diabetes se define como “todo episodio con concentración anormalmente baja de la glucosa plasmática que expone al individuo a un daño potencial”, de manera que además del concepto de hipoglucemia clínica sobre la tríada de Whipple quedan incluidos también los episodios correspondientes a hipoglucemia asintomática, de tanta relevancia en el paciente diabético. El umbral sintomático es variable y no es posible definir una concentración plasmática determinada para la hipoglucemia, pero se recomienda advertir a los pacientes tratados con insulina y secretagogos de la posibilidad de padecer una hipoglucemia cuando el valor de la autodeterminación de la glucemia capilar o en el sistema de monitorización continua de glucosa sea ≤ 70 mg/dl.

Dada esta discordancia posible entre clínica y glucosa plasmática, se ha elaborado una clasificación clínica de la hipoglucemia en la diabetes. Según esta clasificación, esquematizada en la **FIGURA 2**, se establecen las siguientes definiciones:

- **Hipoglucemia grave.** Episodio que hace necesaria la intervención de una tercera persona para administrar activamente hidratos de carbono, glucagón u otras medidas terapéuticas. En muchas ocasiones no se llega a determinar la glucosa plasmática durante el episodio, pero una recuperación neurológica que se pueda atribuir a la restauración de la glucosa plasmática a un nivel de normalidad se considera como evidencia suficiente como para considerar que el episodio se ha producido por una baja concentración de glucosa en el plasma.
- **Hipoglucemia sintomática documentada.** Episodio durante el cual los síntomas típicos de hipoglucemia se acompañan de una determinación de glucosa plasmática ≤ 70 mg/dl.

FIGURA 2 → Clasificación clínica de la hipoglucemia en diabetes

			CLÍNICA	
			SÍ	NO
GLUCOSA PLASMÁTICA	Documentada	>70 mg/dl	Seudohipoglucemia	
		≤ 70 mg/dl	Sintomática documentada	Asintomática
	No documentada		Sintomática probable	Hipoglucemia grave

- **Hipoglucemia asintomática.** Episodio sin síntomas típicos de hipoglucemia, pero con una determinación de glucosa plasmática ≤ 70 mg/dl.
- **Hipoglucemia sintomática probable.** Episodio durante el cual se presentan los síntomas típicos de hipoglucemia sin una determinación simultánea de glucosa plasmática, aunque probablemente hayan sido causados por una concentración de glucosa plasmática ≤ 70 mg/dl.
- **Seudohipoglucemia o hipoglucemia relativa.** Episodio durante el cual el paciente con diabetes refiere síntomas típicos de hipoglucemia y los interpreta como indicativos de ésta, pero con una determinación plasmática de glucosa >70 mg/dl.

Epidemiología

La prevalencia e incidencia de hipoglucemia en los pacientes con diabetes están condicionadas por su detección y verificación, ya que muchos episodios asintomáticos no llegan a detectarse, y algunos sintomáticos pueden no ser atribuidos a hipoglucemia, además de no notificarlos o recordarlos en la valoración del seguimiento.

Se estima que un paciente con DM1 sufre incontables episodios de hipoglucemia asintomática, con una frecuencia de 2 episodios a la semana, y un episodio anual de hipoglucemia grave. En cambio, la incidencia global de hipoglucemia en pacientes con DM2 es menor que en DM1 (no todos los pacientes reciben insulina o secretagogos), aunque por la evolución de la enfermedad e insulinoopenia, los pacientes con DM2 avanzada en tratamiento con insulina tienen una incidencia similar de hipoglucemia con respecto a los pacientes con DM1. Como la prevalencia de la DM2 es muy superior a la de la DM1, se estima que la mayoría de los episodios de hipoglucemia yatrogénica los sufren pacientes con DM2.

Si bien los costes directos son difíciles de valorar de un modo exacto, el coste de un episodio de hipoglucemia grave que requiera atención hospitalaria se valora en más de 1.300€. Por otra parte, la hipoglucemia yatrogénica en un paciente con diabetes produce morbilidad física y psicosocial, además de poder mermar los mecanismos de defensa frente a una hipoglucemia futura. No parece que la hipoglucemia yatrogénica recurrente provoque déficits cognitivos a largo plazo en adultos jóvenes, aunque no se puede descartar esta posibilidad en niños y personas mayores. Raramente es causa de muerte súbita por arritmias, pero parece que la muerte por hipoglucemia se relaciona más con prolongación del intervalo QT y disfunción autonómica que con muerte cerebral. Se ha descrito que, hasta en un 10% de las muertes en pacientes con DM1, la causa es la hipoglucemia.

FISIOPATOLOGÍA

Homeostasis de la glucosa plasmática

Las tres vías de obtención de glucosa en el organismo (absorción intestinal, glucogenólisis y gluconeogénesis) aseguran la disponibilidad de glucosa como combustible esencial del cerebro, que supone más del 50% del consumo total corporal de la glucosa. El glucógeno almacenado en el hígado sirve de depósito principal para el organismo al disponer de la enzima glucosa-6-fosfatasa y realizar glucogenólisis; aunque es variable la cantidad de glucógeno hepático, la media sería unos 70 g de depósito (entre 25 y 130 g), por lo que sólo se dispondría de un depósito de glucosa para algo menos de 8 horas. El glucógeno muscular, en cambio, sirve de depósito para el propio músculo, y al metabolizar la glucosa en alanina o lactato genera sustrato para la gluconeogénesis mayoritariamente en el hígado y en una pequeña cantidad en los riñones. Por tanto, en ayunas es el hígado el principal origen de la glucosa. Si el ayuno se prolongase entre 24 y 48 horas, la gluconeogénesis sería la fuente exclusiva de producción de glucosa, mediante degradación de la proteína muscular para obtener aminoácidos. También se activaría la lipólisis y la producción de cuerpos cetónicos, siempre y cuando los niveles plasmáticos de insulina endógena o exógena sean bajos.

El equilibrio sistémico de la glucosa está regulado por la insulina (hipoglucemiante), el glucagón y la adrenalina (hiperglucemiantes), que controlan la concentración plasmática de glucosa en un rango determinado pese a las variaciones, tanto por aporte tras las ingestas como por consumo. Tanto la insulina como el glucagón y la adrenalina actúan a nivel hepático en la glucogenólisis y gluconeogénesis; sin embargo, el glucagón no tiene acción en los riñones donde sólo se produce gluconeogénesis.

Se considera el rango fisiológico entre 70 mg/dl y 110 mg/dl, si bien la media sería de 90 mg/dl, y recordando que un valor de glucosa plasmática en ayunas superior a 100 mg/dl es compatible con un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono (glucemia basal alterada) según los criterios de la ADA (*American Diabetes Association*). Si la velocidad de aporte de glucosa a sangre por cualquiera de las 3 vías de obtención no es capaz de compensar la velocidad de consumo de la glucosa, disminuyen los niveles de glucosa plasmática, y si los mecanismos fisiológicos de compensación no son eficaces, se produce la hipoglucemia.

El primer mecanismo fisiológico de compensación es la disminución de la secreción de insulina; se produce a partir de un umbral de glucemia dentro del rango de normalidad detectado por parte de la célula beta pancreática. Esta reducción en la secreción de la insulina se traduce en un aumento de la gluconeogénesis y disminución del empleo de glucosa en otros órganos y tejidos. El segundo

mecanismo fisiológico de compensación es el aumento de la secreción del glucagón por parte de la célula alfa pancreática. Se produce cuando la glucosa plasmática es inferior al nivel normal fisiológico; la señal proviene sobre todo de la disminución de los niveles de insulina. El tercer mecanismo corresponde a la secreción de adrenalina al descender la glucosa más allá del límite inferior de la normalidad; se estimula la producción hepática y renal de glucosa, se limita el empleo de glucosa por otros tejidos, se activa el empleo de precursores para la gluconeogénesis y se inhibe la secreción de insulina, si bien la magnitud de esta respuesta a la adrenalina se ve amortiguada por un ligero aumento de insulina para control de la hiperglucemia.

Fisiopatología en el paciente con diabetes

Los mecanismos de control y compensación previamente descritos son también los que forman parte en la homeostasis de la glucosa plasmática en el paciente con diabetes, sin bien existe una serie de peculiaridades en la hipoglucemia iatrogénica:

- Distintas circunstancias van a producir un exceso absoluto o relativo de insulina, como son el exceso de dosis, la disminución de aclaramiento de insulina, el incremento de la utilización de glucosa... En la **¡TABLA 1!** se recogen los principales mecanismos que producen el exceso absoluto o relativo de insulina.
- En los casos de hiperinsulinemia terapéutica no es posible disminuir la secreción endógena de insulina, por lo que el primer mecanismo fisiológico de compensación se pierde en muchos pacientes.
- Al no producirse el descenso de la secreción de insulina, no llega la señal a la célula alfa y no se segrega más glucagón.
- El tercer mecanismo de compensación, que es la secreción de adrenalina, también es inferior a los pacientes sin diabetes, por lo que hay una contrarregulación defectuosa y un reconocimiento anómalo de la hipoglucemia que puede presentarse como un enmascaramiento parcial de la clínica o incluso una ausencia de ella. Esta situación, conocida como insuficiencia autónoma asociada

TABLA 1 → Mecanismos que producen exceso de insulina

Exceso absoluto	Dosis de insulina o secretagogo excesiva
	Administración mal cronometrada de insulina o secretagogo
	Disminución de aclaramiento de insulina (por ej., daño renal)
Exceso relativo	Reducción de aporte exógeno de glucosa
	Aumento de utilización de glucosa (por ej., ejercicio físico)
	Disminución de la glucosa endógena (por ej., consumo de alcohol)
	Aumento de la sensibilidad a la insulina (por ej., pérdida peso, postparto...)

a la hipoglucemia (IAAH), es una alteración funcional distinta a la que se ve en la neuropatía autónoma diabética clásica, si bien se encuentra una respuesta simpático-suprarrenal atenuada más marcada en la neuropatía autónoma. No se conocen exactamente los desencadenantes, pero parecen ser consecuencia de antecedentes recientes de hipoglucemia, ejercicio físico o sueño.

Estas peculiaridades se encuentran en la DM1 y en la DM2 evolucionada, ya que en la DM2 inicial aún se conserva masa celular beta pancreática y secreción endógena de insulina que permite mantener las primeras líneas de defensa. Los excesos absolutos o relativos de insulina representan el mecanismo principal de hipoglucemia en la DM2 inicial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica de la hipoglucemia es inespecífica y se presenta con los síntomas neurógenos o autónomos con la activación del sistema simpático adrenal. Es por esto por lo que, si la respuesta está atenuada o falla, la hipoglucemia puede ser asintomática. Estos síntomas aparecen habitualmente cuando la glucosa plasmática desciende por debajo de los 70 mg/dl, y se pueden diferenciar entre los síntomas adrenérgicos como palpitaciones, temblor y ansiedad, y los síntomas colinérgicos como la sudoración, hambre y parestesias. Cuando la glucosa plasmática desciende habitualmente por debajo de 50-54 mg/dl aparecen los síntomas neuroglucopénicos como efecto directo de la falta de glucosa en el cerebro, entre los que se encuentran la debilidad, confusión, dificultad para pensar, cansancio, irritabilidad, alteraciones en el comportamiento, somnolencia, desvanecimiento, mareo, dificultad para hablar, visión borrosa y cuando la concentración es más baja aún, aparecen las convulsiones y el coma. Se han descrito arritmias y muerte súbita como consecuencia de una hipoglucemia yatrogénica.

Los síntomas son bastante inespecíficos y subjetivos, pero idiosincrásicos y con una posible variación a lo largo del tiempo. Por esto es importante que un paciente pueda reconocer el episodio y tener una respuesta conductual compensatoria adecuada como la ingesta de hidratos de carbono. Es por esto por lo que se recomienda una determinación de glucosa plasmática para poder realizar bien la clasificación clínica de la hipoglucemia y evitar la modificación de tratamientos o planteamientos sin la adecuada confirmación de la hipoglucemia yatrogénica.

DIAGNÓSTICO

No es posible establecer un valor diagnóstico con el que podamos asegurar que el paciente presenta una hipoglucemia. El umbral diagnóstico es dinámico, y en un paciente que haya sufrido hipoglucemias recurrentes recientes podemos ver

cómo se desplaza a niveles más bajos, y también puede desplazarse a niveles mayores en diabéticos mal controlados.

En presencia de diabetes en tratamiento con insulina o fármacos secretagogos, bastaría la presencia de clínica por la alta frecuencia de episodios, si bien es deseable la confirmación de una concentración de glucosa plasmática baja para evitar cambios de tratamiento o acciones correctoras que puedan perjudicar el control glucémico.

Recientemente se ha elaborado una clasificación de la hipoglucemia en tres niveles dependiendo de la repercusión clínica:

- A. Hipoglucemia nivel 1.** Se corresponde con una concentración medible de glucosa plasmática <70 mg/dl pero ≥ 54 mg/dl. Este umbral de 70 mg/dl está reconocido como el nivel a partir del cual se ponen en marcha los mecanismos fisiológicos de compensación neuroendocrinos en personas sin diabetes.
- B. Hipoglucemia nivel 2.** Se corresponde con una concentración medible de glucosa plasmática <54 mg/dl, que se considera como el umbral a partir del cual empiezan a aparecer los primeros síntomas neuroglucopénicos, requiriendo medidas inmediatas. En el caso de que un paciente con diabetes presente valores de glucosa plasmática en este nivel sin síntomas adrenérgicos ni neuroglucopénicos, probablemente presente un reconocimiento anómalo de la hipoglucemia y precise revisar y reevaluar el esquema terapéutico.
- C. Hipoglucemia nivel 3.** Se corresponde con la hipoglucemia grave, es decir, se corresponde con un episodio en el que la alteración física o mental hace necesaria la intervención de una tercera persona para administrar activamente hidratos de carbono, glucagón u otras medidas terapéuticas. También precisa revisar y reevaluar el esquema terapéutico.

En ausencia de diabetes, por la baja frecuencia de los procesos que cursan con hipoglucemia, si queremos confirmar el diagnóstico de hipoglucemia ante una sospecha clínica debe cumplirse la tríada de Whipple, consistente en:

1. Signos, síntomas o ambos compatibles con hipoglucemias.
2. Concentración baja de glucosa plasmática (no capilar), detectada mediante una determinación analítica fiable.
3. Desaparición de clínica cuando aumenta la concentración de glucosa plasmática.

Si se confirmase la hipoglucemia mediante la tríada de Whipple, habría que descartar que la ingesta de alcohol o algún fármaco (que son la causa más frecuente de hipoglucemia) como la pentamidina, la quinina o la indometacina sean los causantes de la hipoglucemia. En caso de que tampoco presente una enfermedad

grave como la sepsis, ni insuficiencia cardiaca ni renal ni hepática, y no haya ningún tumor ajeno a las células de los islotes pancreáticos (suelen ser tumores grandes, de origen mesenquimatoso) ni déficit de cortisol, se recomienda valorar la posibilidad de hiperinsulinismo endógeno, para lo que se precisa una determinación analítica con glucosa plasmática baja, insulina, péptido C, proinsulina, beta-hidroxibutirato, anticuerpos frente a la insulina y detección de fármacos hipoglucemiantes orales circulantes, además de una prueba de la respuesta de glucosa plasmática a la administración parenteral de 1 mg de glucagón. En caso de que la glucosa no sea <55 mg/dl en la muestra, se puede realizar un test de ayuno prolongado supervisado; la mayoría de los pacientes con insulinoma cumplen los criterios en menos de 48 horas. Otra de las causas que pueden simular hiperinsulinismo endógeno, pero que se diagnostican o con la determinación analítica basal o durante el test de ayuno, es la hipoglucemia subrepticia o accidental. Por último, aunque la frecuencia es muy baja, quedarían los errores innatos del metabolismo de diagnóstico en la edad adulta. El abordaje diagnóstico de la hipoglucemia en pacientes no diabéticos excede las pretensiones del presente capítulo, por lo que se remite al lector a la bibliografía en la que se pueden encontrar tanto en el Tratado de Endocrinología como en dos artículos de revisión más información para una aproximación diagnóstica más detallada. El abordaje general se representa en la **FIGURA 1**.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tratamiento

En los pacientes con diabetes, la mayoría de los episodios de hipoglucemia sintomática o asintomática detectada en los que mantenga un buen nivel de alerta pueden llegar a corregirse con la ingesta de 15-20 g de glucosa en forma de zumo, bebida azucarada o comprimidos de glucosa, con una reevaluación a los 15-20 minutos (regla del "15 x 15"). Dado que la hiperinsulinemia se mantendrá a lo largo del tiempo, es recomendable ingerir también un hidrato de carbono de absorción lenta como el pan, en forma de tentempié o comida.

Si no fuese posible la ingesta por vía oral, se precisa tratamiento parenteral. El glucagón se puede administrar por vía subcutánea, intramuscular o intranasal. Hay que tener en cuenta que el glucagón activa la glucogenólisis, por lo que no será eficaz en pacientes que no dispongan de dicha reserva, como en la intoxicación etílica. Además, también puede provocar la secreción de insulina en pacientes que aún preserven dicha secreción, por lo que se ha descrito como causa de hipoglucemia en pacientes no diabéticos. Si se dispone de glucosa para administración intravenosa, debe administrarse para la resolución del episodio y para contrarrestar la hiperinsulinemia hasta que el paciente pueda realizar una ingesta oral de hidratos de carbono.

La duración del episodio de hipoglucemia va a depender de la causa de la hiperinsulinemia, por lo que debe esclarecerse cuál es el fármaco implicado y su vida media para poder decidir el intervalo necesario de vigilancia.

Prevención de la hipoglucemia

La prevención de la hipoglucemia yatrogénica es uno de los pilares centrales del tratamiento de la diabetes. Para esto hay 3 estrategias que se deben emplear:

- 1. Detección de episodios.** Se debe realizar una búsqueda activa y preguntar al paciente directamente por número de episodios y nivel clínico. Es importante revisar en los registros los valores bajos, y contrastar si se trata de hipoglucemias sintomática o asintomáticas.
- 2. Detección de factores de riesgo.** Existen una serie de factores de riesgo ligados a las causas de exceso de insulina que el paciente debe conocer y entender para poder autogestionar su tratamiento. Además, los factores que influyen en la IAAH son especialmente importantes en los casos en los que el paciente sufra esta situación, por las consecuencias y morbilidad asociadas a la hipoglucemia. En la **¡ TABLA 2 ¡** se resumen los principales factores de riesgo para tener en cuenta.
- 3. Educación terapéutica.** Tiene un papel esencial para el paciente y convivientes, porque deben saber reconocer, tratar y prevenir los episodios. Aquí también entraría el conocimiento y dominio del tratamiento intensivo, para conocer los efectos que puede tener el ayuno, el consumo de alcohol, omitir una comida o variar la ración de hidratos de carbono, la realización de ejercicio físico...

TABLA 2 → Factores de riesgo de hipoglucemia

Tratamiento intensivo con insulina
Antecedentes de hipoglucemia de repetición
Reconocimiento anómalo de la hipoglucemia
Ejercicio físico intenso
Sueño profundo
Déficit absoluto de insulina endógena
Insuficiencia renal
Consumo de alcohol
Patrón de ingesta irregular
Diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución

Prevención de la hipoglucemia en el hospital

Muchos de los episodios de hipoglucemia en el hospital se podrían prevenir, y se debería reducir al máximo el número de episodios. Se recomienda revisar y modificar el esquema de tratamiento cuando se comprueba un valor de glucosa <70 mg/dl, ya que en muchas ocasiones es consecuencia del tratamiento de la diabetes.

Las causas de hipoglucemia en paciente hospitalizado que habría que tener en cuenta y se podrían prevenir son:

- Errores con el tratamiento con insulina.
- Mantenimiento de misma dosis de insulina con reducción de dosis de corticoides.
- Reducción de ingesta oral.
- Intolerancia oral repentina por vómitos.
- Descoordinación de la administración de insulina e ingesta de la comida.
- Disminución del ritmo de infusión del suero con glucosa.
- Interrupción inesperada de la alimentación oral, nutrición enteral o parenteral.
- Retraso u omisión de los controles de glucosa.
- Alteración de la capacidad del paciente para advertir de sus síntomas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee: Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(Suppl 1): S83-S96.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee: Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. *Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022*. *Diabetes Care*. 2022; 45(Suppl 1): S244-S253.
- Cryer PE. Hipoglucemia. En: Melmed S, et al, editores. *Williams Tratado de Endocrinología*, 13ª ed. Barcelona: Elsevier España, 2017; 1582-607.
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(3): 709-28.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 977-86.
- Douillard C, Mention K, Dobbelaere D, Wemeau JL, Saudubray JM, Vantyghem MC. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 26.
- Gimenez Álvarez M, Quirós López C. Hipoglucemia. En: *Tratado de Diabetes Mellitus*. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2017; 561-9.
- Kittah NE, Vella A. Management of endocrine disease: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177(1): R37-R47.
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodríguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia, and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013; 36(5): 1384-95.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352(9131): 837-53.
- Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12(4): 222-32.



Cetoacidosis diabética

Beatriz Lardies Sánchez

RESUMEN

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación metabólica aguda de la diabetes *mellitus* (DM), que se caracteriza por la coexistencia de hiperglucemia, hipercetonemia y acidosis metabólica. Se presenta generalmente en pacientes con DM tipo 1, siendo frecuente al debut de la enfermedad, pero también la pueden sufrir pacientes con DM tipo 2 ante la presencia de enfermedades intercurrentes. El factor precipitante más frecuente es la infección, seguida de la omisión de dosis de insulina. Para su desarrollo, es preciso la combinación de un déficit insulínico junto con la hipersecreción de hormonas contrarreguladoras, dando lugar a una hiperglucemia importante, con diuresis osmótica y pérdida de líquidos y electrolitos. La clínica fundamental se basa en la presencia de náuseas, vómitos y dolor abdominal, y en casos graves puede progresar a edema cerebral, coma e incluso fallecimiento.

Los objetivos básicos del tratamiento de la CAD son la normalización de la cetoneamia y la corrección tanto de la acidosis como de la deshidratación, de los déficits de electrolitos y de la hiperglucemia. Por ello se basa fundamentalmente en la hidratación con suero salino, en la administración de insulina rápida intravenosa, y en la corrección de las alteraciones electrolíticas.

Palabras clave

Cetoacidosis diabética, Hiperglucemia, Complicación aguda, Diabetes *mellitus*, Tratamiento.



ÍNDICE

- **DEFINICIÓN**
- **FACTORES ETIOLÓGICOS Y PRECIPITANTES**
- **FISIOPATOLOGÍA**
- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**
- **DIAGNÓSTICO**
- **TRATAMIENTO**

DEFINICIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación metabólica aguda de la diabetes *mellitus* (DM), y se define como una descompensación hiperglucémica grave caracterizada por la presencia de:

- Hiperglucemia, generalmente >200 mg/dl (>11 mmol/l), si bien puede ser muy variable (puede ser <200 mg/dl en situaciones como el ayuno prolongado, la ingesta de alcohol, o la última fase de la gestación).
- Acidosis metabólica: pH venoso $<7,3$ y/o bicarbonato venoso <15 mmol/l, con elevación del *anion gap* [*anion gap* = $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$; normal: 12 ± 2]. La gasometría venosa puede sustituir a la gasometría arterial para el diagnóstico de CAD. La diferencia de pH entre sangre arterial y venosa de pH es: $-0,02 - 0,15$ y la de bicarbonato $-1,88$, y en general no afecta al diagnóstico o manejo de la CAD.
- Cetonemia capilar >3 mmol/l o cetonuria significativa ($>2+$). El empleo de cetonemia capilar (mide β -hidroxibutirato) es preferible a la utilización de cetonuria (mide acetoacetato y acetona) tanto para el diagnóstico como para monitorizar el tratamiento de la CAD. Los niveles de β -hidroxibutirato en sangre capilar sugestivos de diagnóstico son los siguientes: $0 - 0,4$ mmol/l: no cetosis; $0,5 - 0,9$ mmol/l: sospecha de cetosis; $1 - 2,9$ mmol/l: cetosis establecida; ≥ 3 mmol/l: riesgo de cetoacidosis.

Se presenta generalmente en pacientes con DM tipo 1, siendo frecuente al debut de la enfermedad, pero también la pueden sufrir pacientes con DM tipo 2 ante la presencia de enfermedades intercurrentes. La mortalidad suele ser $<5\%$, y es debida fundamentalmente al edema cerebral en el caso de pacientes jóvenes, mientras que en adultos suele ser debida a complicaciones derivadas de la hipopotasemia grave, la dificultad respiratoria o la comorbilidad (como infecciones o complicaciones cardiovasculares, etc.).

FACTORES ETIOLÓGICOS Y PRECIPITANTES

Los dos factores desencadenantes más comunes en el desarrollo de la CAD son la infección y la terapia insuficiente de insulina.

Los factores precipitantes en orden de frecuencia son:

- Infecciones (19-56%).
- Baja adherencia al tratamiento, bien mediante omisión de la insulina o por error en la administración.
- Debut de la DM (10-20%), sobre todo la DM tipo 1.
- Otros desencadenantes son la enfermedad cardiovascular (incluyendo infarto de miocardio y accidente vascular), el empleo de fármacos (como los

corticoesteroides, β -miméticos, diuréticos, neurolépticos, inhibidores de SGLT2), la sepsis, traumatismos, la pancreatitis, o el consumo de tóxicos (alcohol, drogas).

FISIOPATOLOGÍA

Para el desarrollo de la CAD se precisa la combinación de un déficit absoluto o relativo de insulina, junto con una hipersecreción de hormonas contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas y cortisol), con el resultado de una menor utilización periférica de la glucosa, un aumento de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis hepática, que darán lugar a una hiperglucemia importante con diuresis osmótica. También se produce aumento de la lipólisis con liberación de ácidos grasos libres, que serán oxidados en el hígado a cuerpos cetónicos (β -hidroxibutirato, acetona y acetoacetato) y causarán hipercetonemia, acidosis metabólica e hiperventilación en un intento de perder CO_2 para compensarla. La CAD es una acidosis metabólica con anión gap elevado (se eleva por la cetogénesis, especialmente por el betahidroxibutirato).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica suele ser inespecífica, con síntomas como:

- Fatiga.
- Clínica cardinal (poliuria, polidipsia, polifagia con pérdida de peso).
- Dolor abdominal en el 30% de los casos, junto con náuseas y vómitos.

A la exploración física es frecuente la presencia de:

- Taquicardia con hipotensión arterial.
- Taquipnea (respiración de Kussmaul) y aliento con olor a acetona (afrutado).
- Deterioro del nivel de conciencia.
- Hipotermia.
- Signos de deshidratación, como sequedad de mucosas o pérdida de turgencia de la piel.

DIAGNÓSTICO

Además de realizar una adecuada anamnesis y una exploración física completa, debe realizarse una analítica general que incluya hemograma, glucemia, función renal, ionograma, osmolaridad plasmática, gasometría venosa, sedimento, urocultivo, electrocardiograma y radiografía de tórax. También se debe solicitar cualquier prueba que sea necesaria para identificar la causa desencadenante

de la descompensación. Si se sospecha hipoxia, también se debe solicitar una gasometría arterial.

El sodio plasmático puede estar elevado por la deshidratación, o bien puede haber niveles bajos por interferencia debida a hipertrigliceridemia o por la hiperglucemia. Por ello debe ajustarse la natremia para los niveles de glucosa: con glucemia menor de 400 mg/dl, cada elevación de 100 mg/dl de glucosa equivale a 1,6 de descenso de sodio; con glucemia mayor de 400 mg/dl cada elevación de 100 mg/dl de glucosa equivale a 2,4 de descenso de sodio.

El potasio suele normal o elevado, a pesar de que en la cetoacidosis existe pérdida total de potasio, debido al intercambio intracelular con hidrogeniones. Cada 0,1 que baja el pH, el potasio aumenta unos 0,6 mEq/l. Al fósforo le sucede lo mismo que al potasio.

La amilasa se eleva en el 90% de los pacientes con cetoacidosis, siendo de origen tanto salival como pancreático. Ello no indica la presencia de pancreatitis, y si se sospecha se debe solicitar la lipasa. Puede existir elevación de CPK, que no se relaciona con afectación miocárdica.

La presencia de leucocitosis con neutrofilia es frecuente y no indica la presencia de infección, y la existencia de febrícula puede ser debida a la deshidratación. En cualquier caso, si existe fiebre significativa debemos descartar la infección como factor desencadenante probable.

Diagnóstico diferencial

Dado que no todas las cetoacidosis son de causa diabética, debemos hacer un adecuado diagnóstico diferencial, incluyendo:

- Estado hiperglucémico hiperosmolar.
- Cetoacidosis alcohólica o de ayuno, en la que no existe hiperglucemia.
- Otras causas de acidosis metabólica con *anion gap* elevado: acidosis láctica, ingesta de salicilatos y metanol, etc.

TRATAMIENTO

Los pacientes requieren ser hospitalizados, muchos de ellos en la unidad de cuidados intensivos, para el tratamiento de la CAD, la resolución de la causa, la observación, y para realizar las modificaciones necesarias hacia una planificación adecuada del tratamiento.

El tratamiento general consiste en aportar líquidos, tratar la carencia insulínica mediante la infusión continua intravenosa de insulina, reponer las alteraciones electrolíticas, buscar las posibles causas desencadenantes de la descompensación metabólica y la observación estrecha del paciente.

TABLA 1 → Criterios de gravedad de la CAD

Diuresis <0,5 ml/kg/h
Saturación O ₂ <92%
pH <7, bicarbonato >16, β-OHB >6
Hipopotasemia (K <3,5 mmol/l)
Tensión arterial sistólica <90 mmHg
Glasgow <12
Taquicardia (frecuencia cardíaca >100 lpm) o bradicardia (<60 lpm)

Objetivos del tratamiento

Los objetivos del tratamiento son fundamentalmente:

- Corregir la acidosis (en sangre venosa pH >7,3 y bicarbonato >15 mmol/l).
- Normalización de la cetonemia (<0,6 mmol/l).
- Corregir los déficits electrolíticos (principalmente del potasio), la deshidratación y la hiperglucemia.

Medidas generales

El paciente con CAD debe ingresar en una zona del hospital de pacientes agudos, y de críticos si presenta criterios de gravedad **! TABLA 1 !**, donde precisará vía, sondaje, monitorización de constantes, glucemia capilar y cetonemia, electrocardiograma (ECG) y analíticas seriadas.

Hidratación intravenosa

El objetivo de la hidratación intravenosa con sueroterapia es reponer el volumen circulante y restaurar la perfusión renal, facilitar la eliminación de glucosa y los cuerpos cetónicos por la orina, corregir el déficit de líquido extra e intracelular, y reponer los electrolitos. En la CAD, el déficit de agua medio de los pacientes es de 3-6 litros, y tanto el déficit de agua como el de electrolitos debe corregirse durante 24-48 horas, según la gravedad del cuadro. La hidratación mejora la acidosis y reduce la glucemia en torno a 35-70 mg/dl.

Generalmente se inicia la hidratación con suero salino isotónico (NaCl 0,9%), que para un adulto suele corresponder a 1.000 ml en la primera hora (1.500 ml si existe hipotensión arterial), pasando a 500 ml/h durante las siguientes 6 horas. Cuando el sodio es mayor de 150 se prefiere suero salino al 0,45%. Cuando se alcancen unos niveles de glucosa en plasma de 250-300 mg/dl, debemos añadir suero glucosado al 5% para evitar la aparición de hipoglucemia y edema cerebral (se deben mantener niveles de glucemia en torno a 200 y nunca disminuir más

de 100 mg/dl/h a partir de este momento). Siempre pasar el suero salino y el glucosado en "Y". Los pacientes en situación de *shock* hipovolémico pueden precisar incluso coloides intravenosos.

Una pauta de hidratación más conservadora, así como el control de la presión venosa central, pueden ser necesarios en determinadas situaciones de mayor riesgo, como pacientes muy jóvenes (con mayor riesgo de edema cerebral), gestantes, ancianos o pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal.

Durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética puede desarrollarse una acidosis hiperclorémica por pérdida de cuerpos cetónicos en orina durante la infusión de suero salino, lo que impide la regeneración de bicarbonato, aumentando el riñón la recuperación de cloro. Esta situación suele resolverse con las horas y no hay evidencia de que esta produzca efecto adverso importante.

Insulina intravenosa

Diversos estudios han demostrado que la insulina intravenosa es más eficaz que la insulina subcutánea a la hora de reducir la concentración de cuerpos cetónicos durante las primeras 2 horas de tratamiento. La insulina facilita la utilización de la glucosa, reduce los niveles de hormonas contrarreguladoras y disminuye la neoglucogénesis, frena la cetogénesis, facilita la utilización de los cuerpos cetónicos y reduce la acidosis. Por consenso general, se utiliza insulina rápida intravenosa continua mediante bomba de infusión, a dosis bajas, a un ritmo de 0,1 UI/kg/h (en una preparación de 50 UI de insulina regular en 500 ml de suero fisiológico 0,9%). Antes de administrar insulina se comprobará que el K plasmático es $>3,5$ mmol/l. Los objetivos del tratamiento con insulina son reducir la cetonemia al menos 0,5 mmol/l/h, o bien aumento de bicarbonato de 3 mmol/l, con una reducción de la glucemia de aproximadamente 55 mg/dl por hora. La reducción aislada de la glucemia no es un buen parámetro de evolución de la CAD. Si no se consiguen estos objetivos se incrementará la velocidad de infusión cada hora, hasta conseguir un ritmo de descenso adecuado.

Glucosa

Respecto a la introducción de la glucosa como parte del tratamiento, cuando la glucemia es ≤ 250 mg/dl se debe iniciar suero glucosado al 10% a un ritmo de 84 ml/h, además del suero salino, y mantener el mismo ritmo de infusión de insulina que frene la cetogénesis. La glucemia debe permanecer en torno a 200 mg/dl hasta la resolución de la CAD, ya que glucemias inferiores pueden favorecer la aparición de complicaciones como el edema cerebral, sobre todo en adultos jóvenes. Para ello es preciso ir ajustando la velocidad de infusión de la insulina.

Se considera que la cetoacidosis está resuelta cuando se cumple lo siguiente: cetonemia $<0,6$ mmol/l, pH venoso $>7,3$ y bicarbonato >15 mmol/l, si bien este parámetro no es útil tras 6 horas de tratamiento, dada la frecuencia de aparición de acidosis hiperclorémica. Es habitual que la CAD se haya corregido tras 6-12 horas de iniciado el tratamiento. Entonces, si el paciente tiene buena tolerancia a la vía oral, se puede suspender el suero glucosado y la infusión de insulina intravenosa, y comenzar con insulina por vía subcutánea (pauta basal-bolus). Siempre se debe suspender la infusión intravenosa de insulina al menos 30 minutos después de haber administrado la primera dosis de análogo de insulina rápida subcutánea, o bien al menos 1-2 horas tras la administración de un análogo de insulina basal.

Para calcular la dosis, se puede utilizar la dosis de insulina previa a la CAD si el paciente ya tenía una diabetes conocida, si bien a veces se precisan dosis mayores. Si el paciente presenta una diabetes de debut, se calculará 0,5-0,8 UI/kg/día de insulina, en función del grado estimado de resistencia a la insulina, la mitad como insulina basal y la otra mitad como análogo de insulina prandial repartido en 3 dosis.

En el caso en el que la ingesta oral no sea posible o haya mala tolerancia oral, se mantendrá la sueroterapia y la infusión de insulina intravenosa, o bien se inyectará un análogo rápido subcutáneo cada 4 horas, asociado a la insulina basal subcutánea, hasta que se recupere la ingesta por vía oral.

Potasio (K)

Durante la CAD, se produce un desplazamiento de K al espacio extracelular como consecuencia de la acidosis y el catabolismo proteico, por lo que los niveles de K iniciales son normales o incluso altos. Sin embargo, tras la hidratación y el tratamiento con la perfusión intravenosa de insulina, los niveles de K se reducen. Por ello, debe realizarse un control de sus niveles de forma estrecha para poder ajustar el tratamiento en función de sus cifras.

Para evitar la hipopotasemia, se recomienda administrar potasio cuando los niveles son $<5,5$ mmol/l y la diuresis esté restablecida. Generalmente, se administra cloruro potásico (KCl), 40 mEq por cada litro de solución, controlando el ionograma para mantener cifras de kaliemia normales (4-5 mEq/l). Si en una CAD las cifras iniciales de potasio son $<3,5$ mEq/l, debe iniciarse una reposición precoz de potasio (20-30 mEq/h) con la sueroterapia inicial, y posponer la infusión de insulina hasta que el potasio sea $>3,5$ mEq/l, para así reducir el riesgo de arritmia o parada cardíaca. Ante niveles de K $>5,5$ mEq/l, no debe administrarse K, y sus valores deben reevaluarse cada 2 horas. En el caso de cifras de K de 3,5-5,5 mEq/l, se deberán administrar 40 mmol/l.

Fosfato

Como sucede con el potasio, los pacientes suelen presentar una concentración sérica de fosfato normal o elevada al inicio de la descompensación, por salida desde el compartimento intracelular, pero tras la administración de insulina los niveles bajan y puede existir una hipofosfatemia que generalmente es leve y transitoria. Dado que el tratamiento con fosfato puede causar una hipocalcemia severa, y en la mayoría de los casos no aporta ningún beneficio, su administración debe limitarse a pacientes que presentan niveles <1 mg/dl, debilidad muscular, disfunción cardíaca, depresión respiratoria o hemólisis, y consiste en administrar 20-30 mEq/l de fosfato potásico en el suero.

Bicarbonato

El bicarbonato sérico disminuye en la CAD, aunque no se observa un verdadero déficit, debido a que los cetoácidos y los aniones lactato son metabolizados a bicarbonato durante el tratamiento. Su uso en la CAD es controvertido y habitualmente no es necesario, ya que la insulina frena la lipólisis y corrige la cetoacidosis. Además, puede tener efectos negativos como la inducción de hipopotasemia o alcalosis metabólica, puede favorecer la aparición de edema cerebral en jóvenes, producir una acidosis cerebral paradójica e incluso retrasar la corrección de la cetosis. Por todo ello, generalmente solo se recomienda su administración en casos de pH inferior a 6,9. En dichos casos, se administrará bicarbonato sódico 1M, 100 mEq diluidos en 500 ml de suero salino junto con 20 mEq de ClK a pasar en 2 horas, y se debe repetir la administración hasta que el pH sea mayor de 7.

Identificación y tratamiento de la causa desencadenante

Se debe buscar activamente una causa infecciosa como posible causa desencadenante (mediante exploración clínica, niveles de proteína C reactiva y parámetros analíticos, pruebas de imagen, etc.) e iniciar tratamiento antibiótico si se confirma la infección bacteriana o de forma empírica si es preciso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality – United States, 200–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:362-5.
- Butalia S, Johnson JA, Ghali WA, Rabi DM. Clinical and sociodemographic factors associated with diabetic ketoacidosis hospitalization in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2013;30: 567-73.
- Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanguer R, Bertrand S, Beaugregard H, Ékoé JM, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMJM.* 2003;168(7):859-66.
- Dhatariya KK, Umpierrez GE. Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:321-3.
- Elelrisi MS, Elzouki AN. Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults: A Narrative Review. *Saudi journal of medicine & medical sciences.* 2020;8(3):165-73.
- Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am.* 2017;101:587-606.
- Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee.* *Can J Diabetes.* 2018;42:S109-14.
- Gouveia CF, Chowdhury TA. Managing hyperglycaemic emergencies: an illustrative case and recent review of british guidelines. *Clin Med.* 2013;13: 160-2.
- Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ.* 2019;365:l1114.
- Kitabchi AE, Miles JM, Umpierrez EU, Fisher JN. Hyperglycemic crisis in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1335-43.
- Ramos Marini MR. Actualización en el manejo de la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglucémico en adultos. *Rev Med Hondur.* 2011;79 (2):85-93.
- Rugg-Gunn CE, Deakin M, Hawcutt DB. Update and harmonisation of guidance for the management of diabetic ketoacidosis in children and young people in the UK. *BMJ paediatrics open.* 2021;5(1):e001079.
- Savage MW, Dhatariya A, Kilvert A, Rayman G, Rees JA, Courtney CH, Hilton L, Dyer PH, Hamerley MS. Joint British Diabetes Societies. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med.* 2011;8:508-815.



Complicaciones agudas hiperglucémicas. Coma hiperosmolar

Marta Cano Megías

Enrique Costilla Martín

Sandra Herranz Antolín

Eduardo Platero Rodrigo

RESUMEN

Las descompensaciones hiperglucémicas graves entre las que se incluyen la cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico (EHHNC), siguen siendo una causa de mortalidad no despreciable, a pesar de la introducción de la insulina, pues según las series, puede llegar hasta entre el 5% y 16%. El estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico, aunque puede aparecer en pacientes con diabetes *mellitus* (DM) tipo 1 (DM1), es más característico de la DM tipo 2 (DM2), por lo que en la actualidad se está observando un incremento en el número de casos, llegando en alguna revisión hasta el 2% de los ingresos por DM. Además, la DM2 es cada vez más prevalente en pacientes jóvenes, alejándose del perfil más clásico del paciente anciano. El diagnóstico del EHHNC se basa en la presencia de hiperglucemia acompañada de hiperosmolaridad y ausencia



de cetosis. Aunque en ocasiones en la literatura no aparece como una entidad distinta de la CAD, sí presentan aspectos diferenciadores importantes. En el siguiente capítulo se repasa el EHHNC centrándonos en los aspectos más relevantes y significativos de su enfoque y manejo.

Palabras clave | crisis hiperglucémicas, urgencias diabéticas, coma hiperosmolar, estado hiperosmolar hiperglucémico no cetósico, cetoacidosis diabética, hipernatremia, hiperpotasemia, edema cerebral, mielinosi central pontina, diabetes *mellitus*.



ÍNDICE

- **INTRODUCCIÓN /
CONSIDERACIONES GENERALES.**
- **EPIDEMIOLOGÍA**
- **FISIOPATOLOGÍA**
- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**
- **DIAGNÓSTICO**
- **MANEJO: TRATAMIENTO Y
PREVENCIÓN**

INTRODUCCIÓN / CONSIDERACIONES GENERALES.

El estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH) constituye junto a la cetoacidosis diabética (CAD) una de las urgencias metabólicas más graves de la DM. Aunque tradicionalmente se ha conocido como coma EHHNC, se ha abandonado su uso, pues no todos los pacientes presentan coma y su característica fundamental es la presencia de hiperosmolaridad inducida por la diuresis osmótica de la hiperglucemia, con o sin coma.

A finales del siglo XIX, en 1880, Frerichs y Dreschfeld describieron los primeros casos de EHHNC, como pacientes con un "coma diabético inusual" caracterizado por hiperglucemia severa y glucosuria en ausencia de respiración de Kussmaul, ni producción de cuerpos cetónicos. Actualmente se define como el trastorno metabólico producido por glucosa plasmática >600 mg/dl y un aumento de la osmolalidad plasmática efectiva >320 mOsm/kg en ausencia de cetoacidosis (pH $>7,3$).

El EHH es la emergencia hiperglucémica aguda más grave, con mayor mortalidad que la CAD. A pesar de lo cual, ningún estudio prospectivo y aleatorizado ha determinado las mejores estrategias de tratamiento en pacientes con EHH, por lo que muchas de las recomendaciones para el EHH, se han extrapolado de las recomendaciones dadas para la CAD.

EPIDEMIOLOGÍA

Es muy difícil hablar de epidemiología del EHH, pues como decimos, con frecuencia se trata de forma conjunta con la CAD. Tradicionalmente se ha hecho referencia a estudios que cifraban la incidencia en menos del 1% de los ingresos hospitalarios de pacientes con diabetes, pero las cifras están aumentando, y en alguna revisión actual llega al 2%. En un estudio reciente se encontró EHHNC en el 2% de los jóvenes con DM2. La mortalidad reportada está entre el 5% y 16%, y en la mayoría de las referencias la estiman en 10 veces la mortalidad por CAD.

A diferencia de la CAD, es más frecuente en pacientes con DM2 que en pacientes con DM 1 y en ancianos. En ocasiones es la causa del diagnóstico de la diabetes.

Una de las características del EHH es que, en la mayoría de los casos se encuentra un desencadenante, que con frecuencia es el que determina el pronóstico. La causa infecciosa es la más frecuente, representando el 40-60% de los casos. La infección más frecuente es la neumonía, hasta en un 60%, seguida de la infección del tracto urinario. En la situación de pandemia que se ha vivido, la infección por el coronavirus 19 ha sido una causa desencadenante.

En un estudio reciente con 82 pacientes, encuentran que los pacientes que ingresan por un episodio de descompensación hiperglucémica (CAD/EHH) con

COVID (+) tienen más probabilidades de tener DM2 previa y a pesar de la acidosis metabólica menos severa, pueden requerir más tiempo para resolverla, además de experimentar más hipoglucemia, mayor estancia hospitalaria y mayor riesgo de mortalidad, que aquellos COVID (-).

Otros desencadenantes a tener en cuenta son los eventos cardiovasculares y los traumatismos. En la mayoría de las series también se menciona la omisión del tratamiento para la DM como factor causante, pero en el caso del EHH, es mucho menos relevante que para la CAD, probablemente por la mayor presencia de insulina en estos pacientes. Un factor que siempre hay que tener en cuenta son los tratamientos médicos concomitantes, pues hay fármacos de uso habitual que pueden desencadenar un EHH. Se han descrito hasta entre 1 a 2 por 1.000 años-persona episodios de EHH después del inicio de los antipsicóticos **¡ TABLA 1 ¡**.

Por último, en un estudio recientemente publicado sobre factores socioeconómicos asociados a crisis hiperglucémicas entre adultos con DM1 o DM2 en los EE.UU. de 2014 a 2020, observan un incremento progresivo de los episodios hasta el 2020, en que hay un descenso (pendiente de confirmar tendencia o aclarar su relación con la situación de pandemia). Se encontraron tasas ajustadas de crisis hiperglucémicas de 52,69 por 1.000 años-persona (95 % IC;

TABLA 1 → Factores precipitantes del EHH

Diagnóstico nuevo de diabetes.
Infección, la más frecuente respiratoria seguida de urinaria. En la actualidad COVID-19.
Eventos cardiovasculares: infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular.
Fármacos:
<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoides. • Betabloqueantes. • Diuréticos tiazídicos. • Algunos agentes quimioterapéuticos. • Antipsicóticos atípicos (olanzapina y risperidona).
Embolia pulmonar.
Trombosis venosa profunda.
Tirotoxicosis.
Trauma.
Cualquier enfermedad grave.
Omisión de insulina.

EHH: Estado Hiperglucémico Hiperosmolar.

48,26-57,12 por 1.000 años-persona) para DM1 y 4,04 por 1.000 años-persona (95% IC; 3,88-4,21 por 1.000 años-persona) para DM2. Los factores que más se asociaron fueron: la edad más joven, la raza/etnia negra, los bajos ingresos y el control glucémico deficiente previo.

FISIOPATOLOGÍA

Aunque con frecuencia se trata de forma conjunta la CAD y el EHH, la patogénesis del EHH difiere de la anterior en algunos aspectos muy relevantes en los que nos vamos a centrar. Simplificando mucho el problema, podríamos decir que el trastorno fundamental del EHH es la deshidratación y no la acidosis metabólica.

En primer lugar, tanto la CAD como el EHH, presentan déficit de insulina, que puede ser absoluto, en pacientes con DM1 o relativo como se observa en pacientes con DM2. Por otro lado, se aprecia un aumento significativo de hormonas contrarreguladoras: glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento. Es decir, se produce un descenso importante en la relación insulina/glucagón-hormonas contrarreguladoras. Es raro que ocurra un EHH sin una causa subyacente que aumente de forma significativa las necesidades de insulina, por eso un objetivo prioritario es encontrar la causa de la descompensación.

Tanto en la CAD como en el EHH, la hiperglucemia se va a producir por distintos mecanismos. En primer lugar, el déficit de insulina asociado al aumento de las hormonas contrarreguladoras conduce a un aumento de la producción hepática de glucosa. Esta síntesis de glucosa se produce fundamentalmente por aumento de la gluconeogénesis hepática. En el hígado el aumento de hormonas contrarreguladoras y el déficit de insulina, activa las enzimas gluconeogénicas: fructosa 1,6 bisfosfatasa, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, glucosa-6-fosfatasa y piruvato carboxilasa para producir glucosa a través de la gluconeogénesis. Aunque la gluconeogénesis hepática (también existe gluconeogénesis de origen renal) es el principal mecanismo de hiperglucemia en la CAD y EHH, también se va a producir un aumento de la glucogenólisis. Por otra parte, el glucagón acelera la generación de cetonemia e hiperglucemia en el estado de deficiencia de insulina, pero no es esencial para el desarrollo del EHH ni de la CAD como se puede ver en pacientes pancreatomectomizados. Otro mecanismo muy relevante en esta situación de insulinoopenia relativa es la imposibilidad de los tejidos periféricos, fundamentalmente el músculo de consumir glucosa.

Por otro lado, la deshidratación es un rasgo característico del EHH. Una de las razones por la que es más frecuente en pacientes mayores o deteriorados es la imposibilidad o dificultad para mantener un adecuado estado de hidratación que, en mayor o menor medida, presentan estos pacientes. Cuando la hiperglucemia

supera el límite renal para su reabsorción (sobre los 180 mg/dl) contribuye al aumento de la filtración glomerular desencadenando diuresis osmótica y arras-trando además del agua, electrolitos como Na, K, Mg, Cl y fosfatos. Aunque inicialmente la glucosuria podría proteger de una hiperglucemia más severa, al mantenerse en el tiempo puede conducir a mayores grados de deshidratación, si los pacientes no son capaces de compensar esta pérdida de agua. La pérdida de agua empeora con los días y puede llegar a ser muy severa. El déficit de líquido en EHH puede llegar al 10-20 % del peso, y una vez que se produce esta hipovolemia, la hiperglucemia empeora, pues la hipoperfusión renal secundaria conduce a una disminución del aclaramiento de glucosa. La diuresis osmótica aumenta aún más la osmolalidad y la tonicidad séricas, sobre todo por alteraciones en el sodio, que pueden causar alteraciones significativas en el estado mental, lo que aceleraría más aún el proceso al disminuir la ingesta de agua.

Pero, aunque la producción de la hiperglucemia es evidente, no lo es tanto, por qué en el EHH no se produce la acidosis metabólica que se da en la CAD. Parecen existir mecanismos en la CAD no presentes en el EHH. En la CAD hay una importante activación de la lipólisis inducida por la insulinopenia, con la consecuente producción de ácidos grasos libres (AGL) que se oxidan a cuerpos cetónicos (CC), acetoacetato y β -hidroxibutirato fundamentalmente. Este incremento en la producción de CC es el responsable del consumo de bicarbonato y la aparición de acidosis metabólica con hiato aniónico, o anión GAP, aumentado. Parece que en los pacientes con EHH, la presencia de una mayor proporción circulante de insulina y una mayor relación insulina/glucagón es capaz de prevenir la cetogénesis y el desarrollo de cetoacidosis. Esto se debería al efecto antilipolítico directo que tiene la insulina. Esta hipótesis se basa en estudios clínicos tanto en animales como en humanos, en los que se demuestra que la concentración media máxima de insulina para inhibir la lipólisis es menor que la necesaria para inhibir el consumo de glucosa por los tejidos periféricos. Es decir, la insulina circulante no permitiría aumentar el consumo de glucosa, pero sí bloquearía la lipólisis, y por tanto la cetosis.

Otro mecanismo que se ha postulado como responsable de la ausencia de acidosis en el EHH es el efecto antilipolítico de la asociación precoz de deshidratación e hiperosmolaridad.

En todo caso, lo que se observa en la práctica clínica es un continuo entre los 2 trastornos y en muchos casos, los pacientes pueden tener rasgos de ambos. Por otro lado, hay que tener presente que, se pueden dar estados más complejos del equilibrio ácido-base si se asocian ciertas situaciones como el *shock* hipovolémico, la sepsis, el uso de diuréticos o los vómitos, que son frecuentes en los pacientes con EHH.

La hiperglucemia también induce un estado proinflamatorio con citoquinas proinflamatorias elevadas (factor de necrosis tumoral- α , interleucina (IL) β , IL6 e IL8) que se reducen a niveles normales, una vez la insulina hace desaparecer la hiperglucemia. Por otra parte, la hiperglucemia también induce un incremento en los marcadores de estrés oxidativo como la peroxidación lipídica de membrana. Se cree que esto ocurre por activación de la vía poliol, el aumento de la formación intracelular de productos finales de glicación avanzada, la activación de la proteína quinasa C o la sobreproducción de superóxido por la cadena de transporte de electrones mitocondrial. En los pacientes con EHHNC, todas estas vías proinflamatorias se encuentran activadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente típico con EHH es mayor de 60 años, con una infección o enfermedad aguda que ha retrasado la búsqueda de atención médica. El EHH es un cuadro que evoluciona a lo largo de varios días, incluso semanas, presentando un aumento progresivo de los síntomas cardinales de la diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y deshidratación), acompañándose de una disminución gradual del estado de conciencia hasta alcanzar finalmente el coma. Cursa de forma más larvada y lenta que la CAD, y no presentan la típica respiración de Kussmaul. La presencia de fiebre siempre orienta a infección como factor desencadenante, aunque su ausencia no la excluye, pues pueden presentar hipotermia. Los niños pueden presentar síntomas inespecíficos como dolor de cabeza, debilidad y vómitos con o sin dolor abdominal.

En el examen físico de los pacientes con EHH, similar a la CAD, se suelen encontrar signos claros de deshidratación: membranas mucosas secas y falta de turgencia cutánea, globos oculares blandos y hundidos, extremidades frías, y un pulso rápido y filiforme. No presentan la taquipnea típica de la acidosis metabólica. En general los síntomas de afectación encefálica, con disminución del nivel de conciencia, suelen estar presentes cuando los niveles séricos de sodio superan los 160 mEq/l y/o cuando la osmolalidad total y efectiva calculada es de >340 y 320 mOsm/kg, respectivamente.

Es importante recordar que en la historia clínica siempre hay que buscar una causa desencadenante: patología infecciosa, cardiovascular, fármacos...

DIAGNÓSTICO

Aunque el diagnóstico clínico es sencillo, no hay un acuerdo completo en cuanto a una definición precisa de EHH. En el caso de la JBDS-IP (*Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care*) define el diagnóstico señalando los rasgos característicos que lo diferencian de otros estados hiperglucémicos como la CAD.

TABLA 2 → Criterios diagnósticos del EHH

CRITERIOS	ADA	JBDS-IP
Concentración de glucosa en plasma (mg/dl)	>600	≥600
pH	>7.30	>7.30
Concentración de bicarbonato (mmol/l)	>15	>15
Cuerpos cetónicos en orina (acetoacetato en orina; reacción de nitroprusiato)	Negativo o positivo leve	Negativo o positivo leve
β-hidroxibutirato en sangre (mmol/l)	Negativo o positivo leve	Negativo o positivo leve
Anion gap: $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ (mEq/l)	Variable	
Osmolalidad efectiva (fórmula sin urea) (mmol/kg)	>320	≥320
Evaluación de volemia	No contemplado	Disminuida
Presentación	Estupor o coma	No definida

ADA: American Diabetes Association; JBDS-IP: Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care.

LA ADA (*American Diabetes Association*) sigue manteniendo unos criterios más clásicos. En la **TABLA 2** se señalan los criterios de ambas sociedades.

La JBDS-IP también enumera una serie de ítems, que de cumplirse al menos uno, hace que nos tengamos que plantear si ese paciente necesita una unidad de cuidados más específicos **TABLA 3**.

Con respecto a las pruebas diagnósticas que se recomienda solicitar en un paciente con EHH o sospecha son:

- Bioquímica con glucosa, Na⁺, K⁺, CO₃H⁻, Cl⁻, Cr, cetonemia en sangre capilar (en su defecto cetonuria, pero como no detecta β-hidroxibutirato, podría dar lugar a un falso negativo).

Con respecto a qué fórmula se debe utilizar para el cálculo de la osmolalidad, no hay completo acuerdo. En general se recomienda calcular la osmolalidad sérica efectiva como: $2(\text{Na}) + 18/\text{glucosa}$, sin incluir la urea, ya que al distribuirse por igual en todos los compartimentos del cuerpo y no crear gradiente osmótico, su efecto sobre la osmolaridad no es significativa en comparación con los efectos de los niveles de sodio y glucosa. Sin embargo la JBDS-IP sigue recomendando incluir la urea salvo que no se disponga de ella.

- Gasometría arterial, muchos autores defienden que puede ser venosa con igual fiabilidad: pH, pO₂, pCO₂, exceso de bases.
- Hemograma completo.
- Radiografía de tórax.
- ECG.

TABLA 3 → Criterios de riesgo en el EHH de necesidad de un mayor nivel de vigilancia (7)

Osmolalidad medida o calculada >350 mOsm/kg.
Sodio >160 mmol/l.
pH venoso/arterial <7,1.
Hipopotasemia (<3,5 mmol/l) o hiperpotasemia (>6 mmol/l) al ingreso.
Escala de coma de Glasgow (GCS) <12 o escala AVPU (alerta, voz, dolor, falta de respuesta) anormal.
Saturación de oxígeno <92% en el aire (suponiendo una función respiratoria basal normal).
Presión arterial sistólica <90 mmHg.
Pulso >100 o <60 lpm.
Producción de orina <0,5 ml/kg/h.
Creatinina sérica >2,26 mg/dl y/o lesión renal aguda.
Hipotermia.
Evento macrovascular como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.
Otra comorbilidad.

Para evaluar de forma adecuada a estos pacientes hay que tener en cuenta que algunos de los parámetros que medimos en sangre, no tienen por qué reflejar la situación real. Algunos autores hablan de “errores o trampas de laboratorio” a tener en cuenta, entre los que merece la pena destacar:

- Leucocitosis significativa: rara vez se encuentran cifras por encima de 25.000/mm³ o más del 10% de bandas de neutrófilos en ausencia de infección bacteriana.
- Hiponatremia: Como se ha comentado previamente el Na⁺, puede estar bajo debido al flujo osmótico de agua desde el espacio intracelular al extracelular en presencia de hiperglucemia. Un aumento en la concentración sérica de sodio en presencia de hiperglucemia severa indica un grado profundo de deshidratación y pérdida de agua.
- Hiperpotasemia: La concentración sérica de potasio también suele estar elevada al ingreso a pesar de que realmente el paciente está deplecionado de K. Esto se debe a que a medida que aumenta la concentración de glucosa y la osmolalidad del líquido extracelular aumenta, se crea un gradiente osmolar que extrae agua de las células y arrastra potasio al líquido extracelular perdiéndose posteriormente por la orina. En el caso de la CAD es aún mayor por la acidemia.

4. DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES

- Hiperfosforemia: Algo similar ocurre con el fósforo, tanto en la CAD como en el EHH puede haber una concentración plasmática inicial elevada a pesar de existir una depleción intracelular de fosfato.
- Otros: La deshidratación también induce un aumento en las proteínas sérica. La albúmina, la amilasa y la concentración de creatinina fosfoquinasa pueden estar elevadas en pacientes con crisis hiperglucémicas.
- La deshidratación grave puede ocasionar insuficiencia renal prerrenal. En esa situación se observarían cifras de urea mucho más elevadas de lo que corresponderían a los niveles de creatinina (urea: 40x el valor de creatinina expresado en mg/dl).
- En el EHH el anión GAP puede estar leve o moderadamente elevado, aunque no haya acidosis metabólica, debido a la liberación de fosfato y otros aniones del interior celular.

Se recomienda hacer algunos cálculos para hacer una adecuada evaluación de la situación metabólica: equilibrio ácido-base, estado de hidratación y natremia:

- Osmolaridad efectiva: $[2x (\text{Na}^+) + \text{glucosa mg/dl} / 18]$
- Anión Gap o hiato aniónico: $[(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)]$ o $[\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)]$.
- Déficit de agua libre.
- Na corregido: $\text{Na}^+ \text{ real} = \text{Na}^+ \text{ medido} + [(\text{glucosa}-100)/100] \times 1,6$, se puede utilizar un factor de corrección incluso de 2,4 en hiperglucemia extrema (no hay un acuerdo completo en cuanto al factor de corrección a utilizar).

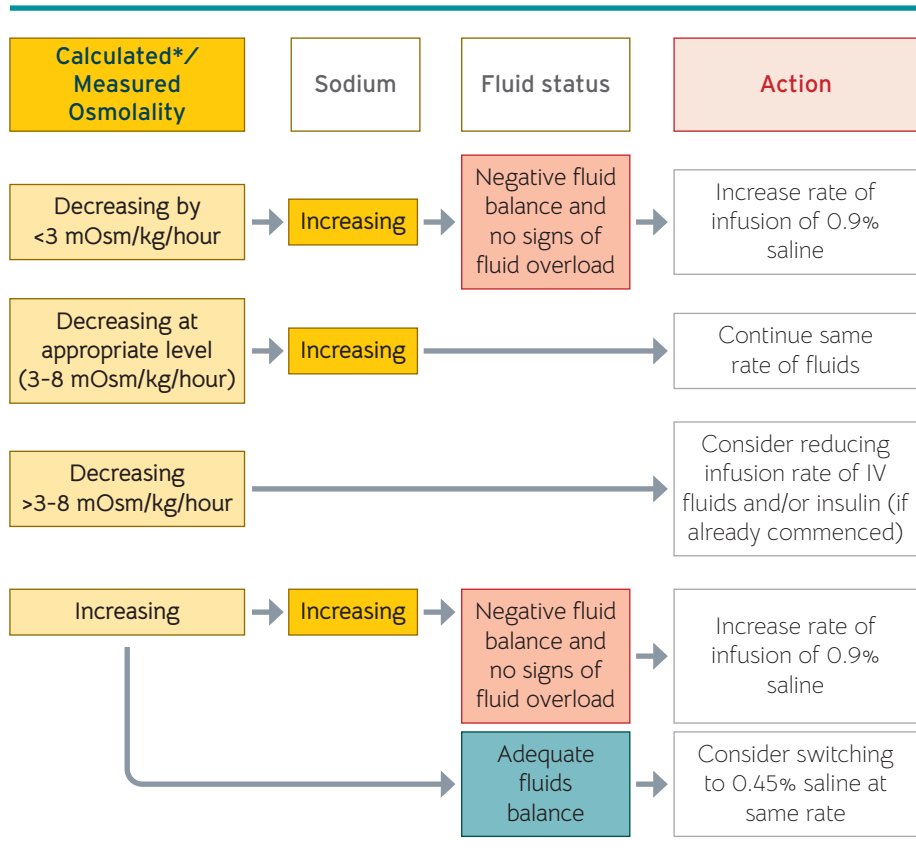
MANEJO: TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

A pesar de lo grave de esta complicación, no hay un criterio homogéneo para su tratamiento. En general se recomienda el uso de protocolos estandarizados, flexibles (gran variabilidad en la evolución de los pacientes), y si es posible informatizados. Además, los pacientes pueden requerir cuidados intensivos si tienen inestabilidad cardiovascular, no pueden mantener las vías respiratorias, están obnubilados, presentan síntomas abdominales agudos o no pueden ser monitoreados adecuadamente en la sala médica general.

El objetivo del tratamiento es corregir los trastornos metabólicos gradualmente y de manera segura, y, por otro lado, tratar la causa subyacente. La **FIGURA 1** describe el algoritmo de manejo del EHH en adultos de la JBDS-IP.

Los objetivos concretos del tratamiento van a ser:

- Normalizar la osmolaridad
- Reponer pérdidas de líquidos y electrolitos
- Normalizar la glucosa en sangre, sin que a lo largo del seguimiento aparezcan otras complicaciones.

FIGURA 1 → Algoritmo de tratamiento del EHH según las recomendaciones de la JBDS-IP 2022

*Calculated osmolality (mOsm/kg) = $(2 \times \text{Na}^+) + \text{Glucose} + \text{Urea}$.

EHH: Estado Hiperglucémico Hiperosmolar; JBDS-IP: Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care.

Para ello el tratamiento de los trastornos metabólicos se va a basar en 3 pilares fundamentales: reposición de fluidos, reposición de los electrolitos, e insulino-terapia. Recordemos que en el caso del EHH, el trastorno principal es la deshidratación, por lo tanto, la corrección del volumen perdido, al tiempo que reduce y normaliza la hiperosmolaridad plasmática, corregirá en parte la hiperglucemia, al recuperar la perfusión renal y la diuresis, quedando la insulina en un segundo lugar. Cómo ya se ha comentado anteriormente no en toda la literatura se diferencia el tratamiento de la CAD y el EHH. De hecho, la ADA en sus últimas recomendaciones de 2022, diferencia en algunos aspectos a los pacientes con EHH en función de la edad. Agrupa a los pacientes con CAD de cualquier edad y EHH menores de 20 años y los diferencia, de los pacientes con EHH mayores de 20 años. La JBDS sitúa la edad límite en torno a 16-18 años para tratarlos como adultos.

Medidas generales

El EEH es un trastorno grave y va a requerir unas medidas básicas de soporte.

1. Balance hídrico estricto (diuresis horaria, si se precisa se colocará sonda vesical).
2. Valoración de sonda nasogástrica si disminución del nivel de conciencia y riesgo de broncoaspiración.
3. Heparinización profiláctica si no presenta contraindicación.
4. Toma de constantes (TA, FC, FR) y valoración del estado mental /H. Temperatura /4 H.
5. Medida de presión venosa central si existe riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).
6. Glucemia plasmática cada hora hasta glucemia <300 mg/dl, entonces cada 6-8 horas.
7. Medir potasio cada 2 horas. Medir Na⁺ y Cl⁻ /4 horas.
8. Si presenta fiebre o leucocitosis >25.000 células /mm³, plantear antibioterapia empírica por alta sospecha de infección activa.

Fluidos

Se debe reponer el déficit de fluidos en las primeras 24-36 h, un 50% de las pérdidas de fluido estimadas en las primeras 12 horas y el resto en las siguientes 12-24 horas de forma general. Si bien es así, hay que tener en cuenta que la presencia de comorbilidades o de insuficiencia renal puede limitar la velocidad de corrección en algunos pacientes. Los pacientes con deshidratación profunda y mala perfusión deben recibir líquidos al mayor ritmo de infusión posible hasta que mejore la perfusión. Si existe hipotensión grave con hipoperfusión se deberá considerar la monitorización hemodinámica y el uso de expansores de plasma. Sin embargo, el médico debe tener cuidado con el volumen total de líquidos para evitar la sobrecarga de volumen, ya que muchos pacientes con EHH son ancianos y se puede desencadenar un episodio de insuficiencia cardíaca congestiva. Se debe conseguir mantener una diuresis de al menos 0,5 ml/kg/hora. Otros grupos para tener un especial cuidado en la repleción de fluidos son los niños o adultos jóvenes por el riesgo de edema cerebral, las embarazadas y los pacientes con insuficiencia renal crónica.

Tipo de solución para rehidratación

En general la recomendación es reponer inicialmente con suero salino isotónico (ClNa al 0,9%) a un ritmo de 15-20 ml/kg/h o entre 1000-1.500 ml en la primera hora (recomendación de la ADA)-1000 ml/h en la primera hora. La JBDS-IP recomienda infundir de 2-3 l en las primeras 6 h y conseguir una disminución

de la osmolalidad de aproximadamente 3,0-8,0 mOsm/kg/h. Si el Na^+ corregido es >150 mmol/l, la ADA recomienda sustituir por suero salino hipotónico (CINa al 0,45%) a igual ritmo de infusión. En cualquier caso, la reposición de líquidos debe ajustarse para aquellos que pesan menos de 50 kg o tienen enfermedades cardíacas y renales preexistentes, que necesitarán reposición de líquidos más cuidadosa y mayor vigilancia. Se recomienda que la disminución del sodio en plasma no supere los 10-12 mEq/l por día.

Sin embargo, no todo está claro. En una revisión de Castello *et al.* del 2018, se ahonda sobre los problemas del Na^+ en las situaciones de CAD y EHH. Reconocen que no hay acuerdo en cuanto al factor de corrección para calcular el Na^+ estimado y recomiendan que se haga una adecuada evaluación del estado de hidratación. Clasifican a los pacientes en 3 grupos en función del Na^+ medido (Na^+M) y el Na^+ estimado (Na^+E) y la utilizan para recomendar la mejor solución salina para rehidratar.

- Si $\text{Na}^+\text{M} < \text{Na}^+\text{E}$; el déficit de Na^+ es mayor que las pérdidas de agua estimadas. Recomiendan solución salina isotónica como la opción adecuada para compensar el déficit de Na^+ .
- Si $\text{Na}^+\text{M} > \text{Na}^+\text{E}$; existe un déficit absoluto de agua o que prevalece sobre la pérdida de Na^+ asociada. Se debe administrar solución salina hipotónica para administrar simultáneamente una mayor cantidad de agua que Na^+ , y evitar empeorar o generar hipernatremia.
- Si $\text{Na}^+\text{M} \approx \text{Na}^+\text{E}$; la hiponatremia se explica en su totalidad por la dilución del contenido de Na^+ causada por los flujos de agua a través de las membranas celulares. En estos casos se pueden utilizar soluciones de NaCl al 0,9% y al 0,45%, y el ritmo se ajustará teniendo en cuenta que Na^+ plasmático aumentará gradualmente junto con el tratamiento con insulina (desplazará el agua del compartimento extracelular al intracelular).

Por otra parte, un metaanálisis publicado recientemente por Alghamdi *et al.* concluye que el uso de cristaloides balanceados como el Ringer lactato, muestra beneficios en estos pacientes. Sin embargo, aún no hay acuerdo y no se ha extendido su uso.

Seguimiento

Las guías británicas son muy esquemáticas y pueden ser muy útiles, en el ajuste de suero en las siguientes horas para evitar complicaciones. Recomiendan valorar la evolución de Na^+ y osmolalidad y ajustar sueros según la siguiente pauta:

- Si el Na^+ aumenta, pero la osmolalidad disminuye a un ritmo adecuado, mantener suero fisiológico al 0,9%.

- Si el Na^+ y la osmolalidad aumentan, (o ésta disminuye a menos de $3,0 \text{ mOsm/kg/h}$):
 - Confirmar adecuado balance de líquidos. Si el balance positivo es inadecuado, aumentar la velocidad de infusión de la solución de cloruro de sodio al $0,9\%$.
 - Si el balance de líquidos es adecuado, considere cambiar a cloruro de sodio al $0,45\%$ a la misma velocidad de infusión.
- Si la osmolalidad cae a una velocidad superior a $8,0 \text{ mOsm/kg/h}$, valorar reducir la velocidad de infusión de fluidos y/o insulina (si ya comenzó).

Inicio y ajuste de suero glucosado.

Cuando la glucemia cae por debajo de 250 mg/dl se añadirá suero glucosado al 5% o al 10% a 125 ml/h , manteniendo el suero salino a un ritmo de $500\text{-}1.000 \text{ ml}$ en 4 horas. Se ajustará la infusión para mantener la glucemia entre $200\text{-}300 \text{ mg/dl}$. Con ello se intenta reponer las reservas de glucógeno que están deplecionadas y evitar la hipoglucemia.

Electrolitos

Potasio:

Hay que ser muy cauto a la hora de interpretar los niveles de potasio. El paciente ha experimentado una importante pérdida de electrolitos, entre ellos el K por la diuresis osmótica, sin embargo, es frecuente encontrar niveles normales o elevados en sangre. Se estima un déficit promedio de K^+ de $5\text{-}10 \text{ mEq/kg}$. Se recomiendan controles de ECG, para evaluar toxicidad. Debido a que la terapia con insulina promueve un cambio intracelular de potasio, se recomienda que la insulina no se inicie si el potasio sérico es $<3\text{-}3,3 \text{ mmol/l}$ o $3,5$ según los británicos. La reposición se hará según las siguientes recomendaciones:

- $\text{K}^+ >5,2\text{-}5,5$ (JBSD-IP) mmol/l no se añade K en el primer litro de salino. Control de K en 2 h.
- $\text{K}^+ = 3,3\text{-}5,5 \text{ mEq/l}$.
- ADA: $20\text{-}30 \text{ mmol}$ ($20\text{-}30 \text{ mEq}$) de potasio en cada litro de líquido de infusión cuando el potasio sérico está $<5,2 \text{ mmol/l}$ ($<5,2 \text{ mEq/l}$).
Reino Unido: 40 mmol (40 mEq) en cada litro de solución salina normal cuando el potasio sérico está $<5,5 \text{ mmol/l}$. Control en 2 h, mantener entre $4\text{-}5 \text{ mEq/l}$.
- $\text{K}^+ <3,3\text{-}3,5 \text{ mEq/l}$: añadir 40 mEq/l . Retrasar la insulina hasta $\text{K}^+ >3,5 \text{ mEq/l}$.

Bicarbonato

No se recomienda la reposición con bicarbonato de forma general, ya que puede empeorar la acidosis intracelular y precipitar edema cerebral en los niños y adolescentes. Sin embargo, su administración se recomienda en aquellos

casos de acidosis metabólica severa con cifras de pH arterial <7 o $<7,1$, que pueden producir un descenso de la contractilidad cardiaca y una vasodilatación que empeore la perfusión periférica. El objetivo sería mantener el pH $>7,15-7,2$. Otra situación en la que hay que administrar bicarbonato en presencia de acidosis, es en los casos de hiperpotasemia severa con riesgo vital, dado que el bicarbonato introduce el potasio dentro de las células y reduce su concentración plasmática.

Fósforo, calcio y magnesio

No hay suficiente evidencia para recomendar monitorear y reemplazar el fosfato, el calcio o el magnesio. La mayoría de los estudios que lo evalúan, se han llevado a cabo sobre pacientes con CAD de inicio agudo y no EHH. Sin embargo, debido a que el EHH se desarrolla durante días o semanas, es más probable que presenten depleción de fosfato y magnesio, al igual que en pacientes desnutridos, que también tienen más probabilidades de desarrollar hipofosforemia.

Ningún estudio controlado ha mostrado mejores resultados con el reemplazo de fosfato. Por lo tanto, se puede plantear su reposición si el paciente presenta una hipofosfatemia grave $\leq 1,0$ mEq/l (1,0 mmol/l) y/o presenta debilidad muscular que pueda tener graves consecuencias: pacientes con insuficiencia respiratoria, anemia y disfunción cardíaca. Debido a que el reemplazo de fosfato puede causar hipocalcemia severa, si se decide reponer el fosfato, los niveles séricos de calcio deben controlarse de forma estrecha.

La hipomagnesemia puede causar arritmias, debilidad muscular, convulsiones, estupor y agitación. Puede estar presente hasta en el 90% de los pacientes con diabetes no controlada. Sin embargo, no hay evidencia clara de que deba ser reemplazado inicialmente.

Insulinoterapia

Se sigue recomendando de forma general, el uso de **insulina humana rápida intravenosa (i.v.)** en bomba de infusión continua después de haber iniciado la reposición de fluidos y corregido la hipopotasemia si estaba presente.

ADA: Recomienda administrar insulina i.v. en forma de bolo basado en el peso de 0,14 unidades/kg, aunque no se ha demostrado su efecto beneficioso, seguido de una infusión continua de 0,1 unidades/kg/h. Si la glucosa plasmática no disminuye en 50-75 mg/dl desde el valor inicial en la primera hora, la infusión de insulina debe aumentarse cada hora hasta que se logre una disminución constante de la glucosa. Cuando la glucosa en sangre sea <300 mg/dl, se ajustará la tasa suero glucosado e insulina intravenosa para mantener la glucosa en sangre en el

rango de 250-300 mg/dl hasta la normalización del estado mental y conseguir una osmolalidad plasmática <315 mOsm/kg.

Reino Unido: No recomienda bolo inicial. Comienzan la infusión con insulina i.v. a un ritmo de 0,1 UI/kg/h. Aunque una tasa de 0,1 UI/kg/h puede no ser suficiente para suprimir la producción hepática de glucosa y estimular el consumo periférico, es probable que sea suficiente para suprimir la lipólisis y la cetogénesis en la CAD. A pesar de ello, no se recomienda pauta diferente para el EHH. Si no se consigue un descenso de la glucemia de entre 50-70 mg/dl en la primera hora, se recomienda doblar ritmo de infusión, o se podría poner un bolo de 0,14 UI/kg.

Cuando la glucemia alcance 300 mg/dl se recomienda agregar suero glucosado al 5% y disminuir el ritmo de infusión de insulina i.v. a 0,02-0,05 UI/kg/h. Se debe ajustar el ritmo de infusión del suero glucosado para mantener la glucemia entre 250-300 mg/dl hasta la resolución de la obnubilación mental y la hiperosmolaridad. Si las necesidades de insulina son muy bajas, no se debe suspender, habrá que aumentar el glucosado al 10% y/o aumentar el ritmo de infusión.

Una alternativa a la terapia con insulina i.v. para el tratamiento las crisis hiperglucémicas leves-moderadas, es el uso de insulina subcutánea (s.c.) de acción rápida. Varios estudios han demostrado que la administración de dosis s.c. de análogos rápidos de insulina cada 1 a 2 horas puede ser una alternativa eficaz a la infusión i.v. de insulina regular. Se recomienda un bolo inicial de 0,2-0,3 U/kg seguido de 0,1 a 0,2 U/kg cada 1 a 2 horas, respectivamente, hasta que la glucosa esté por debajo de 250 mg/dl. Una vez llegado a este punto, se reduce la dosis a la mitad a 0,05 U/kg cada 1 hora o 0,01 U/kg cada 2 horas hasta la resolución. Los pacientes candidatos potenciales incluyen aquellos sin afectación neurológica, tienen un pH $>7,0$ y bicarbonato ≥ 10 mmol/l (≥ 10 mEq/l), y no necesitan ingreso en un área de cuidados críticos. Hay que recordar que puede haber alteración en la absorción de insulina s.c. en casos de mala perfusión o grados extremos de deshidratación, que dificultaría el tratamiento con insulina s.c.

En niños que presentan EHHNC, se recomienda no poner bolo e iniciar insulina i.v. en infusión continua a 0,025-0,05 unidades/kg/h si no disminuye la glucemia con líquidos solos.

Se podrá suspender la insulina i.v. cuando el síndrome hiperosmolar esté resuelto. Cuando el paciente pueda comer, se debe iniciar insulina s.c. o reiniciar el régimen de tratamiento anterior. Habrá que iniciar la insulina s.c. al menos una-dos horas antes de suspender la infusión i.v.

Complicaciones

El EHH es un proceso grave que puede llevar al fallecimiento del paciente, ya sea por la causa desencadenante, el propio trastorno o como consecuencia del tratamiento. Repasaremos brevemente las complicaciones más relevantes.

Metabólicas.

Las complicaciones más frecuentes del EHH incluyen hipoglucemia debido al tratamiento excesivo con insulina, hipopotasemia debido a la administración de insulina (más frecuente en la CAD al iniciar tratamiento con bicarbonato por la acidosis metabólica), e hiperglucemia secundaria a la interrupción/descontinuación de la terapia con insulina intravenosa después de la recuperación. Se incide mucho en las distintas revisiones en el adecuado inicio de la insulina subcutánea antes de suspender la insulina intravenosa para evitar esta complicación. Como ya se señaló previamente, puede aparecer hipercloremia causada por el uso excesivo de solución salina para la reposición de líquidos y electrolitos y acidosis metabólica hiperclorémica transitoria. Esto ocurre por el cloruro aportado en los sueros.

Neurológicas.

Edema cerebral:

Es una de las complicaciones en la que nos vamos a centrar, dado que, aunque es una complicación rara, es más frecuente en la CAD y en niños (entre el 0,7-1,0% de los niños con CAD), frecuentemente resulta fatal. Por otra parte, hay que señalar, que en los estudios en los que se utilizan tomografía computarizada, electroencefalografía y resonancia nuclear magnética, para hacer el diagnóstico, y no sólo la sospecha clínica, se ha demostrado que el desarrollo de edema cerebral subclínico es frecuente durante las primeras 24 horas de tratamiento de emergencias hiperglucémicas.

Clínicamente, lo característico es que curse con deterioro del nivel de conciencia, cambios de comportamiento y dolor de cabeza. Posteriormente puede progresar con convulsiones, incontinencia, cambios pupilares, bradicardia y paro respiratorio, a medida que se produce la hernia del tronco encefálico. Sin embargo, en algunos casos, la clínica puede ser muy rápida y puede no encontrarse el característico papiledema por aumento de presión intracraneal, llevando a la muerte por enclavamiento en muy poco tiempo. Una vez que se presentan los síntomas clínicos distintos del letargo y los cambios de comportamiento, la mortalidad es alta (70%), y parece que sólo 7 a 14% de los pacientes se recuperarían sin morbilidad permanente.

Aunque no se conoce completamente el mecanismo por el que se produce el edema cerebral, siempre se ha interpretado como una consecuencia del movimiento osmótico del agua hacia el sistema nervioso central cuando la osmolalidad del plasma disminuye demasiado rápidamente por el tratamiento de la CAD o el EHH. Sin embargo, nuevas evidencias de estudios clínicos recientes cuestionan la importancia de este mecanismo, y postulan un mecanismo vasogénico. De hecho, los diferentes protocolos de rehidratación no se relacionaron con diferentes tasas de edema cerebral subclínico en un ensayo clínico aleatorizado. Estos hallazgos pueden probar el papel de otros mecanismos como la hipoxia, la lesión similar a la isquemia / reperfusión, la inflamación y el transporte de iones deteriorado. Por otra parte, otros autores encuentran más relación del edema cerebral con la hipertonicidad debida al Na^+ y no tanto a la hiperglucemia, pues en ese caso, se amortigua fisiológicamente en el sistema nervioso central (SNC). Sugieren por ello que es la hipernatremia, más que la hiperglucemia, el mejor predictor de deterioro neurológico en los estados hiperglucémicos, ya que los pacientes con hiperglucemia severa pueden ser completamente asintomáticos en ausencia de hipernatremia.

Con todo ello, se sigue recomendando un exquisito manejo de los líquidos para conseguir un descenso progresivo de la osmolalidad (reducción máxima de la osmolaridad 3 mOsm/kg/h), evitando una rehidratación excesiva y mantener la glucemia en un rango de 200-300 mg/dl mientras se normaliza la osmolalidad y mejora el estado neurológico del paciente.

Una vez existe sospecha, la administración inmediata de manitol a dosis de 0,5-1 g/kg durante 20 minutos puede ayudar a evitar un mayor deterioro neurológico. No se recomienda retrasar el posible tratamiento, mientras se esperan los resultados de las pruebas de imagen que lo confirmen.

Síndrome de desmielinización osmótica

No es una complicación típica del EHH. Sólo se han publicado algunos casos que lo relacionan con la hiperglucemia, y en otros como consecuencia del tratamiento. Este fenómeno, está relacionado fisiopatológicamente con los mecanismos de adaptación a la hipotonicidad, y también con la fluctuación de la presión osmótica por el tratamiento de la hiperosmolaridad, debido a la hiperglucemia y la hipernatremia en presencia de factores de riesgo como la desnutrición, la enfermedad grave y los trastornos metabólicos.

Respiratorias

Síndrome del distrés respiratorio del adulto por exceso de fluido terapia

El síndrome de dificultad respiratoria del adulto, o edema pulmonar no cardiogénico, es una complicación potencialmente mortal de la CAD y del EHHNC que

afortunadamente ocurre raramente. Se cree que se puede ser debido al aumento de agua en los pulmones y la reducción de la distensibilidad pulmonar. Estos cambios pueden ser similares a los que ocurren en las células cerebrales que conducen a edema cerebral, lo que sugiere que se trata de un fenómeno biológico común en los tejidos.

Otras

Complicaciones tromboembólicas. La deshidratación severa y la hipertonicidad pueden resultar en la interrupción osmótica de las células endoteliales, lo que lleva a una liberación de tromboplastinas tisulares y vasopresina elevada causada por el estado del líquido, lo que puede contribuir a una mayor hipercoagulabilidad. Por estas razones se recomienda la anticoagulación, aunque el beneficio no se ha evaluado adecuadamente de forma prospectiva.

También se han descrito otras complicaciones graves en estos casos como coagulación intravascular diseminada, rhabdomiólisis, como consecuencia de la gravedad del episodio más los factores desencadenantes.

Resolución del episodio

Como hemos comentado previamente no hay acuerdo completo en la definición del EHH y por lo tanto tampoco en cómo definir la resolución. La mayoría de los autores defienden que lo más lógico es hacer una evaluación global y confirmar que se han resuelto todas las alteraciones relacionadas: osmolalidad sérica medida o calculada <300 mOsm/kg, la hipovolemia (diuresis $\geq 0,5$ ml/kg/h mantenida), el estado cognitivo está similar al estado previo y la glucosa en sangre <270 mg/dl.

Prevención

Centrar la medicina en la prevención es un objetivo fundamental de la medicina de nuestros días. En el caso de los ingresos por EHH no sólo supone evitar una complicación con una mortalidad y morbilidad elevadas, sino además se conseguiría disminuir el elevado coste en hospitalización que supone. En este aspecto es muy diferente el planteamiento en función del tipo de asistencia sanitaria. La ADA hace una reflexión sobre la necesidad de abordar el problema del acceso a la sanidad de los pacientes con DM, pues ha detectado casos graves de descompensaciones hiperglucémicas por suspensión de administración de insulina por problemas económicos (descrito sobre todo en afroamericanos urbanos).

Salvando estas diferencias, existe acuerdo en que, el pilar fundamental para prevenir esta complicación de la DM es el mejor acceso a la educación diabetológica. Conseguir que los pacientes adquieran conocimientos para manejar la DM

y su tratamiento en los días de enfermedad debe ser un objetivo fundamental de la educación diabetológica, repasando periódicamente con los pacientes que esto sea así. La supervisión adecuada y la ayuda del personal o la familia pueden evitar muchas de las admisiones por el EHH, pues recordemos que el factor agravante más importante es la deshidratación que puede no ser reconocida en las personas mayores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Francisco J. Pasquel, Guillermo E. Umpierrez Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes Care* 2014; 37:3124–3131
2. V. Álvarez de Frutos, M Carmen García García, S. Herranz Antolín, E. Costilla Martín. Capítulo 9.3. Coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico. Algoritmos clínicos en Medicina. ISBN: 878-84-692-4374-9.
3. Maya Fayfman, Francisco J. Pasquel, Guillermo E. Umpierrez. Management of Hyperglycemic Crises Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin N Am* 101 (2017) 587–606.1
4. Esra Karslioglu, Amy C Donihi, Mary T Korytkowski. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ* 2019; 365.
5. Arnav Shah, Andrew Deak, Shaneisha Allen, Elayna Silfani, Christina Koppin, Yaara Zisman-Ilani, Imali Sirisena, Christina Rose, Daniel Rubin. Some characteristics of hyperglycaemic crisis differ between patients with and without COVID-19 at a safety-net hospital in a cross-sectional study. *Ann Med.* 2021 Dec;53(1):1642-1645.
6. Abbas e. Kitabchi, PHD, MD, Guillermo E. Umpierrez, MD, John M Miles, MD, Joseph N. Fisher, MD. Hyperglycemic Crises in Adult Patients with Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1335–1343.
7. Joint British Diabetes societies for inpatient care. The Management of Hyperosmolar Hyperglycaemic State (HHS) in adults. February 2022.
8. Jeannette Goguen, Jeremy Gilbert, Marco Baldrighi1, Pier P. Sainaghi1, Mattia Bellan1, Ettore Bartoli1 and Luigi M. Castello. 2018 Clinical Practice Guidelines Hyperglycemic Emergencies in Adults Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 42 (2018) S109–S114.
9. Marco Baldrighi1, Pier P. Sainaghi1,2, Mattia Bellan1,3, Ettore Bartoli1 and Luigi M. Castello. Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Pragmatic Approach to Properly Manage Sodium Derangements. *Current Diabetes Reviews*, 2018, 14, 534–541.
10. Naif Ali Alghamdi, MD, Paityn Major, Dipayan Chaudhuri, Janice Tsui, Brent Brown, Wesley H. Self, Matthew W. Semler, Mahesh Ramanan, Bram Rochweg. Saline Compared to balanced Crystalloid in Patients With Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Explor.* 2022 Jan 6;4(1): eO613.

11. Ketan K. Dhatariya, Priyathama Vellanki. Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA). *Curr Diab Rep* (2017) 17: 33.
12. H. Evan Dingle, Corey Slovis. Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome Management.
13. Glenn Matfin Endocrine and Metabolic Medical Emergencies, Chapter IX. Glucose Disorders, 2014. Endocrine Press.
14. Leigh Anne JACOBSON, Kathleen JERGUSON, LeeAnna SPIVA, Danielle FRASER. Evaluation of an intensive insulin transition protocol in the intensive care unit setting: a before and after study. *Pharmacy Practice (Internet)* 2012 Jan-Mar;10(1):45-51.





Enfermedad cardiovascular

María Maíz Jiménez

RESUMEN

Las complicaciones macrovasculares en los pacientes con diabetes *mellitus* producen una elevada morbimortalidad. De ellas, la enfermedad cardiovascular es la que mayor impacto tienen en la supervivencia. En su patogenia se encuentra, como mecanismo principal, el desarrollo de arteriosclerosis coronaria. En la evolución de dicha arteriosclerosis tiene un papel fundamental la propia hiperglucemia, otros factores de riesgo cardiovascular y el estrés oxidativo. Las herramientas terapéuticas se han centrado en controlar la hiperglucemia y evitar los factores de riesgo modificables; sin embargo, teniendo en cuenta las posibilidades de modular dicho estrés oxidativo, existen intervenciones basadas en el control de la inflamación y de ese ambiente prooxidante que pueden ayudarnos a mejorar el pronóstico de estos pacientes. En este capítulo revisaremos los mecanismos principales por los que se desarrolla la enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes *mellitus*, sus principales características y cómo abordarla desde un punto de vista nutricional y centrado en mejorar ese ambiente tóxico.

Palabras clave

Diabetes *mellitus*, Cardiomiopatía diabética, Complicaciones diabéticas, Enfermedad cardiovascular, Estrés oxidativo, Antioxidantes.

ÍNDICE

- **INTRODUCCIÓN**
- **EPIDEMIOLOGÍA**
- **FISIOPATOLOGÍA**
- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**
- **DIAGNÓSTICO**
- **MANEJO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO**

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones macrovasculares en los pacientes con diabetes *mellitus* (DM) son la enfermedad cardiovascular (ECV), la arteriopatía periférica y la enfermedad cerebrovascular. De todas ellas, la ECV supone la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con DM. Además, los pacientes con ECV y DM tienen un peor pronóstico que aquéllos sin DM. La característica principal es la estenosis arterial producida por la placa de ateroma. En su etiopatogenia van a influir no sólo la hiperglucemia, sino otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), también presentes en alta proporción de pacientes con DM, como pueden ser la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y la enfermedad renal; así como el estrés oxidativo, que tiene un papel fundamental en el desarrollo de la arteriosclerosis. A pesar de los avances en las terapias farmacológicas e intervencionistas, los resultados en cuanto a prevención primaria y secundaria siguen siendo insuficientes. Teniendo en cuenta la importancia del estrés oxidativo en la evolución de la ECV, vamos a revisar qué intervenciones se pueden hacer a ese nivel para prevenir y tratar la ECV en los pacientes con DM.

EPIDEMIOLOGÍA

La DM es una enfermedad crónica con una prevalencia en constante aumento en todo el mundo. Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de adultos con DM ha aumentado 4 veces desde 1980 a 2014. Esto es debido en parte al envejecimiento de la población, el aumento de prevalencia de obesidad y la falta de ejercicio físico. Según los últimos datos proporcionados por el Ministerio de Sanidad, la prevalencia de DM en la población general en España en 2017 fue del 6,8%, siendo la gran mayoría DM tipo 2. Los pacientes con DM tienen de 2 a 4 veces mayor riesgo de desarrollar ECV que la población general. Esto supone una elevada morbilidad y es la principal causa de mortalidad entre los pacientes con DM, siendo responsable de hasta el 50% de las muertes en esta población. Los pacientes con DM, además, tienen con frecuencia varios factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones a nivel vascular como pueden ser la edad, la resistencia a la insulina, la dislipemia, la hipertensión arterial y la propia hiperglucemia.

FISIOPATOLOGÍA

La ECV en los pacientes con DM tiene su origen en el desarrollo de arteriosclerosis en las arterias coronarias. La arteriosclerosis es un proceso crónico mediante el cual las arterias se endurecen y se estrechan, produciendo una reducción del flujo sanguíneo por la producción de la placa de ateroma. La rotura de la placa de ateroma va a inducir la agregación plaquetaria, activar la cascada de la coagulación, la

formación de trombos y la consecuente obstrucción al flujo sanguíneo. Esta reducción del flujo sanguíneo produce, por tanto, una reducción de la llegada de sangre y oxígeno a los tejidos, generando como elemento final la cardiopatía isquémica. La génesis de la placa de ateroma se encuentra inducida por el estrés oxidativo. Se define como estrés oxidativo al desequilibrio entre los mecanismos responsables de la producción y la neutralización de los compuestos reactivos, como las especies reactivas de oxígeno (EROs) capaces de causar un daño molecular oxidativo. En condiciones fisiológicas, las concentraciones de EROs son fluctuantes y están moduladas por sistemas antioxidantes. Si este equilibrio se rompe, como por ejemplo en el caso de la hipertensión, dislipemia, DM, obesidad y enfermedades agudas, los niveles de EROs aumentan. Esto puede dar lugar a un aumento de la síntesis y la actividad de sistemas enzimáticos pro-oxidantes relacionados con la progresión de arteriosclerosis. Un ejemplo son la nicotinamida adenina dinucleótido fosfatasa oxidasa (NOX) y la mieloperoxidasa (MPO). Estos sistemas dan lugar a formación de EROs como el anión superóxido (O_2^-), el peróxido de oxígeno (H_2O_2), responsables de la formación de eicosanoides activos como isoprostanos y tromboxanos; sustancias relacionadas con la progresión de la arteriosclerosis. Existen varias isoformas de NOX aunque el impacto de las diferentes isoformas aún está a debate, la NOX2 ha demostrado tener un papel fundamental en el inicio y progresión de la arteriosclerosis. Se encuentra presente en células musculares lisas vasculares, macrófagos, fibroblastos, plaquetas y células endoteliales.

La hiperglucemia crónica induce unos efectos tóxicos de manera generalizada en todos los órganos del cuerpo. El sistema vascular es uno de los que más se ve afectado tanto a nivel microvascular como macrovascular. La fisiopatología de la ECV en los pacientes con DM es compleja y multifactorial, pero está íntimamente relacionada con el efecto tóxico derivado de la hiperglucemia y de la hiperlipemia. Las células endoteliales no tienen capacidad de reducir la absorción de glucosa ante estados de hiperglucemia, por lo que esta hiperglucemia intracelular va a ocasionar un daño celular asociado al estrés oxidativo. Esto se debe en parte al aumento de los productos de la glicosilación avanzada (AGE), de la expresión de los receptores de AGEs, de la vía de los polioles, de la actividad de la vía de las hexosaminas y de la activación de isoformas de la proteinquinasa C (PKC). El aumento de los AGE va a producir en ciertas células la generación de EROs, que van a producir la activación del factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). La activación de NF- $\kappa\beta$ va a inducir la inflamación y promover la trombosis vascular, mediante la transcripción de varios genes como la endotelina 1 (importante vasoconstrictor), y otros mediadores inflamatorios como el factor tisular, proteína inflamatoria de macrófago 1, trombosmodulina, IL-1, IL-6 y TNF-gamma. Además, la hiperglucemia va a producir la inhibición de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) y una reducción del óxido nítrico en las células vasculares, produciendo una vasoconstricción.

Además de esa glucotoxicidad, se va a producir también una lipotoxicidad. El aumento de niveles de colesterol en plasma hace que aumente la migración de lípidos, sobretodo LDL, al interior de la pared endotelial, acumulándose en el subendotelio. Ahí son oxidadas por EROs, dando lugar a LDL oxidadas (LDLox), y van a producir una activación de las células endoteliales induciendo la adhesión de moléculas que reclutan monocitos y células T; así como activación de las células musculares lisas vasculares, induciendo la proliferación del músculo liso de la pared arterial y el acúmulo de colágeno. Los monocitos van a diferenciarse en macrófagos, que van a incluir en su interior a las LDL, liberando citoquinas proinflamatorias y EROs para continuar oxidando las LDL, formando las células espumosas. Todo esto va a dar lugar a la placa de ateroma.

La vasculatura dispone de mecanismos para protegerse contra la excesiva formación de EROs mediante sistemas enzimáticos antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasas (GP) y paraoxonasas (PON). Estos sistemas neutralizarían los EROs permitiendo la vasodilatación, inhibiendo la adhesión de las células inflamatorias al endotelio, reduciendo la apoptosis, la proliferación de las células lisas vasculares y la migración.

Existen ciertos biomarcadores de estrés oxidativo como pueden ser la 8-iso-prostaglandina $F_2\alpha$ urinaria, péptido derivado de NOX2 sérico, MPO y LDLox, aunque su uso queda relegado al ámbito de la investigación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ECV engloba diferentes entidades clínicas como son: la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, la miocardiopatía diabética y la muerte súbita.

Cardiopatía isquémica

Es un conjunto de entidades diversas derivadas del desequilibrio entre la demanda de oxígeno del miocardio y el aporte a través de las arterias coronarias. El espectro clínico de la cardiopatía isquémica es muy variado, desde la ausencia de síntomas a la muerte súbita. Puede tener un curso lento debido al estrechamiento progresivo de la luz arterial por el crecimiento de la placa de ateroma, y uno agudo y crítico por oclusión parcial o completa de la luz coronaria por trombosis o vasoespasmos. En un principio, dicho crecimiento progresivo puede ser asintomático. Aparecerá angina estable cuando la obstrucción arterial no permita un flujo suficiente en caso de esfuerzos, desencadenándose la clínica. Ésta puede ser típica: dolor torácico, opresivo, retroesternal, irradiado a brazo o cuello, acompañado de síntomas vagales; pero también puede haber presentaciones atípicas, muy frecuentes en los pacientes diabéticos o en ancianos. La clínica se desencadena con el esfuerzo y cede con el reposo. El síndrome coronario

agudo, sin embargo es un cuadro agudo, producido por la rotura, ulceración, fisura, erosión o disección de la placa de ateroma que va a conducir a la formación de un trombo en la luz arterial. Esto puede conducir a necrosis del tejido miocárdico, dando lugar al infarto agudo de miocardio. Si la oclusión del vaso es total, esto puede dar lugar a una isquemia transmural, dando lugar a el síndrome coronario agudo con elevación del ST. Si la oclusión es parcial o intermitente, dará lugar a un síndrome coronario sin elevación del ST lo que puede producir una isquemia subendocárdica.

Insuficiencia cardíaca

El concepto de cardiomiopatía diabética es controvertido. Se refiere a una función o estructura miocárdica anormal en ausencia de enfermedad coronaria, valvular o hipertensión. Se caracteriza por hipertrofia miocárdica y disfunción diastólica que puede conducir a fallo cardíaco con fracción de eyección conservada. Según algunos autores, englobaría también aquellos fallos cardíacos que cursen con fracción de eyección reducida. El espectro clínico puede ir desde alteraciones funcionales y estructurales asintomáticas hasta cuadros de clínica franca de insuficiencia cardíaca. Según los síntomas predominantes se puede clasificar en insuficiencia cardíaca izquierda (en la que predomina la congestión pulmonar), insuficiencia cardíaca derecha (con predominio de congestión hepática, esplácica y de miembros inferiores) e insuficiencia cardíaca biventricular.

Muerte súbita

Se define como el colapso o paro cardíaco súbito secundario a arritmias cardíacas. La hiperglucemia crónica puede producir ciertos tipos de alteraciones de la conducción cardíaca, como pueden ser taquicardia o taquicardia sinusal, bloqueos de rama, fibrilación auricular y bloqueos auriculoventriculares. Este tipo de alteraciones se relacionan con neuropatía cardíaca autonómica, por lo que se podrían considerar desde un punto de vista teórico como parte de las complicaciones microvasculares.

DIAGNÓSTICO

Cardiopatía isquémica

En caso de sospecha de enfermedad coronaria, se debe realizar una prueba de detección de isquemia. El método de elección en la mayoría de los casos es la ergometría. En caso de que ésta no pueda realizarse o los resultados no sean concluyentes, se realizaría una gammagrafía de perfusión miocárdica con ejercicio físico, con vasodilatadores o con dobutamida. En el caso del ecocardiograma

de estrés, permite constatar las alteraciones de la contractilidad regionales inducidas por la isquemia, además de dar información sobre la función diastólica, la valoración valvular y pericárdica. El empleo de la angio-TC de arterias coronarias permite el diagnóstico de arteriosclerosis, con un elevado valor predictivo negativo, mediante la cuantificación cálcica de las arterias coronarias en casos de dolor atípico o resultados no concluyentes de otras pruebas. El inconveniente es que nos aportaría información anatómica pero no funcional. La cardiorresonancia magnética de estrés permite ver cambios en la motilidad parietal inducidos por el estrés. Es la prueba que ofrece mejor resolución en cuanto a la extensión y la viabilidad miocárdica, sin embargo su elevado coste y la falta de disponibilidad hacen que su uso no esté generalizado.

La coronariografía permite visualizar el contorno de la luz de las arterias coronarias mediante la inyección de contraste radiológico. Permite por un lado hacer el diagnóstico, determinar la extensión, morfología y severidad de las estenosis coronarias lo que la hace una prueba indispensable para decidir la estrategia de revascularización y como herramienta pronóstica. Permite también la realización de ventriculografía y la medición de presiones intracavitarias. Además, permite intervenir sobre dichas las lesiones coronarias mediante métodos de revascularización endoluminales percutáneos y la implantación de *stents*.

En caso de síndrome coronario agudo, el electrocardiograma es la principal herramienta diagnóstica. Los marcadores de daño miocárdico (troponina T o I) nos indican si ha habido necrosis miocárdica. El ecocardiograma transtorácico también es útil para detectar alteraciones de la contractilidad segmentaria y en caso de sospecha de complicaciones mecánicas. La radiografía de tórax nos puede ayudar en caso de sospecha de insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular o pulmonar.

Insuficiencia cardíaca

El diagnóstico es principalmente clínico, con apoyo de algunas pruebas complementarias que nos pueden ayudar a determinar el origen de la insuficiencia cardíaca, así como el grado de severidad. El electrocardiograma nos ayuda a detectar arritmias, isquemia y/o hipertrofia ventricular, entre otras alteraciones. La radiografía de tórax no sólo nos sirve para descartar otras causas de disnea, también nos ayuda a valorar crecimiento de cavidades, presencia de derrame pleural o signos de congestión. Los datos de laboratorio como los marcadores de daño miocárdico o la determinación en plasma de niveles de péptido natriurético tipo B también pueden apoyar el diagnóstico. El ecocardiograma transtorácico es fundamental para el estudio diagnóstico y el enfoque terapéutico.

Arritmias cardíacas

El electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones es la prueba complementaria fundamental para el diagnóstico de las arritmias. Se deben valorar la frecuencia cardíaca, la regularidad y la duración de los complejos QRS y las ondas P. En ocasiones, las arritmias son de aparición paroxística, por lo que puede ser necesaria la colocación de un monitor Holter durante 24 horas para su detección. Además, se debe incluir un análisis completo para descartar posibles causas desencadenantes o favorecedoras.

MANEJO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El manejo de la ECV se ha basado clásicamente en la prevención de los eventos cardiovasculares mediante el control de los factores de riesgo modificables y el restablecimiento del flujo arterial mediante técnicas percutáneas o quirúrgicas. A pesar de todos los esfuerzos realizados hasta ahora, la ECV sigue ocasionando una importante morbimortalidad en los pacientes con DM. En este capítulo nos vamos a centrar en el uso de estrategias dirigidas a reducir el estrés oxidativo como herramienta para prevención primaria o secundaria de las ECV en los pacientes con DM.

Fármacos

Los fármacos antidiabéticos son un pilar fundamental en el control glucémico y por tanto en la reducción de complicaciones macrovasculares. Vamos a revisar aquéllos que además hayan demostrado algún beneficio en cuanto a la prevención de ECV debido a su efecto sobre el estrés oxidativo.

Metformina

Forma parte del tratamiento de primera elección en la DM. Es un activador de proteinquinasa activada por AMP (AMPK), reduce la síntesis hepática de glucosa y mejora la sensibilidad periférica a la insulina. Además de su capacidad hipoglucemiante y la prevención de ECV, se le atribuyen también efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Estudios en animales han puesto de manifiesto cómo el tratamiento con metformina puede reducir los niveles de diacilglicerol, inhibir la translocación de PKC, inhibir la NOX, aumentar la biodisponibilidad de NO en el endotelio, reducir la respuesta proinflamatoria endotelial, inhibir la activación de NF- κ B, reducir la respuesta de los monocitos y los macrófagos a LDLox, reducir la producción de citoquinas y reducir la secreción de sustancias protrombóticas.

Tiazolidinedionas

En este grupo se incluyen la rosiglitazona y la pioglitazona. Son moléculas capaces de aumentar la sensibilidad periférica a la insulina mediante la activación

del receptor PPAR- γ . Se les atribuye un efecto antiinflamatorio debido al incremento de la adiponectina, la inhibición de la producción de AGE y la reducción de PCR independiente de la reducción de la glucemia. Se han demostrado ciertos efectos sobre la función endotelial en pacientes con enfermedad coronaria, como una reducción de la rigidez arterial y una reducción de la tensión arterial. Sin embargo, el aumento del riesgo de infarto de miocardio y de insuficiencia cardíaca asociado al uso de rosiglitazona ha ocasionado su retirada del mercado y que la pioglitazona se encuentre contraindicada en cardiópatas.

Terapias incretínicas

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona incretínica que produce un estímulo de la secreción pancreática de insulina, un enlentecimiento en el vaciamiento gástrico y una reducción de la producción endógena de glucosa. Diversos estudios han puesto de manifiesto el efecto de estos fármacos en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares. Se le han atribuido también efectos antiinflamatorios y antioxidantes, como inhibición de TNF- α , inhibición de la fibrinólisis, reducción de niveles de moléculas adhesivas del endotelio y musculatura lisa vascular, aumento de la producción de NO, inhibición de PKC- α , NOX, NF- $\kappa\beta$ y una sobreexpresión de superóxido dismutasa. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4) son otro grupo de fármacos con efecto incretínico. Se le han atribuido efectos antiinflamatorios mediante la reducción de marcadores inflamatorios como PCR e IL-6; sin embargo su efecto sobre la reducción de ECV no ha sido demostrado.

Inhibidores selectivos del cotransportador de sodio/glucosa 2 (SGLT-2)

Este grupo de fármacos producen una reducción en la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal. Su efecto glucosúrico produce pérdida de peso, además de una inhibición del sistema renina-angiotensina. Estudios recientes han puesto de manifiesto su efecto cardioprotector debido a su efecto antiinflamatorio y antioxidante. En particular, la dapaglifozina puede atenuar la formación de la placa de ateroma, aumentar la estabilidad de las lesiones, reducir la producción de IL-1B y la reducción de producción mitocondrial de EROs. Actualmente tienen indicación en la prevención y tratamiento de la ECV.

Ejercicio físico

Existen múltiples estudios que han evaluado el efecto del ejercicio físico sobre el estrés oxidativo. El ejercicio físico realizado de manera regular se sabe que mejora el control glucémico, la sensibilidad a la insulina, la reducción de la grasa visceral, la tensión arterial y el perfil lipídico (reduciendo los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL y aumentando los niveles de HDL). Se han visto beneficios

también a nivel vascular en cuanto al aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico. Durante el ejercicio, existe un aumento en la formación de EROs debido al aumento de consumo de oxígeno por los tejidos; sin embargo, la realización de ejercicio físico de manera regular consigue un aumento de la capacidad antioxidante mediante una reducción de los niveles de daño celular, un aumento de la actividad de la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa. También se han objetivado reducciones en mediadores proinflamatorios como la PCR, IL-6 y TNF-alfa y un aumento de citoquinas antiinflamatorias como la IL-4, IL-10 y la adiponectina.

Dieta

Las intervenciones nutricionales en los pacientes con diabetes han ido tradicionalmente encaminadas a mejorar el control glucémico y a la reducción de peso en el caso de pacientes con obesidad. En este apartado nos vamos a centrar más en qué alimentos o patrones dietéticos han demostrado tener algún beneficio a nivel antioxidante o antiinflamatorio.

Patrones dietéticos

Si tenemos en cuenta los diferentes patrones dietéticos recomendados por la *American Diabetes Association* (ADA) para el control de los pacientes con DM, el que ha demostrado una reducción de los eventos cardiovasculares es la dieta mediterránea. Esta dieta se caracteriza principalmente por una ingesta elevada de aceite de oliva, fruta, frutos secos, vegetales, legumbres y cereales; una ingesta moderada de pescado y aves; y una ingesta baja de productos lácteos y carnes rojas. Esta dieta es rica en vitaminas antioxidantes (β caroteno, vitamina C, vitamina E), folato, fitoquímicos (flavonoides) y minerales como el selenio. Además de su efecto sobre el perfil lipídico, se le conocen beneficios en cuanto a la reducción del estrés oxidativo. Se ha postulado que la acción sinérgica de varios alimentos que componen esta dieta son los que tendrían un papel fundamental en la reducción del estrés oxidativo y no los alimentos concretos de manera aislada. Esto podría explicar por qué el uso aislado de antioxidantes no ha demostrado un beneficio clínico claro.

Frutas y verduras

Las frutas y verduras son alimentos ricos en antioxidantes y polifenoles como vitamina C, vitamina E y carotenoides. Se ha visto que su consumo da lugar a una reducción de los marcadores de estrés oxidativo e inflamación como la superóxido dismutasa, oxLDL, PCR y TNF α , entre otros. Además, su efecto sobre la pared vascular puede dar lugar a una reducción de la tensión arterial y una mejora de la función endotelial. Por supuesto, sin contar con su alto

contenido en fibra, que ayuda a reducir la respuesta insulínica y a reducir los niveles de colesterol.

Existen múltiples estudios que han evaluado el efecto del consumo de frutas y verduras en el desarrollo de ECV. En un metaanálisis que evaluó 95 estudios, se objetivó una reducción de riesgo relativo para cardiopatía isquémica, ECV y mortalidad por cualquier causa con el consumo de más de 200 g de frutas y verduras al día. Esta relación se ha objetivado también al evaluar de manera independiente tanto el consumo de frutas como el de verduras. Existe además una relación lineal inversa entre el desarrollo de ECV y consumo de hasta 800 gramos al día de frutas y verduras, relación que se convierte en no lineal con consumo de cantidades mayores. Al evaluar diferentes tipos de verduras, se ha encontrado una relación inversa entre el consumo de manzanas, peras, cítricos, vegetales de hoja verde y vegetales crucíferos, y el riesgo de ECV y mortalidad de cualquier causa. El consumo de verduras, frutas y legumbres de manera conjunta también ha demostrado una relación inversa con el desarrollo de ECV y muerte por ECV. Al analizar el consumo de legumbres de manera aislada, los datos son controvertidos.

Cereales integrales

El consumo de cereales integrales forma también parte fundamental de la dieta recomendada a los pacientes con DM por su menor índice glucémico. Diversos estudios han puesto de manifiesto que consumos de más de 90 g al día se relacionan inversamente con el riesgo de ECV, entre otros efectos. Además, la relación es lineal cuando se aumenta este consumo hasta 225 g al día. No existen estudios que hayan evaluado el efecto de consumir cantidades mayores. En cuanto al tipo de productos, los que han demostrado estos beneficios son el pan integral, los cereales de desayuno integrales y el salvado.

Frutos secos

Son una fuente importante de proteínas, grasas insaturadas, ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados, fibra, antioxidantes como los fitoquímicos y micronutrientes como el selenio, zinc y vitaminas A, E y C. El consumo de frutos secos ha demostrado reducir los eventos cardiovasculares. Además de los beneficios a nivel clínico, se ha observado cómo el consumo de frutos secos produce un aumento de los niveles de oxLDL, glutatión, superóxido dismutasa, un aumento de la actividad de la catalasa, una mejor actividad de la xantina oxidasa, un aumento de la capacidad antioxidante en plasma y un aumento del potencial reductor férrico. Los estudios se han realizado con diferentes frutos secos que tienen una composición variable. Según un metaanálisis de los principales estudios, la ingesta de 30 gramos al día de una mezcla de frutos secos consiguió una reducción del 30% de eventos cardiovasculares.

Vitaminas y minerales

Las vitaminas y minerales que tienen propiedades antioxidantes son: vitamina E, vitamina C, betacaroteno, selenio y zinc. El uso de estos micronutrientes sin existencia de déficit confirmado está muy extendido a lo largo del mundo. Diferentes estudios randomizados no han conseguido demostrar el beneficio de suplementar con alguno de estos agentes, bien solos o en combinación en la prevención o tratamiento de la ECV. En la última revisión de la USPSTF (*The US preventive Services Task Force*) se hace una revisión sobre el uso de vitaminas para prevención de ECV y se concluye que el uso de vitamina E (con o sin vitamina C o selenio) no produce ningún beneficio en cuanto a la prevención de ECV; tampoco el uso de multivitamínicos, vitamina A (sin betacaroteno) o el selenio. Además, se observó cómo la suplementación podría tener efectos deletéreos como el uso de betacaroteno, que se asoció a aumento de ECV y cáncer de pulmón en pacientes de alto riesgo; la vitamina A puede aumentar el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas; la vitamina E, el riesgo de ictus hemorrágico y cáncer de próstata; y la vitamina C el riesgo de cálculos renales. Por el contrario, en una revisión sistemática reciente, Jenkins *et al.* encontraron que el uso de selenio tomado de manera aislada no tenía ningún efecto protector en el desarrollo de ECV. Sin embargo, cuando se utilizaba un combinado de antioxidantes que incluía selenio, se observó una reducción de la mortalidad por ECV comparada con el uso de combinaciones de antioxidantes que no incluían selenio. A pesar de ello, los autores recomiendan que hasta que no existan más estudios a largo plazo, es preferible recibir las vitaminas y minerales antioxidantes a través de los alimentos de la dieta.

Existe también otro problema a tener en cuenta, que es la escasa solubilidad, permeabilidad y estabilidad que tienen ciertas sustancias antioxidantes. Esto puede ser responsable de los malos resultados de los ensayos clínicos realizados hasta ahora. Por eso, se ha propuesto innovar en el sistema de vehiculización de fármacos, como pueden ser las micropartículas, las nanopartículas o los liposomas. De esta manera, se podría aumentar la permeabilidad de ciertos antioxidantes hacia el interior de las membranas celulares e intensificar su acción a dicho nivel.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Suppl 1): S46-60.
- Aune D. Plant Foods, Antioxidant Biomarkers, and the Risk of Cardiovascular Disease, Cancer, and Mortality: A Review of the Evidence. *Adv Nutr*. 2019;10(Suppl_4):S404-21.
- Bitok E, Sabaté J. Nuts and Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61(1): 33-7.
- Charlton A, Garzarella J, Jandeleit-Dahm KAM, Jha JC. Oxidative Stress and Inflammation in Renal and Cardiovascular Complications of Diabetes. *Biology (Basel)*. 2020; 10(1): 18.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018; 378(25): e34.
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019; 42(5): 731-54.
- Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019; 21(4): 21.
- Jenkins DJA, Kitts D, Giovannucci EL, Sahye-Pudaruth S, Paquette M, Blanco Mejia S, et al. Selenium, antioxidants, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2020; 112(6): 1642-52.
- Lorenzon Dos Santos J, Quadros AS de, Weschenfelder C, Garofallo SB, Marcadenti A. Oxidative Stress Biomarkers, Nut-Related Antioxidants, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2020; 12(3): E682.
- Pignatelli P, Menichelli D, Pastori D, Violi F. Oxidative stress and cardiovascular disease: new insights. *Kardiol Pol*. 2018; 76(4): 713-22.
- Suarez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarque J, Losada Galván I, Miguel Campo B, Catalán Martín P, et al. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 8ª ed. Madrid: Hospital universitario 12 de octubre, 2016.
- Sunkara A, Raizner A. Supplemental Vitamins and Minerals for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2019; 15(3): 179-84.
- Teodoro JS, Nunes S, Rolo AP, Reis F, Palmeira CM. Therapeutic Options Targeting Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction and Inflammation to Hinder the Progression of Vascular Complications of Diabetes. *Front Physiol*. 2018; 9: 1857.
- Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020; 18(2): 110-6.
- Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Front Med*. 2020; 14(5): 583-600.



Enfermedad cerebrovascular

Lorena Suárez Gutiérrez

Teresa Temprano Fernández

RESUMEN

La enfermedad macrovascular tipo ictus es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Es también la primera causa de discapacidad permanente en la edad adulta y la segunda causa de demencia. Además, asociada a hiperglucemia, supone un gran problema de salud pública por su alto impacto socio-sanitario. El ictus e hiperglucemia se asocia con elevado riesgo nutricional. Los pacientes que sufren desnutrición tienen una mayor morbimortalidad. La detección precoz de la disfagia, de la hiperglucemia y del riesgo nutricional, así como su tratamiento tanto farmacológico como nutricional individualizado, fundamentalmente con nutrición enteral, por parte de un equipo multidisciplinar coordinado, son decisivos para disminuir la incidencia de desnutrición, complicaciones derivadas de la hiperglucemia y sus consecuencias.

Palabras clave | Enfermedad macrovascular; ictus; morbimortalidad; hiperglucemia; disfagia; desnutrición; nutrición enteral.



ÍNDICE

→ **INTRODUCCIÓN**

→ **EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y
DIAGNÓSTICO**

→ **FISIOPATOLOGÍA**

→ **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

→ **MANEJO: PREVENCIÓN Y
TRATAMIENTO**

INTRODUCCIÓN

El ictus isquémico se produce por una interrupción del flujo cerebral de manera abrupta, con afectación del territorio cerebral que depende del vaso afectado y de duración suficiente como para producir daño en el tejido.

EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

El ictus constituye un importante problema de salud pública ya que actualmente es la segunda causa de muerte en España, la primera causa de mortalidad entre las mujeres y una de las principales causas de discapacidad en el adulto. Se trata así mismo de la segunda causa de demencia tras la enfermedad de Alzheimer.

En el estudio IBERITUS, un estudio de base poblacional realizado en España durante el año 2016, la tasa de incidencia anual fue superior a 100 casos por 100 habitantes. Otro estudio recientemente publicado, analiza de forma retrospectiva los ingresos hospitalarios por ictus en España y la mortalidad asociada durante un periodo de 15 años (entre el año 2001 y 2015), estimándose una incidencia de 291 casos por cada 100.000 habitantes. Si bien se observa un aumento de la incidencia a lo largo de los años, la tasa de mortalidad ha disminuido lo que se puede poner en relación con el plan de mejora de atención al ictus que se ha ido desarrollando en nuestro país a lo largo de los años.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística, en España cada año mueren en torno a 27 mil personas a causa de un ictus. Además, debido al envejecimiento progresivo de la población con aumento de la esperanza de vida, se prevé un aumento paralelo de la incidencia de la enfermedad cerebrovascular.

Por otra parte, hay que tener en cuenta las secuelas de los pacientes tras el ictus con un elevado impacto no solo socioeconómico, sino en el ámbito familiar debido a la dependencia secundaria al ictus.

Por todo ello es importante incidir en los factores de riesgo modificables que hoy en día suponen el mayor porcentaje.

Subtipos etiológicos

Existen diferentes clasificaciones para definir los diferentes subtipos de ictus las cuales varían en función de criterios clínicos, factores de riesgo y/o de imagen utilizados.

En la práctica clínica la más utilizada es la del grupo de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología.

En ella se clasifica el ictus isquémico en cinco posibles subtipos, que se describen en la **¡ TABLA 1 ¡**.

TABLA 1 → Clasificación etiológica del ictus, GEECV

SUBTIPOS	CARACTERÍSTICAS
Aterotrombótico	<ul style="list-style-type: none"> • Aterosclerosis con estenosis >50% de la arteria extra o intracraneal correspondiente. • Aterosclerosis con estenosis <50% + al menos, dos de los siguientes FRV: HTA, DM, DL, tabaquismo, >50 años.
Cardioembólico	Cardiopatías embólicas.
Lacunar	Infarto subcortical de tamaño inferior a 1,5 cm.
Causa inhabitual	Infeccioso, hereditario, autoinmune, inflamatorio, tóxico...
Causa indeterminada	Por tres posibles motivos: <ul style="list-style-type: none"> • Coexistencia de causas. • Causa desconocida/ criptogénico. • Estudio incompleto.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo se pueden clasificar en modificables y no modificables **¡TABLA 2!**. Como se comentaba anteriormente, los factores de riesgo modificables, entre los que se encuentra la hiperglucemia, suponen hoy en día el mayor reto para conseguir una adecuada prevención tanto primaria como secundaria en adecuada en la patología cerebrovascular.

Edad. El riesgo de ictus aumenta con la edad llegando a duplicarse cada época a partir de los 55 años.

TABLA 2 → Factores de riesgo en el ictus

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES	FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES
Hipertensión	Edad
Dislipemia	Sexo
Diabetes <i>mellitus</i>	Herencia genética
Tabaco	Etnia
Alcohol.	Factores geográficos
Drogas de abuso	
Obesidad	
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño	
Anticonceptivos orales	
Terapias hormonales	
Otros: contaminación ambiental, sedentarismo	

Sexo. La patología cerebrovascular es más frecuente en los hombres, especialmente en lo que se refiere a la etiología aterosclerótica. Se cree que previo a la menopausia las hormonas pueden ejercer un efecto protector en la mujer. No obstante, debido a la mayor esperanza de vida en las mujeres la tasa de mortalidad es superior en edades avanzadas.

Raza. En población joven la incidencia general es superior en la raza negra. Si se tiene en cuenta etiologías concretas, la aterosclerosis en grandes vasos es más prevalente en la raza caucásica, mientras que la incidencia de aterosclerosis intracraneal es superior en la población asiática, o presencia de anemia de células falciformes como factor predisponente de ictus isquémico se presenta con más frecuencia en población afroamericana.

Herencia. Puede existir predisposición familiar en la patología cerebrovascular, tanto en lo que se refiere a determinados factores de riesgo (HTA, DM, DL) como a enfermedades concretas que pueden heredarse con un patrón dominante o recesivo (CADASIL, CARASIL...)

Hipertensión arterial. Es el principal factor de riesgo modificable, el más frecuente en su relación con el ictus isquémico, hemorrágico y la demencia de causa vascular.

El riesgo de padecer un ictus y la mortalidad relacionada con el mismo aumenta de forma proporcional al incremento de la tensión arterial

Las guías de 2017 de la AHA/ACC definen valores de hipertensión en cifras superiores a 130/80. En últimas recomendaciones sobre la prevención secundaria se establece un beneficio mantenido valores inferiores a las cifras mencionadas para los pacientes neurológicamente estables.

Dislipemia. Es uno de los principales factores de riesgo de aterosclerosis carotídea, tanto extra como intracraneal, por ello se En las últimas guías de la AHA de prevención secundaria de 2021 recomienda en pacientes con ictus previo y enfermedad arterioesclerótica, mantener niveles de LDL-C inferiores a 70 mg/dl con un nivel de evidencia IA.

Otros factores de riesgo modificables. El consumo de alcohol y el ictus isquémico tienen relación en forma de J, independientemente del sexo. El riesgo está asociado con el consumo excesivo de bebidas alcohólicas (superior a cuatro bebidas al día en hombres y tres en mujeres). Por encima de 60 g diarios de alcohol se ha asociado a recurrencia del ictus en 90 días. El consumo de alcohol se ha relacionado un aumento de incidencia de arritmias cardíacas y miocardiopatías que pueden ser fuentes embolígenas, aumenta la incidencia de hipertensión arterial y favorece la agregación plaqueta. El hábito tabáquico, por un efecto tóxico similar, puede duplicar el riesgo de sufrir un ictus.

FISIOPATOLOGÍA

La hiperglucemia en el ictus isquémico es muy habitual. Se calcula que, en la fase aguda del ictus, entre un 20% y 50% de pacientes la sufren. Estas cifras alcanzan el 100% en pacientes diabéticos, durante las primeras 8 horas. Si bien la gravedad inicial de las lesiones no varía significativamente entre pacientes diabéticos y no diabéticos, la mortalidad en pacientes diabéticos es notablemente mayor, de lo que podemos inferir que la diabetes repercute de forma considerable en el pronóstico y evolución de los pacientes con accidente cerebrovascular.

La presencia de hiperglucemia se asocia a mala evolución tras el ictus, con aumento del tamaño del área de lesión, mayores tasas de transformación hemorrágica (espontánea y con el tratamiento fibrinolítico) tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos, y peor pronóstico funcional. De este modo, el riesgo de muerte en pacientes no diabéticos que presentan hiperglucemia en la fase aguda del ictus se triplica respecto a los pacientes con normo glucemia.

Pero, **¿qué procesos moleculares se desarrollan en los estados de hiperglucemia que son tan patológicos para el paciente?**

Podríamos hablar de dos procesos fundamentales: por un lado, la glucosilación no enzimática y por otro el estrés oxidativo. Si bien son dos procesos que van de la mano, es interesante analizarlos por separado para luego poder dar una respuesta a su tratamiento más precisa.

Respecto a la glucosilación no enzimática, nos encontramos que, dada la alta reactividad de la molécula de glucosa, en estados de hiperglucemia, dicha molécula reacciona con diferentes moléculas, entre las que se incluyen lípidos, ácidos nucleicos y proteínas. Estas reacciones generan procesos de glucosilación, los cuales generan una gran cantidad de productos avanzados de glucosilación (AGE) los cuales pueden ser residuos como lisina y arginina de las proteínas. De este modo, la alteración que la glucosilación produce en la función de las proteínas tendrá como consecuencia un proceso acelerado de aterosclerosis.

En este sentido, podemos ver procesos de oxidación de la LDL glucosilada, ya que los receptores de la LDL no la reconocen. Esta oxidación, producida en el espacio subendotelial es uno de los principales mecanismos que inducen la respuesta inflamatoria de la pared arterial.

Por otro lado, respecto al flujo de salida del colesterol, se observa cómo la HDL glucosilada pierde parte de su función, por lo que disminuye la capacidad para promover el flujo de salida del colesterol celular.

Como decíamos, si bien la glucosilación enzimática y el estrés oxidativo son dos procesos distintos, éstos están íntimamente relacionados ya que la activación de RAGE estimula la vía de las hexosaminas que aumentan el estrés oxidativo. De

este modo, podemos observar que en un ambiente hiperglucémico se favorece la elevación crónica de la concentración de diacilglicerol, lo cual tiene consecuencia el aumento de estrés oxidativo, la disminución de la vasodilatación y el aumento de vasoconstricción, la alteración del balance pro/antitrombótico y la liberación de mediadores inflamatorios.

Centrémonos, por tanto, en el **estrés oxidativo**.

Como decíamos, los procesos de glucosilación no enzimática generan una concentración elevada de radicales libres, debido al aumento de la actividad mitocondrial como consecuencia de un mayor aporte de glucosa. Del mismo modo, la hiperglucemia favorece la traslocación en la membrana PKC, que tiene como consecuencia un aumento del estrés oxidativo a través de estimulación de la actividad NADPH oxidasa en las células endoteliales.

En los ictus con grandes áreas de penumbra (tejido cerebral viable, pero en situación de isquemia), la hiperglucemia incrementa el metabolismo anaerobio. Esto genera una acidosis láctica, con disfunción mitocondrial y producción de radicales libres, que promueve la aparición de cascadas biológicas que aceleran la muerte celular, empeorando la recuperación neurológica. La hiperglucemia puede también producir directamente la peroxidación de los lípidos y la muerte celular en el tejido metabólicamente dañado. Esta modificación de la LDL también produce una respuesta inmunogénica que interviene en el desarrollo del proceso aterosclerótico.

La hiperglucemia en el ingreso se asocia a peor pronóstico en los pacientes que reciben rtPA. La explicación fisiopatológica más plausible es la capacidad de la hiperglucemia para inhibir la fibrinólisis, al ser capaz de elevar los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Además, si se produce una recanalización precoz, parece favorecer el daño por reperfusión, debido a las lesiones que genera en la barrera hematoencefálica y en la microcirculación.

La PKC, además, desempeña un papel clave en la respuesta inflamatoria localizada que se da en áreas de lesión aterosclerótica. El aumento de radicales libres estimula la traslocación nuclear de NFkB. Por tanto, una multitud de mediadores inflamatorios son sintetizados y liberados, lo que permite, en último extremo, la transformación en células espumosas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas varían en función del territorio afectado.

Si la oclusión afecta al territorio de la arteria carótida interna, las manifestaciones son muy variables, incluso pueden pasar desapercibidas si existen buenas colaterales que compensan dicho territorio. El cuadro clínico más frecuente es el correspondiente a la afectación del territorio de la arteria cerebral media. Los

síntomas habituales son afectación motora y sensitiva en el hemicuerpo contralateral y el trastorno del lenguaje en el caso del hemisferio dominante. Puede producirse desviación oculocefálica en lesiones de la rama superior o trastorno campimétrico de las lesiones dependientes de la rama inferior. Si el territorio afectado pertenece a la arteria cerebral anterior clínicamente se observa afectación de motora y/o sensitiva de la extremidad inferior contralateral, fundamentalmente a nivel distal por la distribución somatotópica de la corteza.

Un infarto en territorio posterior puede afectar a nivel de arterias vertebrales, arteria basilar, arteria cerebral posterior o alguna de sus ramas. La oclusión distal de la arteria basilar puede producir alteración del nivel de consciencia (hasta el coma) asociado a afectación oculomotora y puede llegar a ser potencialmente mortal si no existe recanalización del vaso. Un infarto a nivel de las arterias vertebrales afectará principalmente al bulbo, causando los síndromes bulbares mediales o laterales. Si el infarto se localiza en el territorio de la arteria cerebelosa posterior, éste afectará a la parte del cerebelo más inferior y caudal. En el caso de la arteria cerebelosa anteroinferior, la clínica será dependiente de la afectación buboprotuberancial y cerebelosa ventral, será dorsal en el territorio dependiente de la arteria cerebelosa superior. Las manifestaciones clínicas de la arteria cerebral posterior variarán en función de si la localización es dependiente de ramas perforantes mesencefálicas, perforantes talámicas o ramas distales de la misma.

MANEJO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

En el momento actual no disponemos de evidencia suficiente para establecer cuál es el rango óptimo de control glucémico en el ictus agudo. En una revisión Cochrane no se ha demostrado mejor pronóstico cuando se intentaba mantener la glucemia en rango **70-135 mg/dl**. Un abordaje razonable a la luz de la evidencia es mantener una glucemia discretamente elevada, evitando hipoglucemias, pero sin hiperglucemias excesivas (Savopoulos, 2017).

Las guías de consenso de la *American Heart Association* (AHA) y la *American Stroke Association* (ASA) recomiendan un **rango glucémico de entre 140-180 mg/dl** en las primeras 24 horas tras un ictus (recomendación clase IIa, nivel de evidencia C), debiendo iniciar tratamiento hipoglucemiante si se superan estas cifras (Powers *et al.*, 2018). El estudio **GLIAS (GLycemía in Acute Stroke)** establece el valor de **155 mg/dL** como punto de corte para el inicio del tratamiento hipoglucemiante en el paciente con ictus agudo.

Por tanto, se recomienda mantener *glucemias entre 140-180 mg/dl* como objetivo del control, iniciándose tratamiento hipoglucemiante por encima de los **155 mg/dl**.

Resulta de interés conocer el estado metabólico previo del paciente, por lo que **se recomienda que, en la analítica de ingreso, se solicite una HbA1c**, para saber cómo era el control metabólico de los 3 meses previos, pudiendo así discriminar la hiperglucemia de estrés de una diabetes no diagnosticada previamente. Las guías AHA/ASA 2018 recomiendan el cribado de diabetes para todos los pacientes, preferiblemente mediante determinación de HbA1c (Powers et al., 2018).

Tratamiento farmacológico en el control glucémico

Los antidiabéticos orales deberán suspenderse al ingreso del paciente. Existe suficiente evidencia, en el momento actual, para postularse a favor del **tratamiento con insulina intravenosa para el manejo inicial del control glucémico en el paciente con ictus agudo**, por la facilidad y rapidez de efecto de la modificación terapéutica. Sin embargo, no existe suficiente evidencia del mejor protocolo para el control glucémico tras el ictus. Los resultados del estudio GIST UK no fueron concluyentes, probablemente por no alcanzar suficiente potencia. En los últimos años, el estudio *Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) Trial*, que evaluaba la eficacia del tratamiento intensivo con insulina endovenosa en perfusión continua versus pauta móvil de insulina subcutánea, no logró mostrar diferencias significativas en el pronóstico funcional de los pacientes a los 90 días del evento, si bien los objetivos glucémicos del grupo intensivo diferían mucho de los del grupo estándar, lo que pudo sesgar los resultados al aumentar el número de hipoglucemias en el primer grupo.

Tratamiento nutricional e ictus: generalidades

La desnutrición tras el ictus es otro factor que facilita las complicaciones. Los pacientes pueden tener serias interferencias en la nutrición debido a la presencia de disfagia o a un bajo nivel de conciencia. Las guías de la ESPEN establecen que **en todos los pacientes con ictus debe realizarse cribado de desnutrición en las primeras 48 horas y que el MUST puede ser útil para identificar a aquellos pacientes que se beneficiarán de soporte nutricional y es una herramienta validada para pacientes con ictus**.

Además, **la capacidad deglutoria debe examinarse antes de que el paciente coma, beba o tome medicación oral para prevenir el riesgo de aspiración** (Guías AHA/ASA 2018). Hay que tener en cuenta que la disfagia a líquidos es más frecuente, por lo que se evitarán éstos en fases iniciales, hasta comprobar que la deglución es normal. **Recomendamos una herramienta validada para el cribado de la deglución que se realizará en las primeras 24-48 h**. Las guías AHA/ASA 2018 comentan que no está bien establecido como realizar la valoración

instrumental de la deglución, por lo que la elección se basará en disponibilidad u otras consideraciones.

La ESPEN recomienda Si es previsible que el **bajo nivel de conciencia o la disfagia se mantengan más de 5-7 días, debe iniciarse alimentación enteral de forma precoz (<72 horas)**, por lo tanto tenerlo en cuenta en disfagia e ictus grave, en ictus de localización bulbar o situación crítica con necesidad de ventilación mecánica. La vía de administración de la nutrición enteral (NE), en el primer mes desde el evento, será preferentemente la sonda nasogástrica, debido a la evidencia existente en favor de esta frente a la gastrostomía. Esto siempre que se prevea que la NE durará <28 días y valorándose su retirada cuando se cubran el 75% de los requerimientos vía oral en 3 días consecutivos. En el caso de arrancamiento frecuente de la sonda en pacientes con una previsión de NE superior a 14 días se recomienda fijación nasal vs. gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) precoz. La PEG será la vía de acceso preferible si necesidad de NE>28 días con estabilización clínica.

En el período agudo, en pacientes estables con función renal normal, los **requerimientos nutricionales** serían las siguientes:

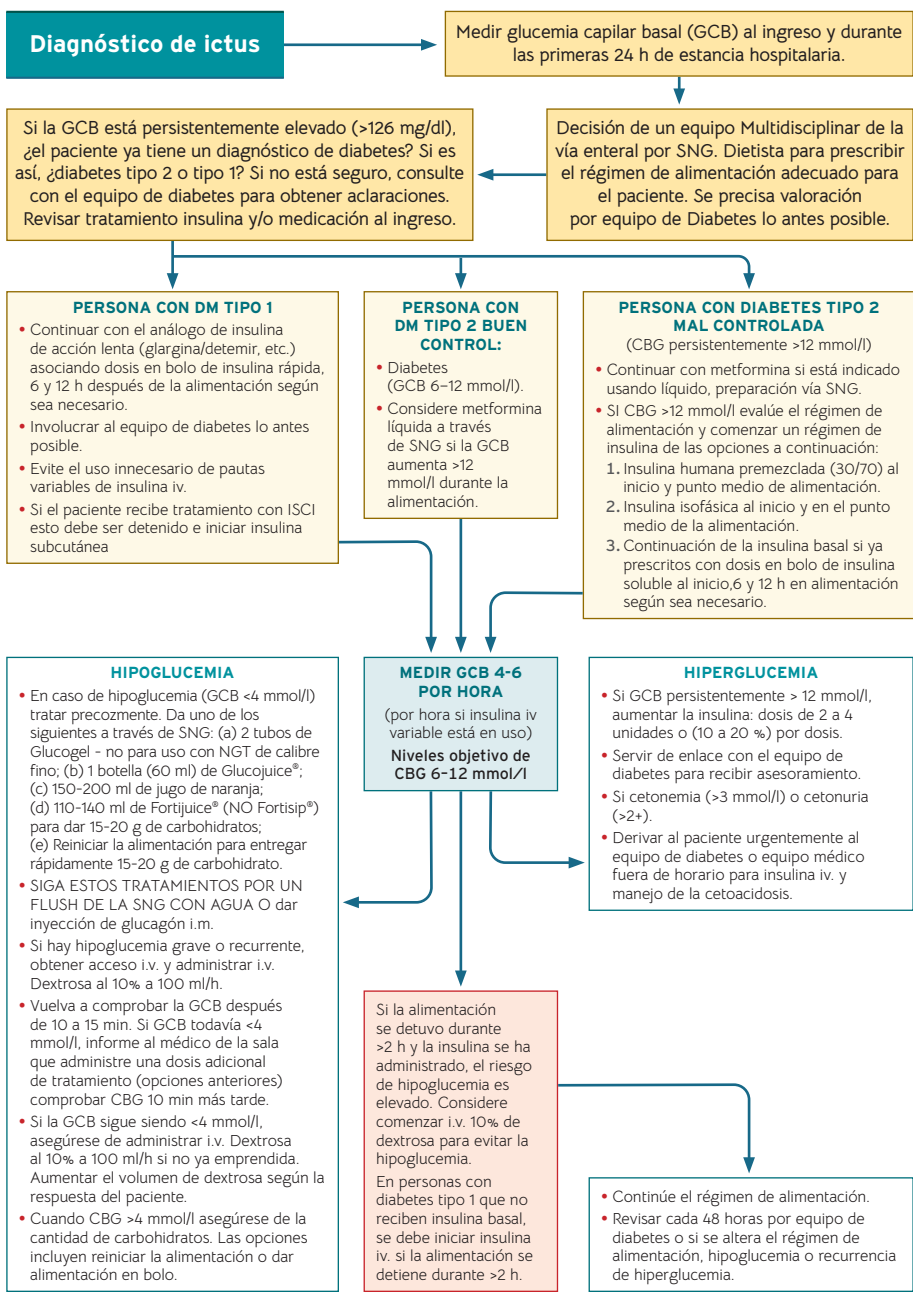
- A.** Energía: **25-30 kcal/kg peso/día** (en el caso de IMC >30 kg/m², 20 kcal/kg peso/día). En caso de ictus hemorrágico hay un mayor gasto energético
- B.** Proteínas: **1,2-1,5 g/kg peso/día**.
- C.** Fluidos **30-40 ml/kg peso/día** (incluye medicación, sueroterapia y nutrición). Valorar fiebre, pérdidas por vómitos o diarrea, patologías concomitantes como insuficiencia cardíaca, renal etc.

Consideramos recomendable, en situación de hiperglucemia, emplear una **fórmula específica para diabetes (fórmulas específicas de bajo índice glucémico (IG) con fibra, mezcla de carbohidratos de bajo IG y perfil lipídico adaptado)** para facilitar el control glucémico. La selección de la fórmula se basará en la adaptación a los requerimientos estimados para cada paciente.

Manejo de la hiperglucemia e ictus en la fase subaguda con nutrición enteral

Para el manejo de paciente con ictus para tratamiento con nutrición enteral es necesario un enfoque multidisciplinar compuesto por neurólogos, enfermeras especializadas tanto en neurología como en nutrición, endocrinólogos-nutricionistas, foniatras, rehabilitadores, etc., y evitar complicaciones posibles como son el síndrome de realimentación y en el manejo de la hiperglucemia, la hipoglucemia (ejemplo de manejo: **! FIGURA 1 !**). Por lo tanto, el enfoque debe ser individualizado y adaptado a la situación de cada paciente.

FIGURA 1 → Algoritmo de directrices para el manejo de la hiperglucemia durante la alimentación enteral de personas con accidente cerebrovascular y diabetes: Guía JBDS



Adaptado Roberts 2018.

Monitorización según el tipo de administración:

- Si la administración de la NE es continua las 24 horas: control de glucemia capilar cada 6 horas.
- Si la administración de la NE es intermitente en perfusión continua: control de glucemia previo al inicio de la NE, c/4-6 horas durante la NE y c/4-6 horas en los intervalos prolongados sin NE. Así, si la administración es de 8 a 24 horas, con descanso nocturno, las determinaciones de glucemia podrían realizarse a las 07-13-19-01 h, reduciendo a 7-14-21 h si el paciente está estable.
- Si la administración de la NE es en bolos: entre 3 y 6 controles de glucemia capilar diarios, en función del número de bolos y dosis de insulina que se administren.
- En pacientes con DM1, si se mantiene hiperglucemia mayor de 200 mg/dl, debe monitorizarse la cetonemia/cetonuria.
- Si la administración de la NE se interrumpe inesperadamente y se está administrando insulina, debemos tener en cuenta el riesgo de hipoglucemia y monitorizar la glucemia de manera más frecuente (incluso cada hora).

Tratamiento de la hiperglucemia durante NE en pacientes post-ictus: consideraciones

- Los pacientes con **DM tipo 1** requieren insulina intravenosa o subcutánea sin interrupción, por lo que, si están en dieta absoluta, requerirán glucosa, potasio e insulina según los objetivos ya comentados. Los pacientes con bomba de insulina domiciliaria (ISCI) deberían pasar a insulina subcutánea salvo que estén en condiciones clínicas de manejar la ISCI ellos mismos.
- No hay datos sobre el empleo de **análogos de GLP1 o gliptinas** en los pacientes con hiperglucemia y NE post-ictus. Puesto que funcionan de forma glucosa-dependiente, pudieran ser una opción futura de tratamiento, pero no en el momento actual hasta que se disponga de más evidencias
- Puede emplearse **metformina** (pulverizar y dispersar en 20 ml de agua) en casos de hiperglucemia moderada (<200 mg/dl).
- En caso de ser necesaria **insulina**, las opciones pueden ser:
 - Si la NE se administra en perfusión continua:
 - Cuando la NE se administra de forma continua las 24 horas: pauta basal-correctora, con los bolos cada 6 horas.
 - Cuando la NE se administra de 08 a 24 horas: una insulina premezcla o intermedia NPH al inicio de la NE (50% de la dosis diaria total) y a mitad de la administración (50% de la dosis diaria total), es decir a las 07 y 15 horas.

- Si la NE se administra en bolos:
 - Pauta bolo-basal, con los bolos en relación con la administración en bolos de la NE. Esta pauta puede ser de elección en DM1.
 - Una insulina premezcla antes del primer, tercer y quinto bolo de NE. (p.ej., 40%-30%-30%).

¿Cómo calcular la dosis de insulina? Dosis diaria total = basal + prandial

1. Insulina basal: 0,1-0,2 UI/kg de peso.
2. Insulina prandial: dosis de carbohidratos en NE (g)/ratio carbohidrato: insulina (RCI).
 - a. La dosis de carbohidratos en la NE se calcula multiplicando el contenido en carbohidratos de la fórmula en g/ml por la cantidad de fórmula administrada al día.
 - b. La ratio carbohidrato: insulina (RCI) implica la cantidad de carbohidratos que se cubren con 1 UI de insulina. Puesto que la elevación de glucemia que produce la NE es mayor que con la alimentación oral, las necesidades de insulina pueden ser mayores.
 - Si el paciente no tenía tratamiento domiciliario con insulina, calcular un RCI de 10.
 - Si la dosis diaria total de insulina previa del paciente era menor de 40 UI, usar RCI 8.
 - Si la dosis diaria total de insulina previa del paciente era mayor de 40 UI, usar RCI 6.

La administración de insulina prandial deberá ajustarse a la cantidad de carbohidratos administrados en la nutrición enteral, por lo que deberá extremarse el cuidado en la fase de transición y aumento progresivo de la NE para evitar hipoglucemias.

Hipoglucemia y nutrición enteral

Las personas con accidente cerebrovascular en tratamiento con nutrición enteral tendrán diversos grados de daño neurológico, enmascarando en algunas ocasiones los síntomas de la hipoglucemia; por ejemplo, confusión, somnolencia, comportamiento extraño, dificultad para hablar o falta de coordinación.

Los factores de riesgo para tener en cuenta en hipoglucemia son:

- Detención de alimentación para administrar medicación.
- Detención de alimentación por fisioterapia/procedimiento.
- Vómitos.
- Colocación incorrecta o extracción de la sonda nasogástrica.

- Insulina y medicamentos orales no administrados en tiempo apropiado para la alimentación.
- Ingesta reducida de carbohidratos a medida que se reduce el volumen de alimento.
- Alteración del tipo de alimentación o del momento de la alimentación.
- Cambio en el tiempo o duración del período de descanso.
- Hipoglucemia en las últimas 24 h.
- Aumento de la actividad física (por ejemplo, durante la entrada de fisioterapia).
- Uso de esteroides: titulación, omisión o cese.

En caso de hipoglucemia, está indicada una acción rápida para corregir la glucemia capilar a >4 mmol/l o >70 mg/dl, y para mantener la glucosa en sangre por encima de este nivel **FIGURA 1**.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Alvarez-Sabín. Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN. *Neurología*. 1998;13 Suppl 3:3-10.
- Burgos R. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018;37:354-96.
- Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C. Stroke, and transient Ischemic attack incidence rate in Spain: The IBERICTUS study. *CerebrovascDis*. 2012;34(4): 272-81.
- Fuentes B, Castillo J, San Jose B, Leira R, Serena J, Vivancos J, et al. The Prognostic Value of Capillary Glucose Levels in Acute Stroke. The Glycemia in Acute Stroke (GLIAS) Study. *Stroke*. 2009;40:562-8.
- Fuentes B, Sanz-Cuesta BE, Gutiérrez-Fernández M, Martínez-Sánchez P, Lisbona A, Madero-Jarabo R, Delgado-Mederos R, et al. Glycemia in Acute Stroke II study: a call to improve post-stroke hyperglycemia management in clinical practice. *Eur J Neurol*. 2017;24(9):1091-8.
- Gijón-Conde T, Gorostidi M, Camafort M, Abad-Cardiel M, Martín-Rioboo E, et al. Spanish Society of Hypertension position statement on the 2017 ACC/AHA hypertension guidelines. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018;S1889-1837(18)30033-3.
- Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG; GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol*. 2007;6(5):397-406.

- Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, Hall CE, Barrett KM, Barsan W, Fansler A, Van de Bruinhorst K, Janis S, Durkalski-Mauldin VL, et al. Intensive vs Standard treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With acute Ischemic Stroke. The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(4):326-35.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Portal estadístico. Mortalidad por causa de muerte [Internet]. España: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
- O’Kleindorfer D, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364-e467.
- Pérez Hernández A, Rodríguez Pérez MC, Marcelino Rodríguez I, Cuevas Fernández FJ, Domínguez Coello S, et al. Incidence and mortality of cerebrovascular disease in Spain: 1,600,000 hospital admissions between 2001 and 2015. *Int J Stroke*. 2022.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.
- Roberts AW, Penfold S. Glycaemic management during the impatient enteral feeding of people with stroke and diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of The British Diabetic Association*. 2018;35(8):1027-36.
- Sanz-París A, Álvarez Hernández J, Ballesteros-Pomar MD, Botella – Romero F, León Sanz M., Martín Palmero Á, et al. Evidence-based recommendations and expert consensus on enteral nutrition in the adult patient with diabetes mellitus or hyperglycemia. *Nutr Burbank Los Angel City Calif*. 2017;41:58-67.



Enfermedad arterial periférica

María de Damas Medina

RESUMEN

Se entiende como enfermedad arterial periférica al conjunto de cuadros sindrómicos, agudos o crónicos, generalmente derivados de la presencia de una enfermedad arterial oclusiva de causa aterosclerótica y que condiciona un insuficiente flujo sanguíneo a las extremidades. Afecta preferentemente a la vascularización de las extremidades inferiores, por lo que nos referiremos a esta localización. En su desarrollo están implicados los factores de riesgo cardiovascular clásicos con especial peso del tabaquismo y la diabetes *mellitus*. La exposición prolongada a la inflamación crónica de bajo grado, los productos de la glicosilación y los radicales libres provocan un daño en el endotelio que da lugar a la formación de la placa de ateroma, estenosis y finalmente isquemia de los tejidos adyacentes. Las manifestaciones clínicas son muy variadas desde la enfermedad silente o la claudicación intermitente a la isquemia crítica. En el tratamiento y prevención de la enfermedad arterial periférica, como en otras enfermedades cardiovasculares, la dieta juega un papel fundamental no solo ayudando en el control de los factores de riesgo (hipertensión, dislipemia y diabetes *mellitus*), sino también por su capacidad para modular la inflamación.

Palabras clave | Enfermedad arterial periférica, Nutrición, Inflamación, Hiperglucemia.

ÍNDICE

- **INTRODUCCIÓN Y CONSIDERACIONES GENERALES**
- **EPIDEMIOLOGÍA**
- **FISIOPATOLOGÍA**
- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**
- **DIAGNÓSTICO**
- **MANEJO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO. ENFOQUE NUTRICIONAL**

INTRODUCCIÓN/CONSIDERACIONES GENERALES

Se entiende como insuficiencia arterial periférica al conjunto de cuadros sindrómicos, agudos o crónicos, generalmente derivados de la presencia de una enfermedad arterial oclusiva, que condiciona un insuficiente flujo sanguíneo a las extremidades. En la gran mayoría de las ocasiones, el proceso patológico subyacente es la enfermedad arteriosclerótica, y afecta preferentemente a la vascularización de las extremidades inferiores, por lo que nos referiremos a esta localización. Los factores de riesgo cardiovasculares conocidos: hipertensión, dislipemia, diabetes *mellitus* (DM) y tabaquismo, están implicados hasta en un 80-90% de los casos de EAP, con un mayor peso de los dos últimos. En el caso concreto de los pacientes con DM, la hiperglucemia crónica ocasiona un desequilibrio crónico entre la liberación de radicales libres y la capacidad del organismo para compensarlo, que provoca un daño irreparable no solo en el sistema arterial, sino también en el sistema nervioso periférico y en la propia integridad de los tejidos que conllevan a la aparición de úlceras de pie diabético.

EPIDEMIOLOGÍA

La EAP ha sido ampliamente estudiada en las últimas décadas, pero la mayoría de los datos provienen de países desarrollados. Se estima que afecta a más de 200 millones de personas en el mundo, con síntomas que van desde la enfermedad silente a la limitación funcional grave.

El estudio de la epidemiología de la EAP se ve dificultado por los distintos métodos empleados para definirla. Mientras los primeros estudios hacían referencia a la presencia de síntomas (utilizando escalas de valoración de claudicación intermitente como la de Rose o San Diego) la necesidad de establecer métodos de medida objetivos hizo que se estableciera el índice tobillo-brazo (ITB) ≤ 90 para definir la enfermedad.

La prevalencia de EAP (ITB ≤ 90) se relaciona estrechamente con la edad, siendo poco frecuente entre pacientes jóvenes y aumentando hasta superar el 10% entre los pacientes de 60 y 70 años, y el 20% entre los de 80.

En los países con un alto nivel de ingresos la prevalencia es similar en hombres y mujeres, mientras que en aquellos con ingresos más bajos las mujeres presentan mayores tasas de prevalencia, siendo esta diferencia más pronunciada a edades más jóvenes. Se estima que el número de casos ha aumentado aproximadamente un 25% alrededor del mundo, pero con un mayor aumento relativo en los países con bajos ingresos (29%) con respecto a los de ingresos altos (13%).

Si tenemos en cuenta los datos disponibles sobre claudicación intermitente, los datos difieren ligeramente. Si bien aumenta con la edad desde el 0% entre los 35

y los 44 años hasta el 31% entre los 65 y 74 años, después disminuye en la población anciana, probablemente porque no son capaces de realizar suficiente ejercicio como para generar síntomas o porque la coexistencia de neuropatía limita la sensibilidad al dolor.

Según las series publicadas, se estima que la prevalencia de EAP en población general española está entre 4,5 y el 8,5%, de los que el 3,83-24,5% es silente y 6-29,3% se puede presentar como claudicación intermitente.

La isquemia crítica de miembro inferior es poco frecuente en la población general y su prevalencia no ha sido de momento ampliamente estudiada. Se estima que varía entre el 1,2 y el 2,35%, dependiendo de la edad de estudio y los criterios para definirla. La única evidencia a nivel global disponible sobre la frecuencia de isquemia crítica proviene de las tasas de amputaciones. La incidencia anual de la primera amputación mayor por cualquier causa varía considerablemente entre los países estudiados (Europa, América del norte y Asia Oriental), entre 2,8 por cada 100.000 habitantes en Madrid, España, al 43,9 por cada 100.000 en algunas poblaciones de EE.UU., probablemente por la alta tasa de diabetes *mellitus* en estas últimas. Sin embargo, la tasa de amputación como indicador de isquemia crítica debe tomarse con cautela.

La EAP se relaciona prospectivamente con un aumento de morbilidad y mortalidad por otros tipos de enfermedad aterosclerótica, incluso después de ajustarla por otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) conocidos. Aunque parece poco probable que la EAP sea causa directa de estas otras enfermedades, su presencia puede servir como marcador de procesos ateroscleróticos subyacentes. Un ITB ≤ 90 se relaciona con aproximadamente el doble de tasas de eventos cardiovasculares a 10 años: enfermedad coronaria, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa. Debido a las amputaciones y a la limitación para caminar, es además una importante causa de discapacidad en el mundo, especialmente entre las mujeres y en los países en vías de desarrollo.

Los factores de riesgo cardiovascular clásico, así como numerosas variables metabólicas e inflamatorias, han sido estudiados en relación con la EAP:

- **Tabaco:** es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de EAP y al menos duplica el riesgo de padecerla en comparación con los no fumadores. Existe además una relación proporcional al consumo acumulado de cigarrillos en el tiempo, y esta relación es incluso más fuerte en la EAP que en la enfermedad coronaria. El abandono del tabaco se asocia con una reducción en el riesgo de EAP, pero se tarda más de 20 años en igualar el riesgo al de los pacientes no fumadores.

- **Diabetes mellitus:** es el segundo factor de riesgo más importante después del tabaco. El riesgo de claudicación intermitente es aproximadamente el doble en pacientes con DM. Además, el riesgo de EAP aumenta con la gravedad de la DM: por cada 1% que aumenta la hemoglobina glicosilada, el riesgo de EAP aumenta un 26%. Además, el riesgo también aumenta con el tiempo de evolución de la DM y el tiempo de uso de la insulina. Los pacientes con DM y EAP representan un subgrupo especial que tienen normalmente diferente presentación clínica y evolución. Implica a individuos más jóvenes, con afectación más distal, pero multisegmental o bilateral, afectación de la formación de circulación colateral, mayor calcificación de la media y una progresión más rápida y con más riesgo de amputación. El pronóstico de los pacientes con EAP y úlceras que requieren amputación es peor que en muchos de los cánceres más frecuentes, alcanzando una mortalidad de hasta el 50% a los 5 años.
- **Hipertensión arterial (HTA):** se ha asociado en múltiples estudios epidemiológicos con un riesgo incrementado de EAP, pero esta relación no es tan consistente como con el tabaco o la DM. Es difícil determinar la fuerza de asociación entre ambos puesto que niveles elevados de tensión arterial sistólica podrían retrasar el inicio de la claudicación.
- **Dislipemia:** ha sido ampliamente estudiada en estudios epidemiológicos, pero debido a las interacciones que existen entre las distintas fracciones lipídicas, no ha sido fácil establecer cuál es factor más influyente en el desarrollo de EAP. Sí parece establecido en estudios amplios de cohortes que la proporción de colesterol total a HDL, así como los niveles de lipoproteína y apolipoproteína B son factores de riesgo independientes.
- **Obesidad:** su relación con la EAP es controvertida puesto que, aunque la mayoría de los estudios no muestran asociación, en otros solo una asociación leve, una curva de relación en U o incluso la posicionan como factor protector. Probablemente esto se deba a la coexistencia de otras enfermedades crónicas en personas de edad avanzada que favorecen la pérdida de peso. Al igual que en la enfermedad coronaria, parece que el índice cintura/cadera se relaciona de manera más consistente con la EAP que el propio índice de masa corporal.
- **Inflamación:** el fibrinógeno plasmático y la proteína C reactiva se han relacionado con EAP asintomática y sintomática en estudios longitudinales y transversales, al igual que otros marcadores inflamatorios, como la interleukina 6. Sin embargo, aún queda por esclarecer si la inflamación es causa o consecuencia de la enfermedad.
- **Otros:** factores socioeconómicos como la pobreza, la contaminación, la dieta occidental y el padecimiento de ciertas infecciones como el VIH, la malaria o la tuberculosis también se han relacionado con un riesgo aumentado de EAP.

FISIOPATOLOGÍA

La claudicación intermitente es el resultado del aporte disminuido de oxígeno a los tejidos como consecuencia de una reducción en el flujo sanguíneo por estenosis u obstrucción de las arterias que irrigan el sistema musculoesquelético de los miembros inferiores. En la DM, la hiperglucemia crónica como consecuencia de la resistencia a la insulina (o bien al déficit de ésta), unida al aumento de ácidos grasos libres en plasma, fomentan el acúmulo de los productos finales de la glicosilación y del estrés oxidativo junto con el aumento de la proteína quinasa C. Por otro lado, la coexistencia de otros FRCV como la dislipemia o la HTA contribuye al desarrollo de rigidez arterial, inflamación crónica de bajo grado, vasoconstricción y alteraciones trombóticas. Todo ello da lugar a disfunción endotelial, alteración de la microvascularización y finalmente a EAP. Parece que, tras la isquemia inducida por el ejercicio, existe una reacción inflamatoria aguda que desencadena la liberación de distintos biomarcadores como los tromboxanos, interleukina 8, moléculas de adhesión celular o el factor de Von Willebrand. Las células endoteliales juegan un papel importante en la fisiología vascular por su localización estratégica entre la sangre y los tejidos, secretando diversos factores paracrinos en la pared vascular y su luz. En situaciones patológicas, la disfunción endotelial induce alteraciones hemodinámicas, estructurales y funcionales de los vasos sanguíneos que ven alterada su capacidad de contracción y relajación, y terminan desarrollando aterosclerosis, que es la afectación inmunoinflamatoria y linfoproliferativa de las arterias de mediano calibre producida por el acúmulo de lípidos. Aunque la EAP se ha identificado clásicamente como una patología de las arterias de gran calibre, hay cada vez más evidencia de la implicación de la microangiopatía en la patogénesis de la macroangiopatía. De hecho, la presencia de complicaciones microvasculares de la diabetes (macroalbuminuria o retinopatía diabética) se relaciona de manera independiente con el riesgo de EAP.

En los pacientes con DM, mecanismos similares de exceso de producción de radicales libres o especies reactivas del oxígeno (NADPH oxidasa, xantinaoxidasa, ciclooxigenasa, lipooxigenasa, etc.) debidos a la presencia de hiperglucemia crónica, provocan un daño extenso en el sistema nervioso periférico. La destrucción progresiva de las células de Schwann, la mielina de los axones y las neuronas sensitivas de los ganglios de la raíz dorsal dan lugar a la aparición de neuropatía diabética. La neuropatía diabética ocasiona una pérdida de sensibilidad junto con cambios tróficos y osteoarticulares que propician la aparición de úlceras. Una vez establecido el daño en la integridad de la piel, la alteración estructural de los capilares o las arteriolas impide el acceso de nutrientes y glóbulos blancos a los tejidos, incrementando la susceptibilidad y la severidad de las infecciones. Además, fenómenos de microtromboembolismos pueden ocurrir en los vasos terminales

de pequeño calibre, lo que agrava la hipoxia e isquemia del tejido local en las úlceras de pie diabético.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EAP abarca un amplio abanico de síntomas que van desde la enfermedad silente hasta la isquemia crítica. Se estratifica, según la clasificación de Leriche-Fontaine, en 4 estadios:

- **Estadio I.** Ausencia de síntomas, incluye a los pacientes con EAP sin repercusión clínica.
- **Estadio II.** Presencia de claudicación intermitente. A su vez se divide en IIa (no invalidante o a largas distancias, no limitante para el modo de vida del paciente) y IIb (claudicación a corta distancia o invalidante para las actividades habituales). La claudicación intermitente es el dolor en masas musculares provocadas por la deambulación y que cede inmediatamente con el reposo. Se caracteriza por aparecer siempre en los mismos grupos musculares (glúteos, cuádriceps y gemelos) y tras haber recorrido una distancia similar. Debe diferenciarse de otro tipo de sintomatología dolorosa relacionada con enfermedades osteoarticulares, neurológicas o musculares. La localización del dolor puede orientar sobre la localización de la lesión vascular. Aunque la mayoría de los pacientes presentarán claudicación gemelar (afectación fémoro-poplíteo), la claudicación en las masas musculares glúteas o el muslo puede indicar afectación aorto-ílica. Cuando la claudicación sea exclusivamente plantar, la oclusión podría localizarse a nivel infrapoplíteo.
- **Estadio III.** Indica una isquemia más avanzada y se caracteriza por la aparición de dolor en reposo. En ocasiones, en lugar de dolor, el paciente lo que refiere son hipoestésias o parestésias en el antepié y en los dedos del pie. Se diferencia de la neuropatía diabética porque esta última suele ser simétrica o "en calcetín". La extremidad suele estar fría y con algún grado de palidez. En ocasiones aparece una eritrosis del pie en declive, secundaria a la vasodilatación cutánea extrema compensatoria. El dolor suele mejorar con el pie en declive.
- **Estadio IV.** Presencia de lesiones tróficas debido a la reducción crítica de perfusión distal, que no es suficiente para mantener el trofismo de los tejidos. Las lesiones suelen aparecer en las zonas más distales, como los dedos, y son muy dolorosas, salvo que coexista neuropatía en el caso de los diabéticos, y propensas a las infecciones.

Dentro de las manifestaciones clínicas de la EAP, en los pacientes con DM encontramos la aparición de úlceras de pie diabético. La EAP en estos pacientes puede presentarse con menos síntomas clásicos, pero es muy importante

detectarla en estadios precoces, ya que se relaciona con retrasos en la curación de las úlceras, infecciones, riesgo de amputación mayor, así como un elevado riesgo de morbilidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa. En la valoración del pie diabético debe evaluarse, además de la EAP, la presencia de neuropatía, los signos de infección y tamaño y localización de la herida. Existen distintos sistemas de clasificación de las úlceras que atendiendo a estos parámetros pueden establecer la gravedad y el pronóstico de éstas. Las guías de la IWGDF (*International Working Group on the Diabetic Foot*) recomiendan el sistema SINBAD por su sencillez y rapidez, sin necesidad de emplear equipamiento específico para ello. Consiste en un sistema de puntuación de 0 a 6, siendo 6 el de mayor gravedad, que evalúa la úlcera en función del tamaño ($\geq 1 \text{ cm}^2$), la presencia de infección, de isquemia, de neuropatía, la localización y la afectación de planos de profundos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esta patología tiene cuatro objetivos fundamentales:

- Diagnóstico precoz en individuos asintomáticos, pero con FRCV conocidos.
- Búsqueda activa de síntomas y signos en pacientes con FRCV.
- Confirmación diagnóstica en pacientes que consultan con síntomas compatibles (claudicación intermitente).
- Selección de pacientes para tratamiento quirúrgico.

El índice tobillo brazo es la técnica de elección para detectar pacientes asintomáticos. Se obtiene al calcular el cociente entre la presión sistólica máxima a nivel maleolar (arterias pedias y tibial posterior) y el brazo (arteria braquial). Se debe realizar con el paciente en reposo y en decúbito supino, mediante Doppler. En condiciones normales, la presión maleolar es similar o ligeramente superior a la del brazo. Valores $< 0,9$ son diagnósticos de afectación oclusiva, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 95-100%. Cuando existen valores anormalmente elevados o dificultad para colapsar el pulso, pueden existir calcificaciones arteriales subyacentes y la medida del ITB no es válida. Se trata de una técnica sencilla y barata pero que consume mucho tiempo en consulta. En pacientes con muy alto riesgo, como son los pacientes con DM, se recomienda un cribado no instrumental mediante palpación de pulsos distales (tibial posterior y pedio) y la valoración de signos y síntomas vasculares. En este sentido es importante la evaluación de la temperatura, la coloración y el trofismo del pie.

Cuando el paciente presente clínica compatible con EAP, pero con ITB normal o patológicamente elevado deben plantearse pruebas diagnósticas de imagen más específicas, como la angiografía.

La isquemia crítica debe sospecharse cuando exista dolor isquémico en reposo, ITB <0,5 o presencia de lesiones tróficas: disminución de la temperatura, palidez con o sin cianosis o eritrosis de declive.

En los pacientes con pie diabético, los test diagnósticos pueden ser menos fiables debido a la presencia de neuropatía, edema y calcificación de la capa media arterial.

MANEJO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Los pacientes con EAP deben recibir un programa terapéutico completo, incluyendo la práctica de ejercicio físico estructurado y la modificación de los estilos de vida para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, así como de isquemia crítica y amputaciones y para mejorar el estado funcional. El abandono del tabaco es fundamental en aquellos que fumen. La terapia médica una vez establecida la EAP debe incluir al menos el uso de antiagregantes, estatinas de alta potencia y antihipertensivos (IECAS o ARA-II), y la optimización del control glucémico cuando coexista DM. La revascularización se reserva para los casos de claudicación limitante y los que no responden a terapia médica. Las técnicas disponibles son el *bypass*, la endarterectomía y la angioplastia con *stent*.

Múltiples estudios apuntan a que una nutrición inadecuada puede contribuir al desarrollo y la progresión de la EAP aterosclerótica. Una dieta sana puede reducir el estrés oxidativo, la deformabilidad del eritrocito, la viscosidad de la sangre y mejorar la célula del endotelio. La promoción de una alimentación saludable como método de prevención primaria puede reducir la incidencia de EAP y como prevención secundaria podría ayudar a enlentecer la progresión hacia la amputación mayor o la muerte.

El consumo de frutas y vegetales se relaciona con una menor incidencia de EAP. El contenido de fibra de la dieta se relaciona de manera inversa con el riesgo de presentar EAP, mientras que el consumo frecuente de legumbres reduce los niveles de colesterol total y LDL. Por otro lado, parece existir un impacto negativo de los ácidos grasos saturados, las carnes rojas y el déficit de proteínas, magnesio o selenio y el riesgo de padecer EAP. En cuanto a la prevención secundaria, el aceite de semillas de lino, el aceite de pescado y los ácidos grasos omega-3 se asocian con mejor pronóstico de la EAP o menor número de eventos cardiovasculares. De nuevo, el consumo de grasas saturadas y el déficit de proteínas parecen tener un impacto negativo en la progresión de la enfermedad. La dieta mediterránea se caracteriza por un consumo elevado de alimentos de origen vegetal, incluyendo el aceite de oliva, los frutos secos, frutas y verduras, semillas, legumbres, cereales integrales y, habitualmente, un consumo moderado de vino

tinto, pescado, lácteos y huevos, y un consumo ocasional de postres dulces y carnes rojas y procesadas. La adherencia al patrón de dieta mediterránea se relaciona con menor incidencia de EAP y de aterosclerosis preclínica, así como una reducción en los niveles de tensión arterial y LDL colesterol. En la **¡ TABLA 1 ¡** se recogen las recomendaciones generales para la prevención de la aterosclerosis.

La presencia de úlceras impacta de manera directa en el estado nutricional, tanto por el aumento del gasto metabólico que conlleva la reparación de tejidos e infecciones como por la pérdida directa de nutrientes que se produce a través del exudado. Por otro lado, la malnutrición se asocia con prolongación de la estancia

TABLA 1 → **intervención dietética y del estilo de vida para prevenir la aterosclerosis**

HÁBITOS DE VIDA
<ul style="list-style-type: none"> • Evitar el tabaco • Actividad física regular: al menos 30 minutos diarios de actividad física de moderada intensidad, al menos 5 días a la semana
DIETA
<ul style="list-style-type: none"> • Patrón de dieta mediterráneo / DASH
GRASAS
<ul style="list-style-type: none"> • Limitar el consumo de grasas saturadas a <7% del consumo calórico total • Reemplazar las grasas saturadas por insaturadas (por ej., ácidos grasos omega-3) • Pescado al menos 2 veces por semana • Cocinar con aceite de oliva • Consumo de lácteos desnatado • Limitar el consumo de carne roja a una vez a la semana • En su lugar consumir legumbres
CALORÍAS
<ul style="list-style-type: none"> • Limitar el consumo de azúcar (en comidas y bebidas) • Evitar el consumo excesivo de calorías de cualquier fuente
SODIO
<ul style="list-style-type: none"> • <1,7 g al día.
FRUTAS, VERDURAS Y CEREALES INTEGRALES
<ul style="list-style-type: none"> • 5 raciones de verdura, 2 raciones de fruta y 4 de cereales integrales al día • Asegurar aporte suficiente de fibra, vitaminas y minerales • Consumir cereales integrales en lugar de harinas blancas o refinadas
ANTIOXIDANTES
<ul style="list-style-type: none"> • 1-2 tazas al día de té verde • Frutas y verduras como se ha indicado

Adaptada de Delaney C, et al. Nutritional considerations for peripheral arterial disease: a narrative review. *Nutrients*. 2019; 11(6): 1219.

hospitalaria y aumento de la morbilidad y la mortalidad, e incide directamente sobre la cicatrización de heridas. Parece que los pacientes con úlcera de pie diabético tienen niveles más bajos de vitamina C, vitamina D, vitamina A y zinc. Sin embargo, no existe evidencia científica consistente sobre la eficacia de la intervención nutricional en la prevención y el manejo de estas úlceras.

En conclusión, los pacientes con EAP son un grupo vulnerable desde el punto de vista nutricional que podría beneficiarse de un tratamiento médico nutricional a lo largo de todos los estadios de la enfermedad para mejorar el curso clínico de la misma o incluso para prevenirla. Existe una alta proporción de pacientes con aterosclerosis que cumplen criterios de malnutrición, aunque esta no se evalúa de manera rutinaria en la mayoría de los casos. En la **¡ TABLA 2 !** se resumen las recomendaciones para una correcta valoración nutricional.

TABLA 2 ← **Valoración y monitorización del estado nutricional en pacientes con EAP**

Antropometría
• Índice de masa corporal, pérdida reciente de peso inintencionada
Bioquímica con parámetros nutricionales
• Hemograma, metabolismo del Fe, albúmina, proteínas totales, perfil lipídico, proteína C-reactiva, hemoglobina glicosilada, electrolitos y creatinina.
Micronutrientes/elementos traza
• Vitaminas A, C, D, E, B ₁₂ , ácido fólico y Zinc
Valoración clínica
• Estadio de la enfermedad
• Manejo quirúrgico o conservador
• Interacción fármaco-nutriente
Valoración dietética
• ¿Se cubren requerimientos proteico-energéticos?
• Ajustar requerimientos en caso de situación hipermetabólica
• Ajustar en caso de presencia de úlcera, infección o intervención quirúrgica
Intervención
• Consejo nutricional para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad y mejorar el control glucémico
• Suplementación adaptada a las necesidades individuales del paciente: proteico-calórica, micronutrientes o elementos traza
Monitorización
• Reevaluación periódica del paciente para identificar cambios en la situación clínica que supongan cambios en los requerimientos nutricionales

Adaptada de Delaney C, et al. Nutritional considerations for peripheral arterial disease: a narrative review. *Nutrients*. 2019; 11(6): 1219.

Es importante destacar que cada paciente tiene unas necesidades individuales y únicas, y los requerimientos nutricionales dependerán del estadio de la enfermedad, la necesidad de intervención quirúrgica, la práctica de ejercicio físico y la presencia de úlceras:

- **EAP asintomática:** prestar especial atención a la interacción fármaco-nutriente. Se han descrito déficit de coenzima Q10 asociado al tratamiento hipolipemiente, de vitamina B₁₂ con hipoglucemiantes orales, y de zinc con antihipertensivos.
- **Claudicación intermitente:** el ejercicio físico reglado es el *gold standard* en el tratamiento para mejorar la capacidad funcional de estos pacientes, por lo que importante asegurar el aporte adecuado de proteínas que permita cubrir las demandas del músculo.
- **Isquemia crítica:** mantener balance proteico positivo y evitar en la medida de lo posible el balance energético negativo que puede contribuir a la progresión de la atrofia muscular y el deterioro del estado nutricional. Especialmente en presencia de úlceras, los requerimientos proteicos se ven aumentados y es frecuente el déficit de micronutrientes que debe ser evaluado individualmente (zinc, vitaminas D, C y B₁₂).
- **Cirugía:** la hiperglucemia puede alterar la curación de las heridas mediante un aumento del catabolismo y entorpeciendo la respuesta inmune. Monitorizar de manera estrecha los niveles de glucemia y administrar pautas intensivas de insulina si es necesario, junto con el tratamiento nutricional individualizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adegbola A, Behrendt CA, Zyriax BC, Windler E, Kreutzburg T. The impact of nutrition on the development and progression of peripheral artery disease: A systematic review. *Clin Nutr*. 2022; 41(1): 49-70.
- Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015; 116(9): 1509-26.
- Delaney CL, Smale MK, Miller MD. Nutritional considerations for peripheral arterial disease: a narrative review. *Nutrients*. 2019; 11(6): 1219.
- Firnhaber JM, Powell, CS. Lower extremity peripheral artery disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2019; 99(6): 362-9.
- Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14(3): 156-70.
- Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, Schaper NC, et al. Guidelines of the international writing group on the diabetic foot on diagnosis. *Diabet Metab Res Rev*. 2020; 1: e3276.
- Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, Jeffcoate WJ, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care*. 2008; 31(5): 964-7.
- Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed, J. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2012; 12(1): 5.
- Moore ZE, Corcoran MA, Patton D. Nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2020; (7).
- Nativel M, Potier L, Alexandre L, Baillet-Blanco L, Ducasse E, Velho G, Mohammedi K, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17(1): 1-14.



Retinopatía diabética

Rosalía Demetrio Pablo

RESUMEN

Este capítulo resume el desarrollo de retinopatía diabética como complicación microvascular de la diabetes *mellitus*. La hiperglucemia mantenida en el tiempo provoca alteraciones anatómicas con el pericito del endotelio vascular como diana inicial, provocando una secuencia de cambios anatómicos que conllevan una alteración en la permeabilidad vascular. Ésta puede conducir al desarrollo de complicaciones retinianas como el edema macular o el desarrollo de neovascularización en los casos de isquemia asociada. La actuación sobre los factores de riesgo modificables como el control glucémico y de la tensión arterial entre otros es un arma terapéutica para prevenir o reducir la aparición de esta complicación. Por otra parte, el desarrollo de nuevas terapias en las últimas décadas, como son los antiangiogénicos para inyección intravítrea, permiten reducir el riesgo de pérdida visual asociada a la retinopatía diabética cuando ésta ya está presente.

Palabras clave

Retinopatía diabética, Edema macular, Neovascularización, OCT, Fotocoagulación láser.



ÍNDICE

- **INTRODUCCIÓN**
- **PATOGÉNESIS**
- **EVALUACIÓN Y CLASIFICACIÓN**
- **PREVENCIÓN. FACTORES DE RIESGO**
- **TRATAMIENTO**

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) es una de las causas más importantes de pérdida visual en el mundo y la principal causa de daño en la salud ocular en pacientes entre los 25 y 74 años.

Los datos publicados acerca de la prevalencia de RD en pacientes diabéticos varían sustancialmente según los estudios, la época o el país. En Estados Unidos se estima una prevalencia alrededor del 40% de RD entre la población diabética y una pérdida visual grave asociada a la misma del 8%, siendo datos limitados a pacientes de edad de mayor a 40 años y principalmente población con diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 (Willis JR, *et al.*, 2017). En los pacientes con DM tipo 1 el riesgo de RD es mayor y supone un riesgo para la visión de hasta el 10%. La retinopatía diabética proliferativa (RDP), definida como la presencia de vasos anómalos retinianos en una fase avanzada de la enfermedad, afecta al 5-10% de la población diabética. Los pacientes con DM tipo 1 tienen un riesgo mayor, siendo la incidencia de hasta el 90% después de los 30 años de evolución.

Se estima que la prevalencia de la DM aumente en las próximas décadas, con una predicción de 429 millones de diabéticos en el mundo para el año 2030. Esto es debido en parte al aumento en las tasas de obesidad y sedentarismo. De la misma manera, la RD como complicación microvascular de la enfermedad podría verse aumentada, si bien es cierto que las mejoras en el *screening* y manejo de la misma podrían reducir la pérdida visual asociada. De hecho, en los últimos años se ha observado una menor prevalencia de RD.

PATOGÉNESIS

El desarrollo y progresión de la RD se debe principalmente al daño tisular secundario a la hiperglucemia mantenida en el tiempo. Esto provoca una alteración estructural, funcional y bioquímica que altera el metabolismo celular, el flujo sanguíneo retiniano y la competencia del endotelio capilar, abocando a una disrupción de la permeabilidad vascular, oclusión con isquemia y finalmente neovascularización secundaria.

La pérdida de pericitos es uno de los cambios más tempranos. Los pericitos son células contráctiles que juegan un papel muy importante en la autorregulación microvascular. Su pérdida conduce a una alteración de la barrera hematorretiniana interna y aparición de microaneurismas. El mecanismo por el cual la hiperglucemia conduce a la degeneración del pericito aún no es bien conocido. Parecen estar implicados la ruta de la enzima aldosa reductasa y el factor beta de crecimiento plaquetario, entre otros. Este último parece ser crítico en el reclutamiento de pericitos durante la angiogénesis (Brownlee M, 2001).

Otro cambio anatómico destacado es el adelgazamiento de la membrana basal capilar, observándose vacuolización de esta y alteraciones del colágeno al estudiarse mediante microscopía electrónica. La glucosa entra en la célula metabolizándose parcialmente a sorbitol mediante la aldosa reductasa. El acúmulo de sorbitol altera la actividad de la bomba Na/K ATPasa dañando el metabolismo del fosfatidilinositol y alterando a su vez la producción de prostaglandinas y la actividad en diferentes isoformas de la proteinquinasa C. Todo esto juega un papel en la producción de factores de crecimiento endotelial (*Vascular Endothelial Growth Factors*, VEGF) y la permeabilidad vascular.

Aunque la pérdida del pericito es el primer signo histológico de la retinopatía diabética, el primer signo clínico visible es la aparición de microaneurismas. Se trata de evaginaciones de la pared capilar, principalmente saculares, debidas a la muerte celular del pericito y a la pérdida de adherencia intercelular. Pueden ser tanto acelulares como hiper celulares, siendo estos últimos secundarios a la proliferación de células endoteliales ante la pérdida de pericitos.

Todas estas alteraciones provocan cambios en la barrera hematorretiniana interna pudiendo abocar en el desarrollo de edema macular, causa más importante de pérdida de agudeza visual (AV) en el diabético. El VEGF juega un papel importante en su desarrollo mediante alteración de la adherencia intercelular. También es bien conocida su implicación en el desarrollo de neovascularización ante el estímulo hipóxico de las formas isquémicas de la enfermedad.

Por otra parte, cabe señalar que en los últimos años se tiende a englobar la RD como una complicación inflamatoria de la enfermedad. Aunque no podemos describir los signos clásicos de inflamación, como calor y rubor, bajo esta entidad subyace un componente inflamatorio crónico con aumento de la actividad leucocitaria, aumento de citoquinas y moléculas de adhesión (interleuquina 1B, factor de necrosis tumoral, angiotensina II, ICAM 1) así como activación de la microglía retiniana. Toda esta inflamación contribuye tanto al desarrollo como a la progresión de la RD. Tanto es así que algunos tratamientos antiinflamatorios como los glucocorticoides y la terapia anti-VEGF han demostrado reducir la severidad de la RD y el edema macular.

EVALUACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Evaluación oftalmológica

La evaluación por parte del oftalmólogo comienza con una buena historia clínica tanto general como ocular. A nivel ocular el antecedente de una retinopatía diabética ya diagnosticada previamente, así como su severidad, es un fuerte predictor de pérdida visual.

Se llevará a cabo una exploración ocular que incluya la medida de AV, la medida de presión intraocular, una exploración de segmento anterior mediante lámpara de hendidura, una gonioscopia si precisa (glaucoma, neovasos iridianos) y la visualización de fondo de ojo. Como pruebas de imagen complementarias podemos realizar retinografía (fotografía del fondo de ojo), angiografía fluoresceínica (AFG), tomografía de coherencia óptica (OCT) y OCT-angiografía.

A continuación, se describen los signos clínicos que podemos encontrar en el fondo de ojo de los pacientes con RD.

Microaneurismas

Se trata de evaginaciones en la pared capilar que pueden formarse por dilatación del área donde ha existido muerte de pericitos o por fusión de dos ramas de un asa capilar. Aquellos de pequeño tamaño pueden no ser visibles en la exploración. Se identifican como diminutos puntos rojos de entre 25 y 100 micras de diámetro. Se localizan típicamente en el polo posterior, inicialmente en zona temporal macular, pudiendo extenderse centrífugamente en retinopatías más avanzadas. Pueden observarse como lesiones únicas o como agrupaciones en *clusters* y permanecer estables durante meses o incluso años.

Cuando se realiza una AFG puede revelarse un número mayor al cuantificado mediante exploración de fondo de ojo. Se identifican como pequeños puntos hiperfluorescentes, pudiendo existir extravasación en fases tardías del angiograma.

Hemorragias retinianas

Según la localización varían en apariencia. Pueden observarse hemorragias puntiformes, en ocasiones indistinguibles de los microaneurismas mediante oftalmoscopia.

Las hemorragias en llama se disponen en la capa de fibras de la retina adoptando esta forma característica. Se producen a partir de arteriolas precapilares superficiales más grandes.

Las hemorragias intrarretinianas pueden estar presentes en el polo posterior y media periferia y con frecuencia aparecen y desaparecen en el tiempo. Proceden del extremo venoso de los capilares y se localizan en capas intermedias. Generalmente se observan en forma de mancha o punto.

Las hemorragias redondas oscuras tienen implicación en una posible progresión de la RDP, dado que obedecen a infartos hemorrágicos.

No es habitual encontrar hemorragias que afecten al nervio óptico y, si aparecen, habría que sospechar neovascularización subyacente del mismo.

A nivel AFG las hemorragias se presentan como elementos hipofluorescentes debido a un efecto pantalla que bloquea la fluorescencia de fondo.

Exudados duros

Se observan como depósitos de color amarillo-blanquecino claramente delimitados dentro de la retina. Con frecuencia se distribuyen en el límite entre la retina edematosa y no edematosa. Se deben a edema retiniano localizado crónico, localizándose en el polo posterior en relación al mismo. Pueden formar un anillo circinado en áreas de permeabilidad aumentada, como aquellas donde se encuentran microaneurismas. Si desaparece la exudación en el área afectada, los exudados pueden desaparecer en un periodo de varios meses. Sin embargo, si la exudación es crónica, se favorece el depósito de colesterol sobre los mismos y su organización.

Mediante OCT se visualizan como puntos hiperreflectivos en el interior de la retina. En la AFG pueden llegar a mostrar cierta hipofluorescencia si el exudado es de gran tamaño.

Focos blancos algodonosos

Son consecuencia de una isquemia axonal en la capa de fibras nerviosas de la retina. Oftalmoscópicamente se observan como lesiones blanquecinas de bordes plumosos en zonas de retina ecuatorial. En la AFG se muestran hipofluorescentes.

Cambios vasculares

Los cambios vasculares venosos incluyen dilatación, tortuosidad, asas y arrosamiento (secundario a dilatación y constricción de la vena).

Las anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) son cortocircuitos arteriola-vénula sin lecho capilar interpuesto. La AFG es útil para distinguirlas de la neovascularización, observando una hiperfluorescencia durante la fase arterio-venosa sin fuga vascular franca, a diferencia de los neovasos. Se sitúan en el borde de las áreas con hipoperfusión capilar.

A nivel arteriolar, éstas pueden aparecer dilatadas o blanquecinas por fibrosis de su luz, siendo signo de disfunción isquémica y cierre arteriolar.

Edema macular

Es la principal causa de pérdida visual en estos pacientes. El grupo de la ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group*) lo define el edema macular clínicamente significativo como: 1) aquel engrosamiento de la retina a menos de 500 micras del centro de la mácula; 2) la presencia de exudados duros a menos de 500 micras del centro de la mácula asociado a engrosamiento retiniano que puede estar por fuera de 500 micras; o 3) zona de engrosamiento retiniano de

un diámetro papilar o mayor que presenta alguna parte a menos de un diámetro papilar del centro de la mácula.

Este edema obedece a escape capilar y puede ser focal o difuso.

Neovascularización / retinopatía proliferativa

Los cambios metabólicos secundarios la hiperglucemia mantenida en el tiempo provoca alteración de la vasculatura retiniana que puede conllevar una disminución en la perfusión. Se calcula que una ausencia de perfusión de una extensión superior a $\frac{1}{4}$ de la retina puede favorecer la aparición de RDP.

El estado inicial de la isquemia provoca un estímulo angiogénico en un intento fallido de compensar dicha hipoxia tisular. Se han descrito varios factores angiogénicos como la angiopoyetina, el factor de crecimiento fibroblástico, el factor de crecimiento insulínico tipo 1, la proteinquinasa C, el factor de crecimiento tumoral y el factor de crecimiento derivado de plaquetas, entre otros. De todos ellos el más destacado en la RDP es el VEGF.

Los neovasos pueden involucrar estructuras como la retina, el nervio óptico o el iris (rubeosis de iris), pudiendo en este último caso invadir el ángulo con alto riesgo de desarrollar glaucoma neovascular. Una vez establecida la neovascularización, puede identificarse mediante exploración del fondo de ojo, siendo la AFG una herramienta útil para resaltar dichas lesiones y distinguirlas de otras alteraciones vasculares. En el angiograma se observa una hiperfluorescencia a expensas de estos vasos anómalos con fuga de colorante. Además, esta técnica nos permite delimitar las áreas de isquemia retiniana subsidiarias de tratamiento con fotocoagulación láser.

El curso natural de la RDP incluye el desarrollo progresivo de neovascularización, aparición de hemorragia prerretiniana o vítrea y proliferación de membranas fibrovasculares que pueden abocar a un desprendimiento de retina por tracción sobre la misma.

Pruebas complementarias

Además de la exploración mediante lámpara de hendidura y visualización del fondo de ojo, el oftalmólogo puede llevar a cabo pruebas complementarias si lo requiere. Entre ellas destacan las que se detallan a continuación.

Retinografía

Se trata de una fotografía en color del fondo de ojo del paciente **FIGURA 1**. Actualmente existen dispositivos que nos permiten obtener imágenes de campo amplio y ultra-amplio e incluso cámaras no midriáticas que hacen posible su visualización sin necesidad de midriasis farmacológica. Éstas tienen un papel importante en los programas de *screening* telemático de RD.

FIGURA 1



Imagen de fondo de ojo de retinopatía diabética no proliferativa con hemorragias intrarretinianas y exudados. La imagen inferior muestra una imagen de OCT con edema macular.

Angiofluoresceingrafía (AFG)

Técnica complementaria clásica en la evaluación de la RD. Nos permite identificar anomalías vasculares, neovasos, edema macular y áreas de isquemia, entre otros hallazgos. Precisa canulación venosa, generalmente antebraquial, para la inyección de fluoresceína (5ml de solución al 10%), que emitirá

fluorescencia de una longitud de onda de 530 nm tras ser excitada con una luz con una longitud de onda de 490 nm. Se procederá a la captura de estas imágenes de forma seriada en el tiempo hasta los 10-20 minutos si está indicado. Las fases angiográficas que podemos identificar son: fase coroidea (pre-arterial), fase arterial, fase arteriovenosa (capilar), fase venosa y fase tardía o de recirculación.

Tomografía óptica computerizada (OCT)

Se trata de una prueba no invasiva y de no contacto basada en la interferometría de luz casi infrarroja que nos da imágenes de alta resolución de cortes transversales del segmento posterior en poco tiempo. Es fundamental en el diagnóstico y seguimiento de maculopatías. A nivel de RD nos permite evaluar, entre otros hallazgos, la presencia de edema macular y el estado de la interfase vítreo-retiniana **! FIGURA 1 !**

Angio-OCT

Los avances en las técnicas de imagen nos han dotado de esta herramienta que permite la visualización de los vasos retinianos en tres dimensiones sin necesidad del contraste empleado en la AFG. Las imágenes se capturan en sentido vertical y se basan en la detección del movimiento eritrocitario en la vasculatura del polo posterior del ojo. Esto permite generar un cambio de contraste a medida que los eritrocitos recorren el vaso. Sin embargo, aunque sea capaz de visualizar el flujo de sangre de la retina y la coroides, no muestra las anomalías clásicas de la AFG tradicional como la exudación, la tinción o el acúmulo de colorante, por lo que, en la RD, la realización de la angio-OCT no excluye la necesidad de realizar una AFG según el caso.

Clasificación de la retinopatía diabética

La clasificación mundialmente más empleada es la del estudio ETDRS (*ETDRS report number 10*, 1991) que se releja en la **! TABLA 1 !** y clasifica la RD en:

- Ausencia de RD.
- RDNP (retinopatía diabética no proliferativa) leve.
- RDNP moderada.
- RDNP grave.
- RDNP muy grave.
- RDP leve-moderada.
- RDP de alto riesgo.
- Oftalmopatía diabética avanzada.

TABLA 1 → Clasificación ETDR de la retinopatía diabética.

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN
RDNP muy leve	Sólo microaneurismas
RDNP leve	Alguno o todos: microaneurismas, hemorragias retinianas, exudados duros, focos blancos algodinosos, hasta el grado de RDNP moderada. Ausencia de AMIR o arrosariamiento venoso
RDNP moderada	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias retinianas graves (20 por cuadrante) en 1-3 cuadrantes o AMIR leves • Puede haber arrosariamiento en un solo cuadrante • Suele asociar focos blancos algodinosos
RDNP grave	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias graves en los 4 cuadrantes • Arrosariamiento venoso en 2 o más cuadrantes • AMIR moderadas en 1 o más cuadrantes
RDNP muy grave	Dos o más criterios de RDNP grave
RDP leve-moderada	Neovasos en la papila o neovasos extrapapilares pero sin alcanzar criterios de alto riesgo
RDP de alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Neovasos en papila >1/3 papilar • Cualquier neovascularización con hemorragia vítrea • Neovasos extrapapilares > de ½ área papilar con hemorragia vítrea
Oftalmopatía diabética avanzada	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia • Desprendimiento de retina traccional • Rubeosis de iris

RDNP: retinopatía diabética no proliferativa, RDP retinopatía diabética proliferativa, AMIR: anomalías vasculares intrarretinianas.

PREVENCIÓN EN LA RETINOPATÍA DIABÉTICA. FACTORES DE RIESGO

Los estudios epidemiológicos han demostrado los efectos de la hiperglucemia, la hipertensión arterial y la dislipemia, entre otros, en la incidencia y progresión de la RD y el edema macular. El ensayo clínico *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT; NCT 00360815) mostró que el control metabólico intenso reduce la incidencia y progresión de la RD. El factor predictivo más fuertemente asociado con el riesgo de RD es la hemoglobina glicosilada (HbA1c), sin embargo, sólo justifica un 11% de dicho riesgo (Hirsch IB et al., 2010). El mismo escenario nos encontramos con los valores de tensión arterial y colesterol total, que justificarían tan solo el 9-10% del riesgo de RD. Por lo tanto, la prevención de la RD debería incluir otros factores de riesgo modificables entre los que pueden figurar la prolactina sérica, la adiponectina, los niveles de homocisteína, la apnea del sueño o el hígado graso. Sin embargo, la contribución de cada uno de ellos aún no está del todo definida.

Hasta hace pocos años el tratamiento de la RD se basaba casi exclusivamente en el control metabólico y el empleo de láser para fotocoagular la retina cuando la afectación era considerable. En los últimos años, el mejor control metabólico, de la tensión arterial y del perfil lipídico han provocado una disminución en la prevalencia e incidencia de dicha complicación. Estas mejoras incluyen dispositivos de automonitorización de los niveles de glucosa en sangre, tratamiento insulínico, nuevas medicaciones, programas de educación y *screening*, etc. Por lo tanto, en el desarrollo de RD habrá factores de riesgo no modificables, sobre los que no podremos actuar, y factores de riesgo modificables, que serán diana de actuación para la prevención de RD, ya sea primaria o secundaria.

Factores de riesgo no modificables

Raza/etnia

La prevalencia e incidencia de la RD varía según los grupos raciales. En la población de raza negra la RD tiene una mayor prevalencia y cursa de manera más agresiva en comparación con la población blanca (Varma R *et al.*, 2014). Otras poblaciones estudiadas en EE.UU. han sido la población mejicana frente a la población blanca no hispana, encontrando entre la primera una mayor prevalencia y gravedad de la RD (Haffer SM *et al.*, 1988). También parecen tener un mayor riesgo los americanos nativos. Hay pocos datos en otros grupos étnicos. En asiáticos parece que la prevalencia podría ser similar que en razas blancas, sin embargo presentan mayores tasas de edema macular y RDP (Wong TY *et al.*, 2006). Estas variaciones de prevalencia entre grupos étnicos podrían ser debidas, al menos en parte, a las diferencias entre otros factores como un peor control glucémico, la duración de la enfermedad, incluso diferencias genéticas entre poblaciones. En esta línea se han llegado a proponer umbrales glucémicos específicos de raza para poder predecir la evolución de la RD en individuos blancos, negros e hispanos (Moore KJ *et al.*, 2019).

Sexo

Parece que el sexo masculino es un FR independiente para DR, aunque algunos estudios no han encontrado estas diferencias. En cuanto a complicaciones de la RD, la RDP aparece con más frecuencia en el sexo masculino que el sexo femenino en pacientes DM tipo 1, no siendo tan claras estas diferencias en casos de DM tipo 2.

Edad y pubertad

La prevalencia y severidad de la RD en pacientes DM tipo 1 aumenta con la edad, siendo infrecuente en población menor de 13 años y aumentando el riesgo tras la pubertad. El aumento de niveles de hormona de crecimiento, hormonas sexuales, IGF-1, así como un posible peor control glucémico se han planteado como posibles hipótesis para explicar este aumento de riesgo (Murphy RP *et al.*, 1990).

Duración de la diabetes

Existe una fuerte relación entre la duración de la DM y la prevalencia y gravedad de la RD y el edema macular. Parece que la duración tiene más valor predictivo para el desarrollo de enfermedad proliferativa que para el edema macular. En pacientes diagnosticados de la enfermedad antes de los 30 años la incidencia de RD al cabo de 10 años es del 50%, alcanzando el 90% a los 30 años de evolución. Por otro lado, el 5% de los pacientes con DM tipo 2 presenta la afectación retiniana en el momento diagnóstico.

Miopía

Aunque la miopía es una enfermedad que afecta a la salud ocular, algunos estudios han observado una prevalencia menor de RD en pacientes miopes (Wat N *et al.*, 2016).

Factores de riesgo modificables

Control glucémico

En control estricto de la glucemia puede prevenir o retrasar la aparición de RD, más aún si se inicia de forma precoz. Una terapia intensa reduce el riesgo de forma primaria (pacientes diabéticos sin RD para prevenir su aparición) así como disminuye el riesgo de progresión de forma secundaria (pacientes diabéticos con RD para prevenir su progresión o mejorar las complicaciones). Se puede registrar un empeoramiento inicial de la RD al inicio de la terapia intensiva.

Tanto los pacientes con DM tipo 1 como los pacientes con DM tipo 2 se benefician del control glucémico, pudiendo ser un beneficio mayor en los DM tipo 1. Son muchos los estudios que apoyan que una terapia intensiva debería ser la estrategia primaria de salud pública para reducir la pérdida visual asociada a la DM, señalando un valor objetivo de la HbA1c en torno al 7%.

Péptido C

La relación entre la secreción de insulina endógena y la RD de forma independiente de los valores de glucosa en sangre es incierto, observando resultados dispares entre los estudios, donde algunos sugieren que la secreción residual de insulina endógena se asocia con la presencia de RD y su gravedad (Kuo JC *et al.*, 2014). De tal manera que el péptido C podría relacionarse de manera inversamente proporcional a la prevalencia de RD en DM tipo 2.

Tensión arterial

La hipertensión arterial es muy frecuente en pacientes con DM tipo 2 y debe controlarse de manera estricta (<140/90 mmHg), dado que se ha demostrado

un beneficio de dicho control. Por cada reducción de 10 mmHg en la media de tensión arterial sistólica se reducen las complicaciones microvasculares de la enfermedad en un 13%. Este control es especialmente beneficioso en los casos de DM tipo 2 con maculopatía asociada.

En cuanto al tratamiento de la hipertensión arterial varios ensayos clínicos (RASS, DIRECT, ADVANCE) muestran un efecto protector para la RD con el uso de los inhibidores de angiotensina o bloqueadores de su receptor. Candesartán podría ser un fármaco razonable en casos de DM tipo 1 con o sin HTA que asocien alto riesgo de desarrollar RD. La decisión en cuanto al uso de estos fármacos para la prevención de RD debería individualizarse en el contexto y estado renal de cada caso, dado que el losartán y el candesartán se han asociado con una disminución en la tasa de excreción de albúmina en orina.

Proteinuria y nefropatía diabética

La nefropatía diabética, manifestada como microalbuminuria o proteinuria franca, se asocia con retinopatía y su empeoramiento. Existe también una relación inversa, de tal manera que una mejora en la salud renal puede mejorar el estado de la retina de estos pacientes. Se han descrito incluso mejorías de edemas maculares severos tras tratamientos de diálisis o trasplante renal. Así pues, el tratamiento precoz e intensivo de la nefropatía desde etapas iniciales podría prevenir la pérdida visual debida a la retinopatía, así como otras alteraciones en la microvasculatura de otros órganos (Lim LS *et al.*, 2013). Esta asociación entre la nefropatía y la retinopatía puede hacer sospechar mecanismos patogénicos comunes entre ambas. Esta relación parece ser independiente del nivel de hiperglucemia y la duración de la enfermedad, siendo la microalbuminuria >200 mcg/min un factor predictivo de retinopatía diabética en algunos estudios.

Hiperlipidemia

Se ha observado una mayor prevalencia de exudados duros intrarretinianos y una disminución de agudeza visual en pacientes diabéticos con aumento en los niveles de colesterol. Un buen control del perfil lipídico y glucémico pueden reducir la incidencia de edema macular y su progresión.

El fenofibrato parece tener un efecto protector en la progresión de la RD y edema macular en pacientes con triglicéridos aumentados. El fenofibrato es un agonista del receptor activado por proliferación de los peroxisomas, indicado para el tratamiento de la hipertrigliceridemia y dislipemia mixta. El estudio FIELD (Keech AC *et al.*, 2007) concluye que el fenofibrato a dosis de 200 mg al día reduce la frecuencia de láser en el tratamiento del edema macular un 31% y en el tratamiento de la RDP un 30% en DM tipo 2, siendo capaz de reducir la progresión de la retinopatía diabética pre-existente. Este estudio presentó ciertas limitaciones,

pero justifica este beneficio gracias a la disminución de lípidos a nivel sérico que pueden ser factor de riesgo para la RD. Esta asociación sin embargo no está del todo clara, no habiendo sido encontrada en otros estudios realizados. Por otra parte, no se ha encontrado efecto protector del fenofibrato a nivel de incidencia de RD. Por todo ello, no está del todo extendido su uso en la práctica clínica para el manejo de la retinopatía diabética, pero podría ser una buena opción den DM tipo 2, con o sin dislipemia, que presenten RDNP moderada-severa.

Tabaco

Fumar no ha demostrado resultados concluyentes en cuanto a asociación significativamente positiva o negativa en la RD. A pesar de que el tabaco asocia cambios en la microvasculatura, como la vasoconstricción de pequeño vaso, a nivel de la retina los datos no son del todo consistentes. Sin embargo, dada su clara asociación con el aumento de enfermedad cardiovascular y respiratoria, debemos recomendar encarecidamente a nuestros pacientes el abandono de hábito tabáquico.

Embarazo

El embarazo puede acelerar la progresión de la retinopatía diabética en mujeres con DM pregestacional tipo 1 o tipo 2 (Best RM et al., 1997). Esto puede verse agravado especialmente en los casos que presentan afectación retiniana importante en el momento del embarazo o en pacientes con mal control glucémico. Por este motivo se aconseja informar al paciente si está planeando un embarazo, así como una exploración oftalmológica completa tanto previamente como trimestral durante el mismo. Por el contrario, las mujeres que desarrollan diabetes gestacional no presentan un riesgo aumentado de retinopatía durante la gestación, por lo que no precisa *screening* en este momento.

El papel de la dieta sobre la retinopatía diabética

Como es sabido y se refleja en varias guías y recomendaciones, una nutrición óptima es clave en los pacientes diabéticos. Sin embargo, su papel en la prevención del daño retiniano es más incierto. Se ha estudiado la asociación entre varios grupos alimentarios y la RD, entre ellos micronutrientes (antioxidantes, sodio, vitamina D), macronutrientes (carbohidratos, proteínas, grasas), frutas, verduras, etc. Recientemente se ha publicado una revisión bibliográfica extensa en un intento de identificar factores clave en la prevención o disminución de riesgo de RD (Wong YZ et al., 2018).

Respecto a los antioxidantes, como los carotenoides, y las vitaminas C y E, no se encuentran resultados concluyentes para recomendar suplementación con los mismos. Algunos estudios han encontrado un papel protector entre carotenoides y vitamina D con una menor incidencia de RD, no pudiendo demostrarse en estudios posteriores.

En cuanto a las grasas polinsaturadas, el omega-3 se ha encontrado en algún caso como elemento protector a dosis de 500 mg/día, sin resultados muy concluyentes. Tampoco lo han sido los estudios acerca del papel de la ingesta proteica o de la cantidad calórica ingerida diaria, aunque sí podrían tener un riesgo mayor aquellos con ingestas calóricas altas.

Sin embargo, la mayoría destacan la asociación entre la ingesta de frutas, verduras y fibra alimentaria y la prevención de RD, así como la dieta mediterránea (ensayo clínico PREDIMED). Sin embargo, hacen falta un mayor número de estudios longitudinales que definan mejor el papel de otros componentes dietéticos como los antioxidantes, los ácidos grasos, las proteínas, el café o el té.

El papel protector de los elementos mencionados a nivel retiniano podría explicarse en el caso de la fibra dietética, gracias a la regulación que produce sobre la glucosa postprandial, que protegería del daño retiniano que ésta provoca. En cuanto a los antioxidantes, éstos podrían disminuir el estrés oxidativo en las células retinianas. El aceite de pescado tiene propiedades inmunomoduladoras y antiangiogénicas beneficiosas para la retina. La dieta mediterránea justificaría su beneficio gracias a sus componentes saludables como el aceite de oliva, el vino tinto, la fibra y los cereales, que poseerían propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

A modo general, las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomiendan una dieta rica en frutas y vegetales con un control de la ingesta calórica diaria, así como un control prudente de sodio y carbohidratos, aunque se desconozca del todo su efecto. También recomienda la sustitución de grasas saturadas o trans por ácidos grasos no saturados. Aconseja un consumo moderado de alcohol y actualmente no se recomienda la suplementación con antioxidantes.

Screening de retinopatía diabética

La RD puede ser asintomática hasta que la enfermedad haya avanzado. Por otra parte, el tratamiento para la disminución del riesgo de pérdida visual es más efectivo antes de que el paciente presente una pérdida importante de su agudeza visual. Todo ello hace recomendable un *screening* de RD en estos pacientes, estando indicada una exploración inicial a los 5 años del diagnóstico en pacientes DM tipo 1 y en el momento diagnóstico en los DM tipo 2. Se realizará posteriormente un seguimiento anual en ausencia de retinopatía, cada 6-12 meses en los casos de retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve y cada 6 meses en los casos de RDNP moderada. Los casos de RDNP grave o aquellos que asocien edema macular precisarán revisiones cada 2-4 meses según el caso, pudiendo requerir un seguimiento más estrecho. En los casos de RDP el seguimiento será incluso cada 3-4 semanas individualizando cada caso según riesgo de complicaciones o tratamientos requeridos.

Actualmente el desarrollo tecnológico de dispositivos para la captura de imágenes ha hecho posible la implantación de programas de detección precoz de RD mediante evaluación remota. Se capturan imágenes fotográficas a nivel extrahospitalario con el uso de un retinógrafo, que puede ser incluso una cámara no midriática que evite el uso de colirios midriáticos. Posteriormente esta retinografía será evaluada por un oftalmólogo o personal de área sanitaria capacitado para ello. Este *screening* mediante telemedicina ha demostrado ser una buena alternativa coste-eficaz.

TRATAMIENTO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Como se ha mencionado previamente, el tratamiento de la RD ha cambiado en las últimas décadas. Hasta hace poco sólo se disponía de actuaciones en el estado metabólico y fotocoagulación retiniana cuando el estado retiniano ya se veía comprometido. En la actualidad el manejo de los fármacos inyectados localmente a vítreo a través de *pars plana* ha minimizado el uso de terapia láser, si bien sigue siendo un pilar importante en los casos de RDP y algunos casos de edema macular recalcitrante.

Tratamiento del edema macular diabético

Previo a la era de los antiangiogénicos, el tratamiento principal del edema macular diabético (EMD) era la fotocoagulación con láser (focal o en rejilla) aplicando quemaduras de diodo o argón a los microaneurismas que fugan a 500-3000 micras de la fóvea, o bien realizando una rejilla de quemaduras en el área de engrosamiento retiniano difuso a más de 500 micras de la fóvea o de la papila óptica.

Actualmente el tratamiento intravítreo con inhibidores del VEGF ha desplazado el uso de láser como primera línea en el tratamiento de la maculopatía diabética, con una tasa menor de complicaciones. Estos fármacos incluyen principalmente bevacizumab (Avastin®), ranibizumab (Lucentis®) y aflibercept (Eylea®). La pauta habitual suele consistir en 3 inyecciones mensuales con posterior evaluación en consulta. En 2014 aflibercept se aprueba con una pauta mensual durante 5 meses seguida de inyección cada 4-8 semanas.

La inyección de corticoides intravítreos también se ha demostrado eficaz en el EMD, debiendo tener en cuenta la posibilidad de desarrollar catarata o aumento de la presión intraocular como principales complicaciones. Entre estas opciones figuran la triamcinolona intravítrea (fuera de indicación en ficha técnica) y dos implantes de liberación retardada: Ozurdex® (0,17 mg de dexametasona) con una duración del efecto entre 4 y 6 meses; e Iluvien® (fluocinolona acetónido) con una duración del efecto de hasta 36 meses. Ambos implantes están aprobados por la FDA para el tratamiento del EMD.

Algunos casos de EMD, sobre todo aquellos que asocian un componente traccional como una membrana epirretiniana o cualquier tipo de tracción vitreomacular, pueden beneficiarse de una cirugía de vitrectomía.

Tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa

El pilar en el tratamiento de la RDP se basa en la fotocoagulación láser panretiniana (FPR), habiendo demostrado una disminución de la pérdida visual grave en estos casos. La neovascularización grave sin hemorragia se asocia a un riesgo del 26% de pérdida visual grave que se reduce a un 9% mediante FPR (*DRS report number 8, 1981*).

La técnica consiste en la realización de impactos láser en la retina con la potencia suficiente para provocar una quemadura leve, dejando un espacio entre ellos de aproximadamente 1-1,5 impactos **↓ FIGURAS 2 y 3 ↓**. Generalmente se restringe el tratamiento al área por fuera de las arcadas vasculares temporales a la mácula, pudiendo dejar sin tratar dos diámetros de papila en el área nasal para preservar

FIGURA 2 →

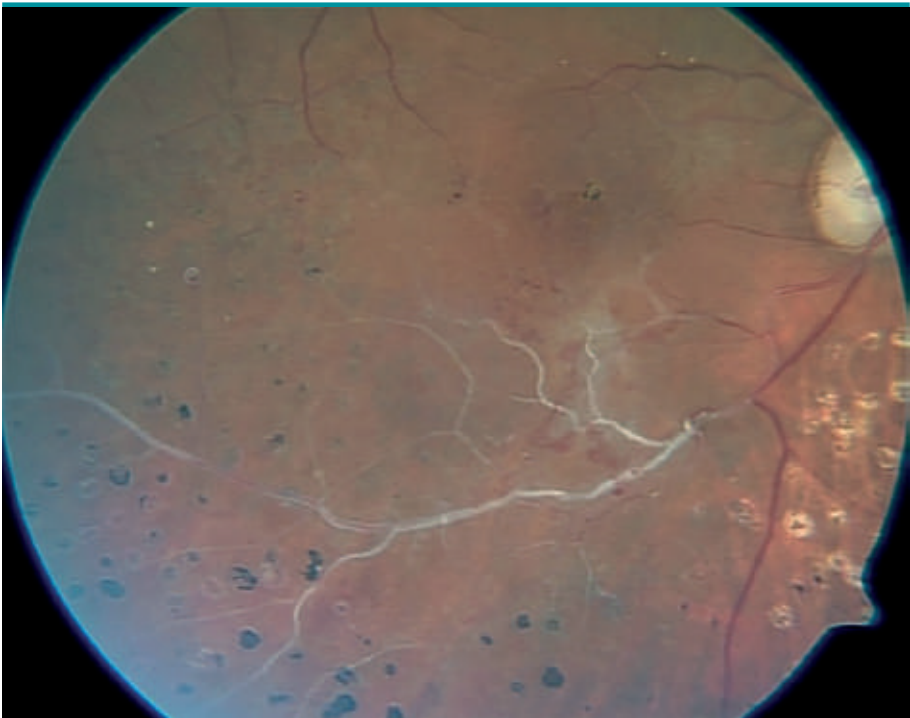


Imagen de fondo de ojo de retinopatía diabética proliferativa con neovascularización retiniana, vasos fibróticos e impactos de láser.

FIGURA 3 →

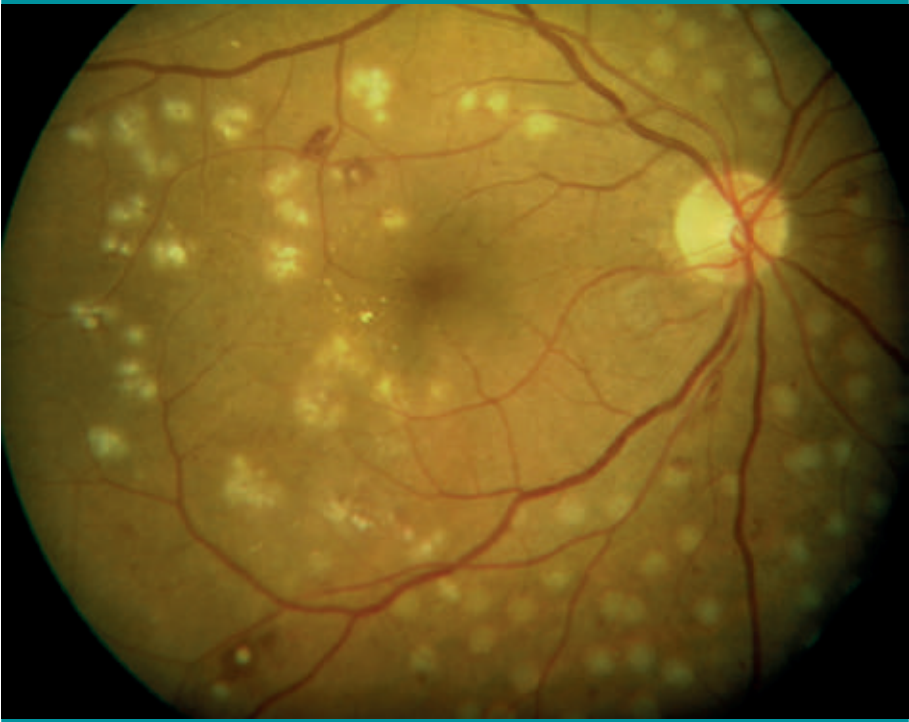


Imagen de fondo de ojo tras tratamiento inmediato con fotocoagulación láser. Se observan impactos por fuera de arcadas vasculares tras inicio de una panfotocoagulación así como impactos de láser focal sobre microaneurismas para el tratamiento del edema macular

el campo paracentral. Debemos avisar al paciente de la posibilidad de que aparezca una reducción en el campo visual, así como alteraciones en la visión nocturna y cromática.

Habitualmente se puede observar una regresión sustancial de los neovasos a los días-semanas de la sesión inicial, pudiendo quedar fibróticos **FIGURA 2**. Otros datos de regresión que nos pueden hacer sospechar quiescencia de la RDP son la desaparición de las hemorragias y la aparición de palidez papilar.

Por otra parte, la inyección intravítrea de anti-VEGF tiene un papel coadyuvante en el tratamiento de la RDP pudiendo inducir una rápida regresión de los neovasos. Puede usarse de manera conjunta al tratamiento láser mientras se espera el efecto de la FPR. También puede inyectarse en casos de hemovítreo persistente o casos con edema macular asociado.

La cirugía mediante vitrectomía estará indicada en casos de hemorragia vítrea que no aclare espontáneamente, pudiendo realizar una endo-FPR en el mismo

acto. También estará indicada en casos de desprendimiento de retina traccional asociado a la RDP que amenace o afecte a la mácula, asociando otra serie de maniobras como la segmentación y disección de membranas fibróticas traccionales, la endo-FPR y el uso de tamponadores como gases o siliconas.

La administración de agentes antiagregantes o anticoagulantes no favorece la aparición de hemovítreo en pacientes con retinopatía diabética proliferativa y tampoco su recurrencia. Tampoco ha demostrado impacto en la progresión de la retinopatía o el edema macular diabético. Por lo tanto, su uso es seguro en estos pacientes. En cuanto al uso de estos fármacos en pacientes que precisan vitrectomía por hemovítreo persistente o desprendimiento de retina traccional, la evidencia es limitada. En el caso de cirugía de catarata el riesgo intra y postoperatorio es muy reducido, motivo por el cual no es preciso retirar la mediación (Benzimra JD *et al.*, 2009). En el caso de la cirugía vitreoretiniana los resultados son poco claros, se valorará el riesgo/beneficio individual para cada paciente con sangrado vitreoretiniano. La tendencia es a suspender previo a cirugía y reintroducción temprana, valorando otras opciones en pacientes de alto riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Benzimra JD, Johnston RL, Jaycock P, et al. The Cataract National Dataset electronic multicentre audit of 55,567 operations: antiplatelets and anticoagulants medications. *Eye (Lond)*. 2009;23:10-6.
- Best RM, Chakravarthy U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:249-51.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414: 813-20.
- Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs— an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98:786-806.
- Haffner SM, Fong D, Stern MP, et al. Diabetic retinopathy in Mexican-Americans and non-hispanic whites. *Diabetes*. 1988;37(7):878-84.
- Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, Sivitz W, Gubitosi-Klug R, Malone J, White NH, Danis R, Wallia A, Gao X, Barkmeier AJ, Das A, Patel S, Gardner TW, Lachin JM; Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. *Diabetes Care*. 2019;42(5):875-82.
- Hirsch IB, Brownlee M. Beyond hemoglobin A1c—need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications. *JAMA*. 2010;303:2291-2.

4. DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES

- Keech AC, Mitchell P, Summanem PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687-97.
- Kuo JZ, Guo X, Klein R, et al. Association of fasting insulin and C peptide with diabetic retinopathy in Latinos with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000027.
- Lim LS, Cheung CY, Sabanayagam C, et al. Structural changes in the retinal microvasculature and renal function. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(4):2970-6.
- Moore KJ, Dunn EC, Koru-Sengul T. Association of Race/Ethnicity with specific glycemic thresholds for predicting diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(4):463-4.
- Murphy RP, Nanda M, Plot Nick L, et al. The relationship of puberty to diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(2):215-8.
- Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report number 8. The Diabetic Retinopathy Study Group. *Ophthalmology*. 1981;88(7):583-600.
- Varma R, Bressler NM, Doan QV, et al. Prevalence and risk factors for diabetic macular edema in United States. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1334-40.
- Wat N, Wong RL, Wong IY. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *Hong Kong Med J*. 2016;22(6):589-99.
- Willis JR, Doan QV, Gleeson M, et al. Vision-related functional burden of Diabetic Retinopathy across severity levels in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(9):926-32.
- Wong MYZ, Man REK, Fenwick EK, et al. Dietary intake and diabetic retinopathy: A systematic review. *PLoS One*. 2018;13(1):e0186582.
- Wong TY, Klein R, Islam FM, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic control in the United States. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(3):446-55.



Complicaciones microvasculares. Nefropatía diabética

Dolores del Olmo García

RESUMEN

La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones crónicas más devastadoras de la diabetes *mellitus*. Afecta al 30-40% de los pacientes provocando graves consecuencias para la calidad y el pronóstico de vida. Se caracteriza por la presencia de una albuminuria persistentemente elevada, una reducción persistente del filtrado glomerular, o ambos, durante más de 3 meses. En su fisiopatología se combinan factores metabólicos, relacionados con las vías intracelulares activadas por la hiperglucemia y que afectan a todas las células de la arquitectura renal, junto con factores inflamatorios y hemodinámicos. En los últimos años, la aparición de nuevos fármacos y el desarrollo tecnológico están permitiendo mejorar el tratamiento y la prevención de la DM en general, y la ND en particular. Las modificaciones dietético-nutricionales respecto al aporte de proteínas, al reparto carbohidratos: grasa, y las restricciones de ciertos micronutrientes (potasio, fósforo, sodio) pueden interferir en el desarrollo y progresión de la enfermedad renal diabética.

Palabras clave | Nefropatía diabética, nutrición y dieta, requerimientos, recomendaciones, restricción proteica, nutrición enteral.

ÍNDICE

- INTRODUCCIÓN
- FISIOPATOLOGÍA
- VÍAS METABÓLICAS
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- DIAGNÓSTICO
- MANEJO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO
- MODIFICACIONES EN LA COMPOSICIÓN DE LAS FÓRMULAS DE NUTRICIÓN ENTERAL

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) es una de las principales complicaciones crónicas de ambos tipos de diabetes *mellitus* (DM). Su prevalencia a nivel mundial ha ido creciendo de forma paralela al aumento de la prevalencia de DM tipo 2, asociada a la epidemia de obesidad y sedentarismo. La DM es la primera causa de enfermedad renal crónica (ERC) y se considera responsable del 50% de todos los casos de ERC terminal en el mundo (Tuttle KR, et al.; Mottl AK, et al.).

La insuficiencia renal es una de las complicaciones más devastadoras para los pacientes con DM, no solo por su evolución a ERC terminal, sino porque se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular, y a un peor pronóstico y calidad de vida.

En los últimos años, la aparición de nuevos fármacos y el desarrollo tecnológico están permitiendo mejorar el tratamiento y la prevención de la DM en general, y la ND en particular (*KDIGO Diabetes Work Group*). Sabemos que no todos los pacientes con DM desarrollarán ND (entre un 30-40%), pero también que a pesar de una misma estrategia terapéutica, sólo algunos responderán al tratamiento, otros permanecerán estables y otros progresarán hacia la insuficiencia renal terminal. Estas diferencias podrían explicarse, al menos en parte, por la existencia de factores genéticos y epigenéticos claves en la aparición y progresión del daño renal y en la respuesta a los diferentes tratamientos.

El tratamiento de la ND es complejo, y debe basarse en una aproximación inter/multidisciplinar que incluya nefrólogos, especialistas de Endocrinología y Nutrición, educadores y dietistas, entre otros. El paciente con ND habitualmente presenta otras complicaciones crónicas, y puede ser más susceptible a las complicaciones agudas. Además, es importante recordar que la ERC en las personas que tienen DM puede ser debida a la coexistencia de otros factores como hipertensión, obesidad y dislipemia. La estrategia terapéutica del paciente con ND debe basarse en el control coordinado de todos estos aspectos. En este capítulo vamos a centrarnos en el manejo dietético y nutricional, ya que la revisión del tratamiento de la DM y de los otros factores de riesgo en la progresión de la ERC excedería el objetivo del texto.

FISIOPATOLOGÍA

Según las actuales Guías KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes; KDIGO Diabetes Work Group*) la ND se define por la presencia de una albuminuria persistentemente elevada (superior a 3 mg/mmol [30 mg/g]), una reducción persistente del filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m², o ambos, durante más de 3 meses. A nivel patológico, la ND se caracteriza por acumulación de la matriz extracelular (tanto en el compartimento glomerular con

engrosamiento de la membrana basal, como en el intersticio), y por el engrosamiento y la hialinización de los vasos renales (típicamente de las arteriolas aferentes y arterias interlobulares). A pesar de las enormes diferencias en la patogénesis de la DM tipo 1 y tipo 2, los hallazgos anatomopatológicos y fisiopatológicos de la ND son prácticamente indistinguibles en ambos tipos de DM (Kanwar *et al.*).

En los últimos años se ha demostrado que los pacientes con DM pueden presentar otras formas de enfermedad renal, con cambios anatomopatológicos distintos a los clásicos, incluyendo lesiones glomerulares y tubulointersticiales, lo que ha conducido a proponer el empleo del término “enfermedad renal diabética” en lugar de “nefropatía diabética” (Mottl AK, *et al.*). Sea como fuere, la manifestación clínica del daño renal de la DM sigue siendo la albuminuria, el descenso de FG, o ambos, sin que sea necesario demostrar mediante biopsia los cambios anatomopatológicos.

Nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de la ND se ha ampliado considerablemente en los últimos años, permitiendo interrelacionar los factores etiopatogénicos clásicos, metabólicos y hemodinámicos, con otros fundamentales como la inflamación y el estrés oxidativo.

Vías metabólicas

El daño comienza con la hiperglucemia, característica de ambos tipos de DM. La glucosa en exceso afecta a todas las células de la arquitectura renal: podocitos, células mesangiales, células tubulares, intersticiales, del endotelio vascular, fibroblastos... pero también al espacio extracelular. Hasta la fecha se piensa que cada célula responderá a la hiperglucemia activando respuestas intracelulares similares, con algunas variaciones en la expresión de ciertas moléculas. La glucosa en exceso, inasumible para las vías metabólicas habituales, se deriva a otras vías enzimáticas como la de la hexosamina, la de los polioles (sorbitol) o la vía del mioinositol. El resultado es la generación de productos avanzados de glicación (AGEs), la estimulación de la proteinquinasa C (PKC), la sobreexpresión de factores de crecimiento y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Todas estas vías de señalización interactúan entre sí, estimulándose y amplificando su respuesta, y contribuyen a la activación de los mecanismos inflamatorios y de factores de crecimiento, tal y como ocurre con AGEs, PKC y ROS (Kanwar *et al.*; Navarro González *et al.*).

Productos avanzados de glicación (AGEs)

Los AGEs se producen en condiciones normales en pequeñas cantidades tanto a nivel intra como extracelular. El mecanismo de daño de los AGE se fundamenta en los cambios en la estructura y función de las proteínas a las que se une, pero

también en el efecto de su unión a receptores específicos que se expresan en diferentes localizaciones. A nivel intracelular los AGEs regulan la expresión de ciertos factores de crecimiento y citoquinas responsables del aumento de la síntesis de proteínas de la matriz extracelular. En el compartimento extracelular, los AGEs se unen a proteínas estructurales de la matriz, impidiendo su degradación y aumentando aún más la matriz intersticial. La unión con sus receptores resulta en la generación de ROS, la liberación de citoquinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) o las interleucinas (IL)-1 y 6), la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento (incluido el factor de crecimiento vascular endotelial), y la proliferación de diversas células, como macrófagos, células endoteliales y células del musculo liso arterial. Además, los AGEs son responsables de modificar la carga eléctrica de la membrana basal, lo cual resulta en microalbuminuria. El aumento de AGEs intra y extracelularmente aumenta la producción de ROS y óxido nítrico (NO), que a su vez, pueden estimular la vía de PKC.

Proteinquinasa C (PKC)

PKC juega un papel fundamental en la patogenia de la ND, a través fundamentalmente de la regulación de diversas funciones vasculares, como la contractilidad, la proliferación celular y la permeabilidad vascular, pero también participando en la regulación de la expresión de diversos genes, como los de fibronectina, colágeno tipo IV, y factor de crecimiento transformante-beta (TGF β). Por otro lado, la isoforma PKC-b2 estimula la producción de prostaglandina PGE2 y de tromboxano-A2, factores que a su vez son capaces de alterar la permeabilidad endotelial y la respuesta a angiotensina II.

Estrés oxidativo e inflamación

El aumento de ROS, junto con las alteraciones del metabolismo mitocondrial y la estimulación de la vía de la NADPH oxidasa, genera una situación crónica de estrés oxidativo, característica de la hiperglucemia. El estrés oxidativo se relaciona con múltiples fenómenos, como la peroxidación lipídica, la oxidación de proteínas, el daño de ácidos nucleicos, la inducción de factores de transcripción, la hipertrofia y proliferación celular, y la inducción de apoptosis. Además del aumento de ROS, la actividad de los sistemas de defensa antioxidante en los pacientes con ND es menor.

En relación con la inflamación, cabe recordar que en la ND se suman el estado proinflamatorio típico de la hiperglucemia crónica, con la inflamación propia de la ERC. Ambas situaciones inducen un aumento de citoquinas que a su vez aumentan la expresión de factores de crecimiento, factores quimiotáxicos y alteraciones hemodinámicas y de la permeabilidad vascular.

Factores genéticos y epigenéticos

Como decíamos en la introducción, distintos factores genéticos y epigenéticos podrían explicar las diferencias en la aparición de daño renal, así como las distintas respuestas al tratamiento y la progresión de la ND en pacientes que, teóricamente, tienen un control metabólico similar y una duración de la enfermedad parecida. Aunque se han postulado varios genes (del sistema rennina-angiotensina, de la óxido nítrico-sintetasa endotelial) y anomalías en regiones de ciertos cromosomas (7, 10, 14 y 18), por el momento, aún no existe suficiente evidencia que permita señalar específicamente a ninguno. Por otra parte, se ha demostrado que la hiperglucemia puede inducir cambios a nivel epigenético, interfiriendo en la metilación del ADN, modificando las histonas o la estructura de la cromatina, y los micro-ARN. La progresión de las complicaciones de la DM a pesar del buen control metabólico en el momento podría explicarse por estos efectos epigenéticos secundarios al daño de la hiperglucemia inicial sobre el material genético en lo que se conoce como memoria metabólica (Navarro González et al).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ND suele ser asintomática hasta fases avanzadas, por lo que es imprescindible su despistaje mediante la determinación de albuminuria y la estimación del FG (Tuttle KR, et al.; *KDIGO Diabetes Work Group*). En el caso de los pacientes con DM tipo 1 el *screening* debe comenzar a partir de los 5 años del diagnóstico. Por el contrario, en la DM tipo 2, la ND puede estar presente en el momento del diagnóstico por lo que se recomienda realizar su despistaje desde la primera visita.

Impacto de la ND sobre el estado nutricional

La ERC de cualquier causa repercute seriamente sobre el estado nutricional y el metabolismo. Entre un 20-40% de los pacientes con ERC en estadios 4 y 5 y hasta el 50% de los pacientes en diálisis presentan el síndrome típico de desgaste energético proteico, caracterizado por malnutrición, inflamación y debilitamiento/desgaste de la masa muscular y el compartimento graso. En su patogenia se mezclan factores dietéticos, inflamación crónica, estrés oxidativo, y alteraciones metabólicas secundarias al daño renal (¡**TABLA 1**!; Ficcadori E, et al.).

El fracaso renal terminal se manifiesta clínicamente por una constelación de síntomas que, clásicamente, se conocen como síndrome urémico. Incluye signos y síntomas de gran impacto nutricional, como anorexia, náuseas y vómitos que conducen a debilidad muscular y sarcopenia. No existe una correlación exacta

TABLA 1 → **Síndrome de desgaste energético proteico: factores etiopatogénicos**

Reducción de la ingesta	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexia relacionada con la uremia y alteraciones de los mecanismos de apetito/saciedad. • Restricciones dietéticas inapropiadas. • Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento...). • Otros: depresión, letargia, factores sociales...
Aumento del catabolismo	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del gasto energético secundario a inflamación crónica. • Catabolismo proteico por hiperglucemia, insulinoresistencia y/o acidosis metabólica.
Disminución del anabolismo	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la disponibilidad de nutrientes. • Insulinoresistencia e insulinodeficiencia. • Descenso de hormonas tiroideas y sexuales: testosterona.
Diálisis	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de aminoácidos y proteínas en el líquido de dializado. • Inflamación y catabolismo asociado a la diálisis.
Disminución de la actividad física y cambios en el estilo de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del trofismo muscular. • Sedentarismo.

Modificado de Ficcardori E, et al.

entre la concentración de urea o creatinina y el desarrollo de esta sintomatología: algunos pacientes están muy sintomáticos con niveles relativamente bajos de urea mientras que otros permanecen completamente asintomáticos con cifras mucho mayores.

El daño renal afecta negativamente al metabolismo de todos los macronutrientes, induciendo catabolismo proteico, hiperglucemia, y alterando las vías metabólicas de ciertos aminoácidos, la oxidación lipídica y el aclaramiento de los ácidos grasos. Además, las alteraciones en electrolitos, equilibrio ácido base, vitaminas y estado de hidratación, también repercuten sobre el metabolismo general. Por otro lado, el mal control metabólico en los pacientes con DM también puede incrementar el catabolismo proteico y la pérdida de masa muscular, influyendo negativamente sobre la aparición del síndrome de desgaste energético proteico. Otros factores como la uremia, la acidosis metabólica, las infecciones, otras enfermedades intercurrentes, y las pérdidas de nutrientes inducidas por la diálisis, pueden interferir negativamente en el balance energético, favoreciendo la aparición de malnutrición. El síndrome de desgaste energético proteico es uno de los factores predictores más importantes de mortalidad en la ERC.

DIAGNÓSTICO

Aunque el *gold standard* para el diagnóstico de la enfermedad renal diabética y la ND sería la biopsia renal, en la práctica clínica habitual se asume el diagnóstico de ND por la historia clínica y las alteraciones analíticas (albuminuria y descenso de FG). Como decíamos anteriormente, en la gran mayoría de los casos, el manejo terapéutico es similar independientemente de los cambios histopatológicos. Una vez establecida la importancia de la malnutrición en la evolución y pronóstico de la ERC la valoración del estado nutricional de forma sistemática resulta imprescindible (Ficcadori E, *et al.*; Ikizler TA, *et al.*). Sin embargo, y debido a la complejidad de la etiopatogenia de la malnutrición asociada a ERC no existe un único método válido, y se ha propuesto la adaptación de los criterios GLIM (Ficcadori E, *et al.*). La combinación de parámetros antropométricos, clínicos y bioquímicos, junto con la evolución en el tiempo, es la forma más útil para identificar a aquellos pacientes con síndrome de desgaste energético proteico o con riesgo de presentarlo. En la **¡TABLA 2!** se resumen las principales recomendaciones sobre el cribado y el diagnóstico de malnutrición en el paciente con ERC.

MANEJO: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Desde hace décadas se mantienen algunas dudas e incertidumbres sobre cuáles deben ser las recomendaciones nutricionales óptimas para los pacientes con ERC. Son muchas las guías de práctica clínica para el manejo nutricional del paciente renal en general, y también del paciente con ND (Tuttle KR, *et al.*; Evertt AB, *et al.*). Todas ellas pretenden actuar en un triple escenario:

1. La prevención y el tratamiento de las complicaciones de la insuficiencia renal.
2. La prevención y el tratamiento de la malnutrición.
3. La posibilidad de que determinadas actuaciones dietético-nutricionales interfieran en la evolución clínica de la enfermedad.

Es en este último punto donde más expectativas puede poner el especialista en Endocrinología y Nutrición: uniendo las armas terapéuticas frente a la DM, mejorando el control metabólico, y modificando los aportes nutricionales, ¿se podría llegar a evitar o frenar la progresión del fallo renal, interfiriendo en su fisiopatología y mejorando la calidad de vida y la supervivencia del paciente con ND?

Modificaciones dietético–nutricionales disponibles

Las modificaciones nutricionales propuestas para el tratamiento del paciente con ERC afectan cuali y cuantitativamente a macro y micronutrientes. Las recomendaciones de las sociedades científicas de Nefrología, Nutrición y Diabetes se resumen en la **¡TABLA 3!**.

TABLA 2 → **Recomendaciones para el cribado y diagnóstico de malnutrición/síndrome de desgaste nutricional**

Cribado nutricional de rutina al menos bianual en todos los pacientes con ERC en estadios 3-5. Puede utilizarse cualquier método validado ya que ninguno ha demostrado superioridad.
A partir de estadio 3 de ERC y en todos los pacientes que inicien diálisis se debería realizar una valoración nutricional integral que incluya historia dietética, registros de ingesta, peso y cambios recientes, índice de masa corporal (IMC), y exploración física específica del estado nutricional.
Determinar peso e IMC y monitorizar sus cambios: <ul style="list-style-type: none"> • De forma mensual en pacientes en diálisis. • Cada 3 meses en estadios 4-5. • Cada 6 meses en estadios 1-3.
La valoración subjetiva global es un método eficaz y rentable para la valoración nutricional, sobre todo para pacientes en diálisis. También puede utilizarse el <i>Malnutrition Inflammation Score</i> (MIS) en estadio 5.
La medición del pliegue tricipital en ausencia de edemas refleja la cantidad de grasa corporal.
La medición seriada de la fuerza de prensión (<i>handgrip</i>) es útil como indicador de síndrome de desgaste energético proteico y su repercusión sobre el estado funcional.
Si es posible, debe realizarse bioimpedancia eléctrica (BIA) en todo paciente en estadio 5 en HD (30 minutos o más tras la finalización de la sesión de HD). Por el contrario, en pacientes en estado 1-5 no existe suficiente evidencia para recomendar la utilización de BIA.
La DEXA es el <i>gold standard</i> para valorar la composición corporal en cualquier estadio de ERC.
La determinación de parámetros bioquímicos como albúmina y prealbúmina resultan útiles como herramientas complementarias.
Si es posible debe determinarse el gasto energético mediante calorimetría indirecta en cualquier estadio de la ERC. En pacientes estables hemodinámicamente, en ausencia de calorimetría, se pueden utilizar fórmulas de estimación del gasto específicas.

Tomado de KDOQI y ESPEN.

Proteínas

Con la finalidad de ralentizar la progresión del daño renal, la entrada en diálisis y los síntomas urémicos, se recomienda desde hace años reducir la ingesta de proteínas en los pacientes con ERC de cualquier causa (Kalantar Zadeh K, *et al.*). Se han propuesto distintos mecanismos etiopatogénicos para explicar los beneficios de la restricción proteica sobre la evolución de la insuficiencia renal. Se sabe que el consumo crónico de una dieta hiperproteica (superior a 1,5 g/kg de peso ideal/día) puede ser perjudicial para el riñón (Tuttle KR, *et al.*; Kalantar Zadeh K, *et al.*). Un aporte exagerado de proteínas induce vasodilatación de las arteriolas

TABLA 3 — Resumen de las recomendaciones energético-proteicas en la ERC y la ND en pacientes metabólicamente estables

ERC PRE-DIÁLISIS (estadios 3-5)	ESPEN	KDIGO: ERC no DM	KDIGO: ERC con DM	ADA 2022
Energía	25-35 kcal/kg/día			
Proteínas	0,55-0,6 g/kg/día (2/3 AVB) 0,55-0,6 g/kg/día (2/3 AVB) 0,28 g/kg/día + AAEE	0,55-0,6 g/kg/día 0,28-0,43 g/kg/día + análogos o cetos ácidos para alcanzar 0,55-0,6 g/kg/día	0,6-0,8 g/kg/día	0,8 g/kg/día
ERC EN DIÁLISIS	ESPEN	KDIGO: ERC no DM		
Energía	35 kcal/kg/día			<60 años: 35 kcal/kg/día >60 años: 30 kcal/kg/día
Proteínas				
• Hemodiálisis	1,2-1,4 g/kg/día (50% AVB)	1-1,2 g/kg/día	>1,2 g/kg/día	>0,8 g/kg/día
• CAPD	1,2-1,5 g/kg/día (50% AVB)			

AVB: Alto valor biológico; AAEE: Aminoácidos esenciales.

aferentes, hipertensión glomerular, hiperfiltración y proteinuria. Además, el consumo de alimentos proteicos de origen animal, fundamentalmente de carnes rojas y procesados, se asocia a hipertensión arterial, acidosis metabólica, y cambios en la expresión de genes proinflamatorios, todos ellos determinantes en la génesis del daño renal (Apetrii *et al.*). Es decir, la restricción proteica podría interferir en la evolución del fracaso renal a través de mecanismos hemodinámicos y no hemodinámicos, incluyendo los relacionados con la expresión de ciertas citoquinas y genes glomerulares. Respecto a los mecanismos hemodinámicos, modelos animales han demostrado que la limitación en el consumo de proteínas produce vasoconstricción de la arteriola aferente, lo que reduce la presión intraglomerular y el filtrado. Se ha sugerido que, a largo plazo, esta reducción de la presión glomerular puede asociarse con una disminución en la expresión de factores de crecimiento celular y de mediadores responsables del aumento de la síntesis de proteínas de la matriz extracelular y de la fibrosis. Por otro lado, las proteínas, sobre todo aquellas que contienen aminoácidos con grupos sulfuro (metionina y cisteína), aumentan la carga ácida, es decir, la capacidad que tiene un alimento

para producir precursores ácidos. Cuando el riñón es incapaz de excretarlos se acaba produciendo acidosis metabólica. La acidosis metabólica interfiere con la secreción de insulina, disminuye la sensibilidad a la insulina y la utilización de glucosa, pero también aumenta la gluconeogénesis. Además, la acidosis aumenta la producción renal de endotelina y angiotensina II, y promueve un estado de inflamación crónica y catabolismo proteico muscular. El exceso de urea y toxinas urémicas del metabolismo proteico induce cambios en la estructura de las proteínas musculares y aumenta también el estrés oxidativo a través de la producción de ROS y citoquinas proinflamatorias.

Se han publicado una gran cantidad de estudios que han sido analizados en conjunto en varios metaanálisis. Sin embargo, los estudios son heterogéneos en cuanto a diseño, población incluida, nivel de restricción proteica, adherencia a los objetivos calórico-proteicos, causa y tiempo de evolución de la insuficiencia renal. Esto, unido al desconocimiento del mecanismo exacto de actuación de la dieta hipoproteica (Kalantar Zadeh K, *et al.*; Apetrii M, *et al.*), y a la escasez de profesionales especializados en dietética y nutrición formando parte de los equipos interdisciplinarios, explica porqué la restricción proteica es menos habitual en la práctica clínica de lo teóricamente necesario. Una de las principales preocupaciones al restringir el aporte de proteínas es la aparición de malnutrición. El inicio de una dieta hipoproteica requiere de una especial atención y supervisión de su cumplimiento, ajustando el aporte de otros nutrientes y modificando la dieta en función de la aparición de complicaciones o comorbilidades. Es importante recordar que, cuando se decide restringir el aporte de proteínas es necesario ajustar el porcentaje de carbohidratos y grasa para asegurar un aporte calórico adecuado. Por otra parte, nunca debemos instaurar ninguna restricción o limitación dietética si existe un proceso agudo concurrente (Fiaccadori E, *et al.*). Así mismo, conviene recordar que los requerimientos para pacientes en diálisis son distintos a los de los pacientes en prediálisis. A las necesidades calórico-proteicas habituales hay que sumar el catabolismo proteico asociado y las pérdidas originadas por el dializado.

El límite óptimo de restricción de la ingesta proteica no está claro, variando entre 0,55-0,8 g/kg/día **¡ TABLA 3 !**. Se han publicado estudios con restricciones más severas (<0,55 g/kg/día), suplementado con aminoácidos esenciales o sus cetoanálogos, con resultados heterogéneos que no permiten establecer conclusiones firmes (Ikizler TA, *et al.*; Molina P, *et al.*).

En el caso específico de la enfermedad renal diabética, los beneficios de las dietas bajas en proteínas siguen en discusión (Yamada S, *et al.*). La ADA ha ido modificando sus recomendaciones en las últimas décadas: desde un consumo de proteínas entre 1-1,5 g/kg/día independientemente del estadio de insuficiencia renal

(Evert AB, *et al.*) hasta la recomendación de este año proponiendo 0,8 g/kg/día a partir de estadio 3 (Tuttle KR, *et al.*), más cerca de las recomendaciones KDIGO, que apuestan por un aporte de proteínas de 0,8-0,9 g/kg/día para ND metabólicamente estable en estadios 3-5 y entre 1-1,2 g/kg/día para pacientes en diálisis (KDIGO Diabetes Work Group; Ikizler TA, *et al.*). Los metaanálisis publicados recientemente apoyan la restricción proteica tanto en DM tipo 1 como en tipo 2, ya que se asocia con una reducción de la proteinuria (Li Q, *et al.*; Li XF, *et al.*) y la velocidad de descenso del FG (Li Q, *et al.*) sin interferir en el control metabólico ni el estado nutricional. Es difícil establecer conclusiones firmes cuando existe una gran heterogeneidad en los estudios incluidos en los metaanálisis en lo que respecta al tipo de pacientes, con distintos tiempos de evolución de la DM, diferente control metabólico y, fundamentalmente, el distinto grado de restricción proteica y de adherencia.

Algunos estudios observacionales apuntan hacia la posibilidad de que sea el **tipo de proteína**, más que la cantidad, el factor determinante para la ralentización del daño renal. Se ha sugerido que sustituir las proteínas de origen animal por proteínas vegetales tiene un efecto renoprotector similar al de las dietas con restricción proteica aunque aún no existe suficiente evidencia para recomendar esta modificación de forma general (Molina P, *et al.*).

Lípidos y carbohidratos

El riñón cumple un papel esencial en la homeostasis de la glucosa y el metabolismo lipídico. Tanto la oxidación de la glucosa como la lipólisis se ven afectadas en el fallo renal de cualquier causa, de forma que las alteraciones secundarias al daño renal empeoran las propias de la hiperglucemia en los pacientes con DM.

La ERC se caracteriza por una disminución de la secreción de insulina y su sensibilidad periférica, y un aumento de la neoglucogénesis. En pacientes en diálisis peritoneal pueden llegar a absorberse hasta 600 kcal/día de la glucosa del dializado, lo que también puede interferir en la glucemia incluso en pacientes no diabéticos. Las alteraciones del metabolismo lipídico consisten básicamente en una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa y la lipasa hepática, junto con una reducción del aclaramiento plasmático de los ácidos grasos. Sin embargo, las consecuencias sobre la oxidación de la glucosa son más acusadas que sobre los lípidos, por lo que resulta más beneficioso modificar la dieta con el objetivo principal de controlar la glucemia.

Durante décadas se ha discutido sobre el reparto óptimo de macronutrientes en la dieta de las personas con DM. Las sociedades científicas de DM reconocen que no existe un patrón dietético único, aunque habitualmente se sigue recomendando un reparto clásico de un 60% de las calorías en forma de carbohidratos

y un 30-35% en forma de grasa. Sin embargo, está demostrado que el principal determinante de la glucemia es la cantidad de hidratos de carbono, y que reducir su ingesta mejora el control glucémico (Evert AB *et al.*; Wheatley SD, *et al.*). Entre los beneficios asociados a las dietas con restricción de carbohidratos se encuentra la mejoría de la insulinoresistencia, probablemente reflejo de la pérdida de peso y de la redistribución grasa, habiéndose reportado una disminución de la esteatosis hepática y de la infiltración grasa del páncreas. Además, se ha demostrado que se consigue reducir el peso y la tensión arterial (Wheatley SD, *et al.*). En qué medida estos efectos se reflejan sobre los mecanismos de progresión de las complicaciones, en concreto de la ND, está aún por demostrar. No existen referencias sobre el uso de las dietas pobres en carbohidratos en pacientes con ND pero cabe suponer que sus beneficios pueden extrapolarse.

Limitar el aporte de hidratos de carbono requiere reemplazarlos por grasa. Una de las principales preocupaciones a la hora de aumentar el porcentaje de grasa de la dieta es su interferencia con el riesgo cardiovascular. Si se decide probar con una dieta rica en grasa (definida por un aporte de lípidos superior al 40% de las calorías totales) es imprescindible que el aporte de grasa se realice mediante grasa monoinsaturada, manteniendo las restricciones en ácidos grasos saturados y poliinsaturados. Con la evidencia actual puede afirmarse que la restricción de carbohidratos y el aumento de grasa monoinsaturada no aumenta el riesgo cardiovascular, al contrario, mejora el perfil lipídico (descenso de triglicéridos y aumento de colesterol HDL) y el control glucémico.

Respecto al índice glucémico, a pesar del gran número de publicaciones, todavía no se han podido demostrar beneficios reales en la práctica clínica. En el caso concreto de los pacientes con ND, no existen recomendaciones específicas sobre la fuente de carbohidratos aunque en general se recomienda, al igual que en la DM sin nefropatía, que sean complejos y de absorción lenta, evitando los azúcares solubles.

Fósforo

La hiperfosforemia no solo se asocia a hiperparatiroidismo y enfermedad ósea (osteodistrofia renal), sino que cada vez existen más evidencias epidemiológicas de la relación entre las cifras de fósforo sérico y la progresión de la ERC, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad. Entre los mecanismos patogénicos propuestos destacan la calcificación vascular, la disfunción endotelial, el aumento de FGF-23 y el daño de los podocitos y de la barrera glomerular.

La restricción proteica, sobre todo si se restringen las proteínas de origen animal, disminuye la cantidad y la biodisponibilidad de fósforo de la dieta. Se recomienda restringir el aporte de fósforo a menos de 800-1.000 mg/día (26 mmol) en los

pacientes con ERC moderada-avanzada (también para los pacientes con ND) ya que hasta FG de 45 ml/min los mecanismos de compensación del descenso de eliminación renal de fósforo consiguen mantener sus niveles dentro de límites normales. Puede ser suficiente con restringir el consumo de alimentos procesados y aditivos con sales inorgánicas de fósforo, y disminuir el consumo de alimentos con una mayor ratio fósforo/proteína (Kalantar Zadeh K, *et al.*).

Sodio

En pacientes con ERC en estadio 3-5 se recomienda limitar el aporte de sodio a menos de 2,3 g/día (100 mmol/día) con el objetivo de mejorar el control de la volemia y la tensión arterial, aunque todavía no existen suficientes pruebas de que estos cambios se traduzcan en una disminución de la mortalidad ni eventos cardiovasculares. En algunos estudios la restricción de sodio se asocia con una reducción de la proteinuria y a un enlentecimiento del descenso del FG (Molina P, *et al.*; Ikizler TA, *et al.*).

Potasio

El potasio juega un papel fundamental como mediador en el metabolismo celular, la función neuromuscular y vascular. Las modificaciones dietéticas deben tener como objetivo mantener los niveles de potasio dentro del rango normal. La hiperpotasemia es habitual en pacientes con ERC en estadios avanzados y se asocia con hipertensión, debilidad muscular y arritmias. Es imprescindible identificar los factores que pueden estar ocasionando o facilitando la hiperpotasemia (medicaciones, acidosis metabólica e insulinodeficiencia) antes de limitar el consumo de alimentos como verduras o frutas (principal fuente de potasio) (Ikizler TA, *et al.*).

Selenio y zinc

A pesar de que algunos estudios han sugerido que los niveles de selenio y zinc pueden estar disminuidos en los pacientes con ERC, y más concretamente en la DM, no se ha conseguido demostrar ningún beneficio sobre los mediadores de inflamación ni el estado antioxidante, por lo que no se recomienda su suplementación.

Modificaciones en la composición de las fórmulas de nutrición enteral para pacientes con ND

Existen dos tipos de fórmulas de nutrición enteral (NE) comercializadas para pacientes con ERC que pretenden ajustarse a las recomendaciones nutricionales de los pacientes pre-diálisis y en diálisis **¡ TABLA 4 ¡**. Se diferencian casi exclusivamente en su contenido proteico: mientras que las fórmulas en pre-diálisis

TABLA 4 → Fórmulas específicas para ERC

PREPARADO	KCAL/ ML	PROTEÍNAS %	H.D.C %	LÍPIDOS %	SABOR	PRESENTACIÓN
Insuficiencia renal prediálisis						
Fresubin Renal (Fresenius)	2,00	6	54	40	Vainilla	Botella 200 ml (caja con 24 unidades)
Nefronutril (Wallax farma)	sd	11	73	15	Café, biscuit	Sobre 91 g (=384 kcal) (caja con 6 unidades)
Nepro LP (Abbott)	1,80	10	42	48	Vainilla	Botella 220 ml (caja con 30 unidades)
Renamil (BioNet medical)	2,50 (en 130 ml)	4	60	36	Vainilla	Sobre 100 g (=457 kcal) (caja con 10 unidades)
Renilon 4.0 (Nutricia)	2,00	8	47	45	Albaricoque	Botella 125 ml (caja con 48 unidades)
Insuficiencia renal diálisis						
Bi ⁱ Renacare Dialysis (Adventia)	2	18	43	39	Vainilla	Brik 200 ml (caja con 36 unidades)
Nepro HP (Abbott)	1,80	18	33	49	Vainilla	Botella RTH 500 ml (caja con 15 unidades)
Nutricomp Drink renal (B Braun)	2,00	14	43	43	Vainilla	Botella 200 ml (caja con 24 unidades)
Reenergy (BioNet medical)	2,50 (en 130 ml)	18	50	32	Vainilla	Sobre 100 g (=459 kcal) (caja con 10 unidades)
Renilon 7.5 (Nutricia)	2,00	15	40	45	Albaricoque, caramelo	Botella 125 ml (caja con 48 unidades)

sd: Según dilución.

aportan un máximo de un 10% de las calorías en forma de proteínas, las fórmulas para pacientes en diálisis llegan al 18%. Todas ellas son concentradas y restringen el aporte de potasio, sodio y fósforo. Las evidencias respecto a su utilización se basan en trabajos en los que se han utilizado como suplementos orales y son muy pocos los estudios realizados con NE exclusiva. Al igual que en alimentación

natural, las recomendaciones de las Sociedades Científicas de Nutrición Clínica coinciden en la posibilidad de reducir el aporte de proteínas de la dieta en los pacientes con ERC en prediálisis siempre que estén metabólicamente estables, ajustando los requerimientos en caso de estrés o comorbilidad asociada (Ficcadori E, *et al.*; Brown RO, *et al.*).

Para los pacientes en diálisis, el aporte de un 18% de proteínas viene a suponer un 1,2-1,3 g/kg/día, tal y como recomiendan las guías.

Pero para los pacientes con ND, además de modificar las proteínas, podría resultar interesante intentar modificar la composición de las fórmulas de NE con el objetivo de mejorar el control glucémico. Las fórmulas estándar de NE suelen contener una elevada proporción de carbohidratos en forma de dextrinomaltosa. Se sabe que la absorción de este tipo de hidratos de carbono es más rápida que la misma cantidad en una comida mixta normal, obteniéndose una respuesta glucémica e insulinémica mayor. Las fórmulas que se comercializan específicamente para DM e hiperglucemia modifican su composición con el objetivo de interferir lo menos posible en esta respuesta glucémica. A pesar de que se comercializan bajo el epígrafe común de "fórmulas específicas para DM e hiperglucemia" engloban dos grandes grupos con diferencias considerables. Uno de los grupos se caracteriza por modificar cualitativamente la composición de la fórmula, incorporando carbohidratos con menor índice glucémico, como dextrinomaltosa modificada, almidón, fructosa, isomaltulosa y sucromaltosa. Todos ellos parecen tener una digestión y absorción más lentas que las de los hidratos de carbono de las fórmulas estándar (dextrinomaltosa, sacarosa en las saborizadas). El otro grupo, además de modificar la fuente de carbohidratos, aumenta la cantidad de grasa (40% o más de las calorías totales se aportan en forma de grasa).

Aunque la gran mayoría de los trabajos publicados encuentran beneficios metabólicos al utilizar fórmulas específicas frente a estándar, las Sociedades Científicas de Nutrición no se atreven a recomendarlas con el máximo nivel de evidencia (Sanz París A, *et al.*; McMahon MM, *et al.*) debido a la heterogeneidad de las publicaciones, con distintos diseños, población diana y tipos de fórmulas. Por otro lado, falta por demostrar si estos beneficios metabólicos (menor respuesta glucémica e insulinémica, mejoría del perfil lipídico, mejor control glucémico) se acompañan también de beneficios en variables clínicamente relevantes. Es cierto que, en otras circunstancias y situaciones clínicas, un mejor control glucémico se asocia a importantes beneficios, no solo en la prevención de la aparición de complicaciones crónicas y en su evolución, si no en variables a corto plazo como estancia hospitalaria, infecciones, pronóstico vital, etc.

Como se puede ver en la **¡TABLA 4!**, algunas fórmulas específicas para ERC, tanto en prediálisis como en diálisis, aumentan el porcentaje de las calorías que

aportan las grasas. Quizá este tipo de fórmulas, dentro de las específicas para ERC, puedan ser más útiles en el caso concreto de la ND.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Apretii M, Timofte D, Voroneanu L, Covic A. Nutrition in chronic kidney disease. The role of proteins and specific diets. *Nutrients*. 2021;13:956.
- Brown RO, Compher C, and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. Clinical guidelines: nutrition support in adult acute and chronic renal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34(4):366-77.
- Cano N, Fiaccadori T, Tesinsky P, Toigod G, Drumle W. ESPEN guidelines on Enteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clin Nutr*. 2006;25:295-310.
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes. A consensus report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-54.
- Ficcadori E, Sabatino A, Barazzonni R, Carrero JJ, Cupisti A, De Waele E, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr*. 2021;40:1644-68.
- Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3 Suppl 1):S1-S107.
- Kalantar Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1756-76.
- Kanwar YS, Sun L, Xie P, Liu F, Chen S. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Ann Rev Pathol*. 2011;6:395-423.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-S115.
- Li Q, Wen F, Wang Y, Li S, Lin S, Qi C, et al. Diabetic kidney disease benefits from intensive low-protein diet: updated systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2021;12:21-36.
- Li XF, Xu J, Liu LJ, Wang F, He SL, Su Y, et al. Efficacy of low-protein diet in diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18:82.
- McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. Clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(1):23-36.
- Molina P, Gavela E, Vizcaíno B, Huarte E, Carrero JJ. Optimizing diet to slow CKD progression. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:654250.
- Mottl AK, Tuttle KR, Bakris GL. Diabetic kidney disease: Manifestations, evaluation, and diagnosis.
- Navarro González JF, Mora Fernández C, Martínez Castelao A, Górriz Teruel JL, Soler Romeo MJ, de Álvaro Moreno F. Nefrología al día. Enfermedad renal diabética: etiopatogenia y fisiopatología.
- Sanz-Paris A, Álvarez Hernández J, Ballesteros-Pomar MD, Botella-Romero F, León-Sanz M, Martín-Palmero A, et al. Evidence-based recommendations and expert consensus on enteral nutrition in the adult patient with diabetes mellitus or hyperglycemia. *Nutrition*. 2017;41:58-67.
- Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37:2864-83.

- Wheatley SD, Deakin TA, Arjomandkhah NC, Hollinrake PB, Reeves T. Low carbohydrate dietary approaches for people with type 2 diabetes - a narrative review. *Frontiers in Nutrition*. 2021.
- Yamada S. First, do no harm: critical appraisal of protein restriction for diabetic kidney disease. *Diabetology*. 2021;2:51-64.





Neuropatía diabética

Laura Bartolomé Hernández

RESUMEN

Cuando hablamos de neuropatía diabética, generalmente nos referimos a la polineuropatía distal predominantemente sensitiva o sensitivomotora, porque de hecho es la más frecuente de las neuropatías y la que se asocia con una de las complicaciones más temidas, las úlceras en pies y las consiguientes amputaciones; pero existen otras muchas formas de neuropatía diabética y la neuropatía autonómica también es una entidad que se engloba dentro de las mismas.

En conjunto, la neuropatía diabética es la complicación sintomática más frecuente en pacientes con diabetes *mellitus* (DM) tipo 2. Está presente en más del 10% de los pacientes al diagnóstico y en hasta el 50% tras 10 años de evolución de la enfermedad.

Su prevalencia, tanto en la DM tipo 1 como en la DM tipo 2, depende de la gravedad y de la duración de la hiperglucemia. En el caso de la DM tipo 2, su incidencia aumenta si coexisten otros factores de riesgo vascular, tales como hipertrigliceridemia, aumento de colesterol LDL, hábito tabáquico, índice de masa corporal elevado e hipertensión arterial; muchos de ellos asociados con resistencia a la insulina. El riesgo de neuropatía es doble cuando hay enfermedad cardiovascular establecida.

Uno de los principales problemas a los que nos enfrentamos con esta complicación es el diagnóstico tardío o su infradiagnóstico. En el caso de la



neuropatía periférica, muchas veces se diagnostica cuando ya ha aparecido el dolor neuropático o las úlceras y en el de la neuropatía autonómica, cuando su presencia ya menoscaba la calidad y el pronóstico de vida de los pacientes.

En ocasiones, la anamnesis no recaba los síntomas que nos harían sospechar de su presencia y por otro lado no siempre se llevan a cabo exploraciones completas y con la periodicidad deseada. Además, los tratamientos de los que disponemos en la actualidad no consiguen revertir su presencia, si no únicamente paliar sus síntomas o las consecuencias asociadas.

En este capítulo incidiremos en la importancia del diagnóstico precoz y de la prevención. Así mismo, revisaremos los tratamientos aprobados en la actualidad, y aquellos en fase de investigación; centrándonos de manera especial en la evidencia existente sobre el manejo nutricional y la posible utilidad de determinados suplementos.

Palabras clave | Diabetes *mellitus*; Neuropatía; Fisiopatología.



ÍNDICE

- **PATOGENIA DE LA NEUROPATIA DIABÉTICA**
- **CLASIFICACIÓN Y CLÍNICA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA**
- **DIAGNÓSTICO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA**
- **DIAGNÓSTICO DE LA NEUROPATIA DIABÉTICA AUTONÓMICA**
- **PREVENCIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA**
- **MANEJO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA**
- **POSIBLE PAPEL DE LOS SUPLEMENTOS NUTRICIONALES EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUROPATIA DIABÉTICA**

PATOGENIA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

La polineuropatía simétrica distal es la forma más común de neuropatía diabética. La causa es una axonopatía de "retroceso" dependiente de la longitud, que afecta principalmente a las porciones distales de los axones sensoriales mielinizados y no mielinizados más largos, con una relativa preservación de los axones motores.

Las fibras autonómicas distales también han demostrado mayor vulnerabilidad al daño, lo que explica el desarrollo de la neuropatía diabética autonómica.

Existe un consenso general de que el control estricto de la glucemia puede prevenir o retrasar la neuropatía diabética en pacientes con DM tipo 1, pero en tipo 2 esta evidencia no es tan clara. Parece que otros factores como la presencia de obesidad y/o síndrome metabólico tienen más peso en el riesgo de desarrollar neuropatía, en los pacientes con DM tipo 2.

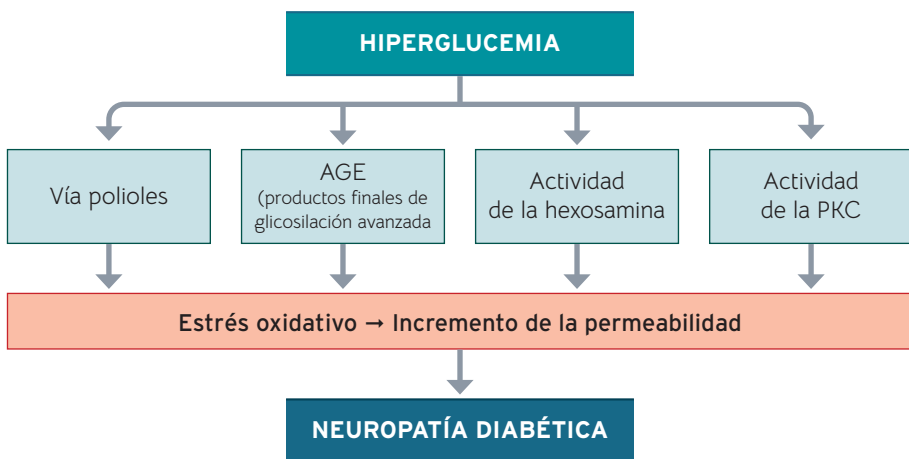
En la neuropatía diabética, estarían implicados tanto factores metabólicos como isquémicos, que dañan las fibras nerviosas y a su vez, impiden que se regeneren

FIGURA 1

Dentro de los **factores metabólicos**, cabría destacar:

- **Acumulación de sorbitol:** Derivada de la metabolización del exceso de glucosa, por la vía de la aldolasa reductasa. Aumenta el estrés oxidativo, produciendo un incremento de la osmolaridad celular, lo que conlleva una disminución de otros metabolitos endoneurales como la taurina y el mioinositol, esenciales

FIGURA 1 — Mecanismos de glucotoxicidad en la neuropatía diabética



para la regeneración celular; y una peroxidación de los lípidos de membrana lo que conduce a hipoxia e isquemia.

- **Acumulación de otros productos de glicosilación avanzada:** La hiperglucemia conduce a la glicosilación de proteínas plasmáticas y tisulares y a la formación de productos finales de glicosilación avanzada (AGE), que afectan al colágeno tisular y se comportan como proinflamatorios (a través de la unión a receptores celulares específicos, RAGE), aumentando la permeabilidad vascular. Por otro lado, favorecen la coagulación y la adhesión molecular, contribuyendo aún más al daño vascular.
- **Alteración de las vías de la hexosamina:** modifica la transcripción de factores esenciales para el normal funcionamiento de las células.
- **Alteración de la vía de la proteína-cinasa C:** La glucosa da lugar al diacilglicerol, que activa la proteína cinasa C, causando vasoconstricción e hipoxia y dañando así los nervios.
- **Alteración de la vía de la polimerasa:** La polimerasa polienzima nuclear se activa en respuesta a la hiperglucemia, y esto aumenta la formación de radicales libres, altera la transcripción genética, activa la vía de proteína-cinasa C y la formación de AGE.

En cuanto al papel de la **isquemia**:

La isquemia es secundaria a una disfunción endotelial bien documentada en la diabetes, con pérdida de vasodilatación y aumento de la vasoconstricción. También algunos estudios retrospectivos han encontrado niveles disminuidos de trombosmodulina y activador del plasminógeno tisular en los microvasos de nervios periféricos de pacientes con diabetes, sugiriendo que la alteración de los mecanismos anti-trombóticos tiene un papel en la patogénesis de la polineuropatía diabética.

En estudios de necropsias de pacientes con polineuropatía periférica se ha detectado engrosamiento de las paredes de los vasos endoneurales, neovascularización y regeneración abortiva de fibras nerviosas, con formación de microfascículos, que pueden llevar a la oclusión vascular.

La **falta de reparación** del daño de las células nerviosas alteradas en la neuropatía diabética puede deberse también a la pérdida de ciertos péptidos neurotróficos, que promueven su regeneración y mantenimiento. Estos péptidos incluyen el factor de crecimiento nervioso, el factor neurotrófico derivado del cerebro, la neurotrofina 3, los factores de crecimiento similares a la insulina y el factor de crecimiento del endotelio vascular. Por otro lado, en DM tipo 1, la falta de insulina, factor neurotrófico importante, puede contribuir también al daño en la reparación.

CLASIFICACIÓN Y CLÍNICA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética se clasifica en distintos síndromes clínicos. Los síntomas y signos que producen dependen del componente del sistema nervioso afectado. Las neuropatías clínicas más frecuentes son:

- Polineuropatía sensitivo motora simétrica distal.
- Mononeuropatía focal con afectación de un nervio periférico o craneal.
- Mononeuropatía múltiple.
- Polirradiculopatía: amiotrofia
- Neuropatía de la diabetes inducida por el tratamiento (TIND).
- Neuropatía autonómica.

Polineuropatía sensitivo motora simétrica distal

Es la forma más frecuente de neuropatía diabética. En más del 80% de los casos, es asintomática (detectada por la disminución de la sensibilidad en los pies y reflejos aquíleos deprimidos o ausentes). Afecta inicialmente a los miembros inferiores y posteriormente a los superiores, dando lugar a la afectación conocida como "en guante y calcetín". Los síntomas sensitivos se clasifican tradicionalmente en «positivos» y «negativos».

Los síntomas «positivos» (parestias, disestesias, hiperalgesia, alodinia y dolor urente) se deben a la afectación de pequeñas fibras y no se asocian a mayor riesgo de desarrollar lesiones.

Los síntomas «negativos» (hipoestesia, hipoalgesia y anestesia) son consecuencia de la afectación de fibra gruesa y sí aumentan el riesgo de presentar úlceras.

Los síntomas motores, menos frecuentes, suelen aparecer en estadios más avanzados de la enfermedad.

Habitualmente es bilateral y simétrico y los síntomas de dolor suelen empeorar por la noche. En la exploración está alterada la sensación vibratoria, de temperatura y de tacto fino. Los reflejos aquíleos suelen estar abolidos al diagnóstico. Cuando el cuadro avanza, desaparecen también los reflejos rotulianos y la propiocepción.

Mononeuropatía focal

Las mononeuropatías focales asociadas a la DM pueden ser craneales o periféricas.

Mononeuropatías craneales: afectan con más frecuencia a los pares craneales III y VI, implicados en los movimientos de los músculos extraoculares. El IV par no se suele afectar de forma aislada. Clínicamente, este tipo de neuropatía se

manifiesta por dolor frontal y peri orbitario (50% de casos), ptosis y diplopía, sin afectación del reflejo pupilar. La recuperación, sin paresia residual, se produce habitualmente en unos 3 meses. La mononeuropatía facial (parálisis de Bell) es más frecuente en pacientes con DM y además evoluciona peor que en pacientes sin DM.

Mononeuropatías periféricas: la más prevalente es la mononeuropatía del nervio mediano. Se estima que, hasta un 25-33% de los pacientes diabéticos pueden desarrollarla, con o sin manifestaciones clínicas. En las extremidades inferiores, la mononeuropatía peroneal es la que se produce con mayor frecuencia, puede causar caída del pie y suele ir asociada con radiculopatía lumbar alta.

Mononeuropatía múltiple

Compromiso asimétrico de múltiples nervios periféricos. Los cuadros de afectación múltiple y confluyente recuerdan a la polineuropatía, pero debemos plantearnos que pueden ser secundarios a otros procesos como vasculitis.

Polirradiculopatía: amiotrofia

Es una radiculopatía proximal motora de las raíces L2, L3, y L4 caracterizada por la pérdida de fuerza proximal en los músculos del muslo y la cintura pélvica, con dolor y atrofia de estos. El inicio suele ser agudo y asimétrico, aunque puede extenderse al lado contralateral. Suele afectar a varones de más de 65 años y su resolución suele ocurrir de 6 meses a 2 años después del diagnóstico. No se conoce bien su causa, pero lo más probable es que se trate de una lesión isquémica por microvasculitis no sistémica.

La polirradiculopatía torácica puede coexistir con afectación del plexo lumbosacro. La plexopatía braquial es menos frecuente.

El diagnóstico se realiza por la historia clínica, la exploración física y el estudio electromiográfico.

Otro síndrome raro, aunque muy característico de la polirradiculopatía diabética asociado a pérdida de peso y depresión, se conoce como caquexia neuropática diabética, más frecuente en pacientes de edad avanzada y con mal control glucémico.

En general, el tratamiento en estos casos se basa en inmunoglobulinas y prednisona, que suelen mejorar el curso clínico.

Neuropatía de la diabetes inducida por el tratamiento

También llamada neuritis por insulina es una neuropatía de fibras pequeñas poco frecuente, que ocurre en pacientes con hiperglucemia crónica que experimentan

una rápida mejoría en el control de la glucemia (una disminución de HbA1c mayor a 2 puntos porcentuales en 3 meses). Las principales características son dolor severo resistente al tratamiento y disfunción autonómica, junto con empeoramiento de la retinopatía y nefropatía.

El riesgo es mayor en DM tipo 1. Se desconoce su causa exacta, pero parece asociada a mecanismos de isquemia y de edema endoneural, apoptosis por privación de glucosa y daño neuronal microvascular debido a hipoglucemia recurrente.

Neuropatía autonómica (NA)

Puede detectarse mediante pruebas neurofisiológicas, pero su forma de presentación es subclínica en la mayoría de los pacientes. En general, se trata de un diagnóstico de exclusión y puede pasar desapercibida por la afectación multiorgánica que presentan los pacientes afectados y por tener un curso insidioso. Los problemas más comúnmente asociados a este diagnóstico son la hipotensión postural, la gastroparesia y la enteropatía con estreñimiento o diarrea.

Los estudios prospectivos sugieren que la incidencia de NA está disminuyendo en los pacientes con DM tipo 1, reflejando posiblemente un mejor control, tanto metabólico como de los factores de riesgo.

Neuropatía autonómica cardiovascular

Se define como el deterioro del control autonómico del sistema cardiovascular.

La prevalencia varía enormemente dependiendo de los criterios diagnósticos y la población estudiada. Clínicamente se asocia a taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, síncope, inestabilidad cardiovascular intraoperatoria, infarto de miocardio silencioso e isquemia y aumento de la mortalidad.

La manifestación clínica más temprana suele ser una taquicardia de reposo (que indica afectación del nervio vago); a medida que avanza la neuropatía la frecuencia cardíaca se ralentiza hasta manifestarse en casos avanzados como una frecuencia fija; esto se asocia a intolerancia al ejercicio.

La hipotensión ortostática se define como una caída de la presión arterial sistólica mayor de 20 mm Hg o de la presión arterial diastólica mayor de 10 mmHg, dentro de los tres minutos siguientes al pasar de una posición supina a de pie. Resulta de la combinación de la denervación simpática cardiovascular central y periférica. Refleja un fracaso de la vasoconstricción en los lechos vasculares espinales y periféricos. En su forma más severa pueden dar lugar a síncope. Su presencia se asocia a un aumento de mortalidad a los 10 años.

A veces puede aparecer pérdida de la variación diurna de la tensión arterial, con hipertensión supina durante la noche. Por otro lado, está descrita la hipotensión posprandial, en la que la tensión arterial disminuye tras las comidas, probablemente por una compensación simpática inadecuada a la acumulación de sangre en la circulación esplácnica, inducida por la ingesta.

En ocasiones se aprecia además actividad eléctrica anormal en el ECG, como prolongación de QT y trastornos de la repolarización.

Los estudios longitudinales de pacientes diagnosticados de neuropatía autonómica cardiovascular han encontrado tasas de mortalidad elevadas, que oscilan entre el 16 y el 53% (media de 30%). Entre los mecanismos involucrados en el aumento de mortalidad en esta patología, destacarían una percepción disminuida de la isquemia cardiaca, una reducción de la respuesta cardiovascular a los factores estresantes fisiológicos (como cirugía o infección) y la asociación existente con las arritmias cardiacas, por la prolongación del QT y por el desequilibrio existente entre el sistema simpático y parasimpático. Por otro lado, no debemos olvidar, que este riesgo elevado también proviene de la enfermedad cardiaca aterosclerótica y la nefropatía, que están presentes en la mayoría de estos pacientes.

Neuropatía autonómica periférica sudomotora y vasomotora

Hay una pérdida de la función del sudor en una distribución de guante y calcetín; esto a su vez suele estar asociado con una hiperhidrosis proximal compensatoria. En sus formas más graves puede provocar un deterioro de la termorregulación e hipertermia.

Esta disfunción puede contribuir al pie diabético, ya que asocia piel seca, formación de callos, pérdida de uñas, edemas periféricos y por la denervación simpática, un elevado flujo sanguíneo periférico a través de los *shunts* arteriovenosos, que condiciona una alteración en la estructura de los huesos de los pies (artropatía de Charcot) asociada a mayor riesgo de fracturas.

Neuropatía autonómica genitourinaria

Es responsable de varios síndromes que incluyen: disfunción de la vejiga, eyacuación retrógrada, disfunción eréctil y dispareunia.

El 37-50% de pacientes diabéticos pueden presentar disfunción vesical. Se manifiesta con dificultad para iniciar la micción, disminución del chorro urinario, aumento del intervalo entre las diuresis y sensación de vaciado incompleto de la vejiga. Finalmente, pueden producirse cuadros de retención urinaria, infecciones sobreañadidas e incontinencia por rebosamiento. La incontinencia es más común en la diabetes tipo 1. Los síntomas del tracto urinario inferior estaban

presentes en aproximadamente un 20% de los hombres y en un 38% de las mujeres con diabetes tipo 1, en una cohorte a los 10 años de completar el ensayo DCCT.

En hombres, la eyaculación retrógrada refleja una pérdida del cierre coordinado del esfínter uretral interno con la relajación del esfínter uretral externo durante la eyaculación.

En las mujeres diabéticas la disfunción sexual (principalmente asociada a disminución de la libido y de la lubricación) es más frecuente que en las no diabéticas, aunque la evidencia en los estudios es débil, por la frecuencia de factores de confusión como la depresión o la ansiedad.

Neuropatía autonómica gastrointestinal

Las principales manifestaciones incluyen enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), gastroparesia y diarrea crónica.

En cuanto a la ERGE, se asocia con una disminución de la presión del esfínter esofágico inferior (EEI), alteración de la motilidad esofágica y/o gastroparesia. La clínica consiste en dolor retrosternal, pirosis y en los casos más graves laringitis, tos crónica e incluso broncospasmo.

En el 30-50% de los pacientes diabéticos es posible apreciar cierto grado de retraso en el vaciamiento gástrico. A veces, la gastroparesia cursa de forma asintomática, pero, en otras ocasiones, se manifiesta por: vómitos postprandiales, náuseas, distensión y dolor abdominal, eructos, inapetencia y saciedad precoz. La gastroparesia favorece la aparición de bezoar, esofagitis, gastritis y úlceras gástricas. Por otro lado, dificulta el control metabólico y altera la absorción de cualquier medicación empleada en los pacientes diabéticos.

La diarrea puede ocurrir en pacientes con DM, principalmente en casos de diabetes avanzada y mal controlada. Hay muchos mecanismos subyacentes, entre otros, la disminución de la motilidad y de la reabsorción de líquidos, junto con el sobrecrecimiento bacteriano y la alteración del metabolismo de las sales biliares. La diarrea es acuosa, nocturna e indolora. Puede durar días u horas y, a veces, alterna con estreñimiento. En algunas ocasiones se agrava con la presencia de incontinencia fecal.

Anomalías pupilares: Pueden provocar fallos en la adaptación a la oscuridad y dificultades para conducir de noche.

Insuficiencia autonómica asociada a hipoglucemia: la neuropatía autonómica puede conducir a una alteración en la respuesta neuroendocrina, que incluiría una reducción en la secreción de glucagón y epinefrina en respuesta a la hipoglucemia, lo que puede aumentar el riesgo de una hipoglucemia grave.

DIAGNÓSTICO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA (NDP)

El diagnóstico de esta patología es fundamentalmente clínico. No es preciso realizar estudios electrofisiológicos cuando la historia clínica y la exploración son consistentes con el diagnóstico. No hay que olvidar que es un diagnóstico de exclusión, por lo que es imprescindible descartar otras causas de neuropatía en estos pacientes **↓ TABLA 1 ↓**.

Las características de presentación atípicas que sugieren una causa distinta a la diabetes son las siguientes:

- Asimetría de síntomas o signos.
- Presentación inicial con debilidad más que pérdida sensorial.
- Curso de enfermedad rápidamente progresiva.

El primer paso debe ser realizar una historia clínica completa, en la que debemos interrogar al paciente sobre sus antecedentes personales, hábitos tóxicos, especialmente de tabaquismo, años de evolución de la DM, grado de control glucémico alcanzado, presencia de otras complicaciones micro y macrovasculares, y sobre las características y factores desencadenantes del dolor.

El dolor neuropático de extremidades es bilateral, aparece en reposo y mejora al caminar a diferencia del dolor isquémico.

- La neuropatía por pérdida de fibras gruesas conduce al deterioro de la sensación vibratoria y propioceptiva y a la reducción de los reflejos del tobillo.
- La neuropatía por pérdida de fibras pequeñas conduce a un deterioro del dolor, del tacto ligero y de la sensación de temperatura.

Los síntomas principales de la polineuropatía diabética incluyen síntomas negativos (aquellos relacionados con la pérdida o disfunción de fibras, como la pérdida de sensibilidad, entumecimiento o la pérdida del equilibrio) y síntomas positivos (relacionados con la función anormal de las fibras nerviosas supervivientes, como hormigueo o dolor).

La polineuropatía diabética suele tener un inicio insidioso y puede provocar la formación de úlceras en los pies y enfermedades en los músculos y las articulaciones.

TABLA 1 → Diagnóstico diferencial de la neuropatía diabética

E. METAB.	E. SISTÉMICA	INFECCIONES	INFLAMATORIA	NUTRICIONAL	TÓXICOS
<ul style="list-style-type: none"> • E. tiroidea • E. renal 	<ul style="list-style-type: none"> • Paraproteínas • Vasculitis • Amiloidosis 	<ul style="list-style-type: none"> • VIH • Hepatitis B • E. de Lyme 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía desmilitinante crónica 	<ul style="list-style-type: none"> • B₁₂ • Tiamina • Piridoxina 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcohol • Fármacos

Las úlceras del pie generalmente se clasifican en dos grupos: Úlceras agudas secundarias a la abrasión dérmica por zapatos que no se ajustan bien al pie o úlceras plantares crónicas que ocurren en áreas de soporte de peso. En estas úlceras crónicas, también influyen la disfunción autonómica y la insuficiencia vascular.

La pérdida axonal motora distal produce atrofia de los músculos intrínsecos del pie y un desequilibrio en la fuerza de los extensores y flexores de los dedos, lo que puede acabar conduciendo a una flexión metatarsiano-falángica crónica (deformidad en garra) que desplaza el peso hacia la cabeza de los metatarsianos. Este cambio en la distribución de la presión da como resultado la formación de callos que pueden ulcerarse e infectarse. También pueden desarrollarse otros cambios artro-páticos, incluido el colapso del arco de la parte media del pie y las prominencias óseas, que conducen a la artropatía de Charcot, fragmentación y esclerosis del hueso, formación de hueso nuevo, subluxación, dislocación y fracturas por estrés.

Para cuantificar el grado de neuropatía según la clínica se puede utilizar la escala *Neuropathy Symptom Score* (NSS) **¡ TABLA 2 ¡**.

En cuanto a la exploración física: además de inspeccionar los pies y comprobar la fuerza de extremidades inferiores y la presencia de pulsos periféricos, se debe valorar la sensibilidad algésica, táctil, vibratoria, térmica, sensibilidad a la presión y los reflejos osteotendinosos. El índice de alteraciones neurológicas, *Neurological Disability Score* (NDS) **¡ TABLA 3 ¡**, divide según los hallazgos el grado de polineuropatía.

Sensibilidad algésica: se realiza mediante un pinchazo en el primer dedo del pie con un objeto romo, que no produzca lesiones en la piel. El paciente debe diferenciar la sensación dolorosa del pinchazo y la de la presión.

Sensibilidad táctil: se realiza con un algodón, el paciente debe notar el roce sobre la piel.

Sensibilidad vibratoria: se realiza con el diapasón de 128 Hz. Se hace vibrar el diapasón y se coloca sobre una protuberancia ósea, normalmente en la cabeza del primer metatarsiano. El paciente debe notar tanto el inicio de la vibración, como el cese de esta. Si el examinador aún percibe la vibración cuando el paciente ha dejado de hacerlo, la prueba será patológica. Esta prueba presenta una sensibilidad del 62% y una especificidad muy elevada, cercana al 98%, en el diagnóstico de esta patología.

Sensibilidad térmica: habitualmente se utiliza el mango del martillo de reflejos o del diapasón. El sujeto debe percibir la sensación de frialdad del metal.

Sensibilidad a la presión: para este examen es indispensable el monofilamento de 10 g o de Semmes-Weinstein. Se valoran 4 puntos en cada pie, que tradicionalmente son la falange distal del primer dedo y la cabeza de los metatarsianos

TABLA 2 → *Neurophathy Symptom Score*

SÍNTOMAS	DESCRIPCIÓN	PUNTUACIÓN
Sensación	Cansancio, calambres, dolor	1
	Quemazón, hormigueo, adormecimiento	2
Localización	Pies	2
	Sólo pantorrillas	1
Ritmo	Le despiertan los síntomas por la noche	1
Momento de aparición	Peor por la noche	2
	Presentes día y noche	1
	Sólo durante el día	0
Mejoría	Al caminar	2
	Con la bipedestación	1
	Sentado, tumbado, o no mejora	0

PUNTUACIÓN: 3-4: polineuropatía periférica leve.

5-6: polineuropatía periférica moderada.

7-9: polineuropatía periférica grave.

TABLA 3 → *Neurological Disability Score*

Sensibilidad	DERECHA			IZQUIERDA		
	Normal	Anormal		Normal	Anormal	
Dolorosa	0	1		0	1	
Vibratoria (128 Hz)	0	1		0	1	
Temperatura (frío metal)	0	1		0	1	
Reflejos aquíleos	Presente	Con maniobra de refuerzo	Negativo	Presente	Con maniobra de refuerzo	Negativo
	0	1	2	0	1	2

PUNTUACIÓN: 3-5: polineuropatía periférica leve.

6-8: polineuropatía periférica moderada.

8-10: polineuropatía periférica grave.

primero, tercero y quinto. Se realiza aplicando presión hasta que el monofilamento se curva. En el caso de que el paciente presente hiperqueratosis en estos puntos, se deben evitar, y la prueba se realizará alrededor de estos. Se aplica 3 veces en cada punto y el sujeto debe acertar, al menos, 2 de cada 3 pruebas. Este es un test rápido y sencillo con una elevada sensibilidad (95%) y especificidad (82%) en el diagnóstico de la neuropatía.

Reflejos osteotendinosos: la exploración de los reflejos aquíleos es altamente sensible, pero presenta una especificidad baja, probablemente debido a que se ha demostrado que con la edad aumenta la prevalencia de sujetos sanos con reflejos aquíleos abolidos.

Las guías de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) recomiendan realizar siempre el test del monofilamento de 10 g acompañado de al menos una de las siguientes exploraciones: vibración, reflejos tendinosos profundos, temperatura o sensibilidad algésica. Se realizarán al diagnóstico en pacientes con DM tipo 2, a los 5 años del diagnóstico en pacientes con DM tipo 1, y después de forma anual en todos los pacientes.

DIAGNÓSTICO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA AUTONÓMICA

Las recomendaciones sobre mediciones estandarizadas en la neuropatía diabética para los estudios autonómicos, se basan en pruebas pupilares, sudoromotoras y cardiovasculares.

Pruebas autonómicas pupilares: Desde el punto de vista funcional, cabe destacar que el sistema parasimpático es constrictor de la pupila y, el simpático, dilatador. Esta doble inervación del iris conlleva que una pupila pueda ser miótica, por disminución de la actividad simpática o por aumento de la actividad parasimpática y viceversa; por lo tanto, para explorar un sistema, tendremos que bloquear el otro farmacológicamente. Si producimos el bloqueo parasimpático con atropina o tropicamida, el grado de dilatación pupilar, en una habitación oscura, dependerá de la función simpática. Para la exploración se utiliza una cámara con rayos infrarrojos y un microprocesador digital, que permite medir el diámetro de la pupila.

Pruebas de función sudoromotora: El test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor (QSART) evalúa la integridad de los reflejos simpáticos que modulan las glándulas sudoríparas. Se utiliza la iontoforesis, y se mide el volumen de sudor excretado tras la activación de las fibras simpáticas posganglionares.

La evaluación de la biopsia de la piel se está utilizando cada vez más como una medida de la neuropatía de fibras pequeñas; en ella la valoración de la densidad de las fibras nerviosas de las glándulas sudoríparas, se ha usado como marcador de neuropatía sudomotora.

La medición de las respuestas vasculares del pie, es un método alternativo para detectar la denervación simpática periférica. La vasoconstricción inducida por el calor (en lugar de la vasodilatación normal), refleja la denervación vascular y está presente solo en aquellos con neuropatía axonómica y somática.

Pruebas autonómicas cardiovasculares

No se puede establecer el diagnóstico de NA si existen, en el momento de la valoración, otras causas de neuropatía (fármacos, alcohol, anemia, hipo o hipertiroidismo), síndromes vertebrolumbares, secuelas de accidente vascular cerebral, enfermedades metabólicas agudas, hipoglucemias en las 48 horas previas, o infarto de miocardio en los últimos 6 meses. La presencia de insuficiencia renal crónica no impide el diagnóstico de NA, pero en este caso no se puede etiquetar exclusivamente de diabética, por la posible contribución de la propia insuficiencia renal.

Para la realización de las pruebas, se aconseja la supresión, al menos 12 horas antes, de diuréticos tiazídicos, antidepresivos tricíclicos, β -bloqueantes, aspirina y fármacos de acción simpática o parasimpática. La administración de insulina y la última ingesta deben haber tenido lugar al menos 2 o 3 horas antes.

Las pruebas se harán en una habitación tranquila, con temperatura constante y tras permanecer el sujeto 5 minutos en decúbito, en una camilla. Se registra de forma continua la frecuencia cardíaca mediante 3 electrodos, colocados en la pared torácica y conectados a un registro continuo de frecuencia cardíaca (Neurotester®).

Variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda: registro de la variación del intervalo R-R durante la respiración profunda que el paciente realiza con una frecuencia de 6 respiraciones por minuto. Se puede valorar de varias formas, siendo una de las más habituales la diferencia entre frecuencia cardíaca máxima y mínima. Se identifica en cada respiración el intervalo R-R más largo y el intervalo R-R más corto, y se calcula la diferencia media entre la frecuencia cardíaca máxima (inspiración) y la mínima (expiración) registradas en las 6 respiraciones. Esta prueba evalúa fundamentalmente el sistema parasimpático. Es el que presenta mayor especificidad (aproximadamente el 80%).

Maniobra de Valsalva: estando el paciente sentado, debe soplar contra una resistencia (40 mm Hg) durante 15 segundos con la glotis cerrada de forma constante e ininterrumpida. Se calcula la relación entre el intervalo R-R más largo, posterior a la maniobra, y el R-R más corto, que se registra durante los 15 segundos de espiración forzada.

Índice 30/15: valora la variación de la frecuencia cardíaca provocada por el paso de supino a ortostatismo. En condiciones normales se produce un aumento de la frecuencia cardíaca seguido por una disminución de esta. Tras permanecer el paciente en supino durante 3 minutos, se pone rápidamente de pie (en 3 segundos como máximo). Se calcula la relación del intervalo R-R, que se registra en el latido 30, y el intervalo R-R registrado en el latido 15, después de adoptar la posición de bipedestación.

Variación de la tensión arterial sistólica (TAS) durante cambios posturales: el paciente permanece 3 minutos en decúbito y se toman medidas de la TA, en tres ocasiones, posteriormente se levanta y se toman dos medidas. Se calcula la diferencia entre la media de las TAS, en decúbito, y la media de las TAS, en bipedestación. Esta prueba evalúa el componente simpático.

Los valores de todas las pruebas anteriores se transfieren a un ordenador y se procesan mediante un sistema informático. Los valores de normalidad están ajustados, según la edad y el peso del paciente. El resultado de cada prueba puede ser: normal, límite o patológico. Según las recomendaciones de la ADA y la Academia Americana de Neurología, es necesaria la alteración de al menos dos pruebas para establecer el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular.

PREVENCIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

El estudio DCCT demostró con claridad que el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 1 tienen un papel crucial en la prevención de las manifestaciones clínicas de la neuropatía diabética y en la ralentización de su progresión cuando ya han aparecido. En dicho estudio la disminución del 2% de la HbA1c con insulino terapia intensiva se asoció a una reducción del 60-70% del riesgo de desarrollar neuropatía en pacientes que no la padecían. Además, la instauración precoz de insulino terapia intensiva confiere un beneficio para prevenirla.

Estos resultados también se objetivaron en el estudio *European Diabetes Prospective Complications Study* (EURODIAB). Los pacientes fueron seguidos durante una media de 7,3 años (DE 0,6) y la incidencia acumulada de neuropatía se relacionó con el control glucémico y con la duración de la DM1.

Sin embargo, en el caso de la DM2, esta asociación con el grado de control glucémico es menos evidente y adquieren especial relevancia el tratamiento de la hipertensión, de la dislipemia, el control del peso, la abstención de fumar y reducir el consumo de alcohol.

Una vez que el paciente ha desarrollado ND el objetivo es prevenir la aparición de lesiones y, por lo tanto, de las amputaciones asociadas. Hasta el 50% de las amputaciones de estos pacientes se pueden evitar mediante un diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento. Se debe instruir al paciente en el autocuidado de los pies e insistir en la inspección diaria de los mismos.

MANEJO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

Neuropatía diabética periférica (NDP)

Hasta la actualidad, ni la mejora del control metabólico ni la utilización de fármacos han demostrado eficacia en la reversión de la polineuropatía, por lo que nos

vamos a centrar en el manejo del dolor. Solo el 20% de los pacientes con ND presentarán cuadros dolorosos, pero cuando aparecen, son de difícil control. No obstante, hasta en la mitad de los pacientes este dolor puede ser autolimitado y resolverse espontáneamente, en el plazo de un año desde el inicio. Otros, sin embargo, tienen síntomas persistentes y discapacidad relacionada con el dolor.

En casos moderados se pueden utilizar analgésicos débiles, pero no se recomiendan antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por el alto riesgo de nefrotoxicidad.

Las opciones de farmacoterapia de primera línea incluyen varios antidepresivos (duloxetina, venlafaxina, amitriptilina y otros antidepresivos tricíclicos) y los medicamentos anticonvulsivos gabapentinoides (pregabalina, gabapentina). La evidencia disponible sugiere que todos son mejores que el placebo y que la eficacia es similar (aunque no se han publicado grandes ensayos con la calidad suficiente que comparen los distintos tratamientos entre sí). Lo que varía son los efectos secundarios asociados, la frecuencia de las dosis, el coste...de tal manera que la selección de un agente específico debe individualizarse en función de las comorbilidades del paciente, las interacciones farmacológicas y los perfiles de efectos secundarios, principalmente.

Un antidepresivo de la familia de los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (duloxetina o venlafaxina) podría ser una buena terapia de inicio en cualquier adulto que no esté tomando ya tratamiento antidepresivo. Ambos fármacos se toleran bien y solo hay que tomarlos una vez al día. En pacientes jóvenes sin antecedentes cardíacos, un antidepresivo tricíclico se considera también una buena opción y puede tener ventajas, si se toma por la noche, en los pacientes con insomnio, ya que su principal efecto secundario es la somnolencia.

Sin embargo, una comorbilidad que favorecería el uso de un gabapentinoide sería el síndrome de piernas inquietas.

Administración y eficacia de cada uno de los fármacos

La *Duloxetina*, En dosis de 20-120 mg/día, en algunos pacientes diabéticos, disminuye precozmente el dolor neuropático durante la primera semana del tratamiento. Sin embargo, se debe emplear con precaución ya que puede elevar la glucemia, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Además, con frecuencia, ocasiona somnolencia, mareos, diaforesis, disfunción sexual, exacerbación del síndrome de las piernas inquietas, pérdida de apetito y sobre todo náuseas, por lo que debe tomarse con el estómago vacío. Por otro lado, no hay estudios que prueben que este fármaco sea capaz de disminuir el dolor a largo plazo. No se debe de combinar con otros antidepresivos, pero si puede usarse con pregabalina o gabapentina.

La *Venlafaxina* es un IRSN con un perfil similar a la duloxetina, aunque no dispone de tantos estudios como esta en neuropatía diabética. La dosis inicial recomendada es de 37,5 mg/día hasta los 225 mg/día. Los efectos secundarios más comunes incluyen náuseas, somnolencia, mareos, dispepsia, insomnio, diaforesis, disfunción sexual, elevación de la TA y exacerbación del síndrome de piernas inquietas.

Los *antidepresivos tricíclicos*, aunque no están aprobados para este fin por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos), pueden ser efectivos, pero ocasionan más efectos secundarios. Producen una reducción de al menos un 50% de la intensidad del dolor en el 30% de los pacientes, probablemente modificando la percepción del dolor a nivel central. Su eficacia sobre el dolor es más rápida y a menores dosis que cuando se utiliza como antidepresivo. La desipramina y amitriptilina son igual de eficaces. La dosis inicial recomendada de desipramida es de 25 mg por la noche y se puede aumentar hasta 200 mg/día. La dosis inicial de amitriptilina es de 25 mg en una toma única al acostarse, pero puede aumentarse hasta un máximo de 150 mg/día, si no se controla el dolor. Si aparecen efectos colaterales colinérgicos importantes, se puede sustituir amitriptilina por nortriptilina (de 10 hasta 100 mg/día). Sin embargo, hay que recordar que, tanto amitriptilina como nortriptilina, están contraindicadas en pacientes con patología cardíaca. En estos casos se puede emplear doxepina, que es el antidepresivo tricíclico menos cardiotoxico, previa valoración cardiológica, si es posible. Sus efectos adversos más frecuentes son: sequedad de boca, somnolencia, hipotensión ortostática y retención urinaria.

La *Pregabalina* tiene una acción duradera y rápida, mejorando el dolor ya durante la primera semana de tratamiento. Se cree que el efecto modulador del dolor está relacionado con la inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores excitatorios, incluido el glutamato, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. La dosis inicial suele ser de 100 mg/día, dividida en 2 tomas; posteriormente, según respuesta, se puede aumentar hasta 300 mg/día, dividido en 2 dosis de 150 mg o en 3 dosis de 100 mg. Si existe insuficiencia renal, se debe ajustar la dosis según el aclaramiento de creatinina. Los efectos indeseables más frecuentes son: mareo, somnolencia, edemas periféricos, aumento de peso, sedación y confusión. También hay que advertir a los enfermos que potencia el efecto del alcohol.

La *Gabapentina*, mejora el dolor neuropático y el control del sueño favoreciendo el descanso nocturno. La dosis inicial es de 300 mg dividido en 3 tomas de 100 mg y pudiendo llegar hasta los 3.600 mg (3 dosis de 1.200 mg). Los efectos adversos son: mareo, ataxia, fatiga y somnolencia.

Los *opiáceos* como el tramadol, agonista opioide mixto, a dosis de 100-200 mg/día, puede disminuir el dolor. Los efectos adversos son la somnolencia,

cefaleas, náuseas y mareos. No se recomiendan como primera línea por su riesgo de adicción.

Fármacos Tópicos: Se pueden asociar de primera línea. Su empleo para tratar el dolor de la neuropatía podría ser ventajoso ya que, en teoría, se minimizan los efectos secundarios y se evitan las interacciones farmacológicas. Las cremas de capsaicina, un extracto del chile, pueden producir analgesia local por depleción de sustancia P de las terminaciones de las fibras C no miélicas. Se aplican tópicamente 4 veces al día sobre las zonas dolorosas, siempre que la piel no esté irritada ni haya heridas. Inicialmente puede causar eritema y "quemazón" cutánea pero estos síntomas suelen disminuir y desaparecer con el tiempo. En la mayoría de los casos el efecto de este tratamiento tópico es modesto, pero significativamente superior al logrado con placebo en estudios controlados.

El parche de capsaicina de alta concentración (al 8%) está aprobado por la FDA. Se debe aplicar por personal sanitario, actúa sobre la piel durante 30 min para después retirarlo. Los pacientes precisan ser monitorizados hasta 2 h después del tratamiento. La aplicación puede repetirse a los 3 meses. Los principales efectos secundarios serían el eritema localizado, dolor o la pérdida sensitiva posterior.

Los parches de lidocaína al 5% son efectivos en el tratamiento de la alodinia. Se debe cubrir la zona a tratar, que previamente se ha debido marcar. El tratamiento se aplica durante no más de 12 h y respetando un intervalo de otras 12 h antes de poder volver a colocar otro parche. La eficacia se evalúa tras 2-4 semanas del inicio, y si tras este período no ha resultado efectivo, se debe suspender el tratamiento.

En caso de no remitir con los tratamientos anteriores, se debe recurrir a las unidades del dolor y si es posible utilizar la *estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS)* con sesiones de 30 minutos diarios durante cuatro semanas.

Por otro lado, el papel de la acupuntura en el manejo del dolor crónico ha sido ampliamente investigado. Los estudios han examinado recientemente su papel en el alivio del dolor asociado con NDP. En un ensayo reciente de un solo ciego en 45 sujetos con NDP dolorosa, Garrow *et al.* informaron de una mejoría en el dolor en el grupo tratado con acupuntura en comparación con el tratamiento simulado. Sin embargo, Chen *et al.* sugieren que es difícil sacar conclusiones de los ensayos clínicos que evalúan la acupuntura porque estos ensayos generalmente emplean medidas de resultado no convencionales del dolor y tienen diseños de estudio débiles.

Otros tratamientos que han sido estudiados para el tratamiento de la neuropatía diabética incluirían:

Inhibidores de la aldosa reductasa: se emplean con la intención de aminorar la formación de sorbitol, cuya acumulación está implicada en la etiología de la neuropatía.

Sin embargo, generalmente, no disminuyen el dolor neuropático ni las parestesias. Sólo en algunos estudios se ha comprobado mejoría de la conducción nerviosa. Una revisión de la colaboración Cochrane de 32 ensayos con 4.970 participantes no encontró ningún beneficio general del uso de este grupo farmacéutico.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): El desarrollo y la progresión de la nefropatía, la retinopatía y la neuropatía están estrechamente relacionados. Los IECA retrasan la progresión tanto de la nefropatía como de la retinopatía. Por lo tanto, se ha investigado el efecto de la inhibición de la ECA en la neuropatía diabética. Se describe una mejoría en la neurofisiología después de 12 meses de tratamiento con el inhibidor de la ECA trandolapril en 41 pacientes normotensos con NDP, aunque no hubo diferencias en las medidas de la función autonómica en comparación con placebo. En un estudio más amplio, Ruggenenti et al. informaron una reducción en la progresión de la neuropatía con el inhibidor de la ECA delapril.

Inhibición de la proteína quinasa C: Se cree que los radicales libres generados por la activación inducida por hiperglucemia de la proteína quinasa C (PKC), desempeñan un papel en la patogénesis de NDP al alterar la permeabilidad vascular y causar vasoconstricción. El inhibidor de PKC ruboxistaurin ha sido evaluado en ensayos clínicos. Una revisión sistemática reciente de seis ensayos controlados aleatorios, concluyó que no ofrecía ningún beneficio en el tratamiento del dolor neuropático.

Tratamiento de la neuropatía autonómica

Hipotensión ortostática: se suspenderán, si es posible, fármacos favorecedores de hipotensión (diuréticos, antianginosos, antidepresivos) y se potenciará la ingesta de líquidos y de sal, si la situación del paciente lo permite. El fármaco de primera elección para su tratamiento es el acetato de fludrocortisona, un mineralocorticoide sintético. Se inicia el tratamiento con dosis de 0,1 mg/día y se titulará, según respuesta, hasta una dosis máxima de 0,4 mg/día. Su principal inconveniente es la hipertensión arterial, edemas e hipopotasemia. Hay que evitar levantarse precipitadamente.

La octeótida, análogo de somatostatina, en dosis de 50 µg 3 veces al día por vía subcutánea, puede ser útil en pacientes muy sintomáticos y refractarios al tratamiento con fludrocortisona. Sin embargo, puede empeorar el control glucémico y exacerbar los síntomas intestinales, si hay NA a ese nivel.

Si coexiste hipertensión supina, generalmente nocturna, se pueden asociar por la noche hipotensores de vida media corta (captopril, diltiazem, verapamilo) a la fludrocortisona, pero los resultados son muy variables.

Gastroparesia diabética

Se recomienda realizar comidas frecuentes y poco copiosas junto con metoclopramida, como fármaco de elección. Es un agonista dopaminérgico que acelera el vaciamiento gástrico y ejerce una acción antiemética central. La dosis recomendada es de 5-20 mg por vía oral, 30 minutos antes de cada comida y antes del descanso nocturno.

También se utilizan la domperidona (10-20 mg, 4 veces al día) y el uso de antibióticos como la eritromicina (250 mg, 3 veces al día), que mejoran el vaciamiento gástrico.

Los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas del receptor H2 pueden emplearse de forma conjunta con los fármacos anteriores si existe reflujo gastroesofágico.

Sólo, excepcionalmente, puede ser necesaria la aspiración nasogástrica por vómitos o la colocación de una sonda de yeyunostomía.

Disfunción eréctil

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico, se deben descartar y en caso necesario tratar, otras posibles causas presentes como el consumo de alcohol, hipogonadismo primario o secundario, la depresión y la enfermedad vascular; además de la neuropatía autonómica.

Si es posible, suspender los fármacos hipotensores y antidepressivos, siempre que no haya contraindicación. Los fármacos de elección son los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 que aumentan el flujo sanguíneo de los plexos cavernosos con el estímulo sexual. El sildenafil, tadalafilo y vardenafilo, resultan eficaces en el 60% de los pacientes. Ante la falta de respuesta y si existe contraindicación en pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica o toma de nitratos, se pueden intentar otras alternativas con inyecciones en el cuerpo cavernoso de sustancias vasoactivas (papaverina, fentolamina, prostaglandina E) o el uso de dispositivos mecánicos, como el empleado para la erección al vacío, o los anillos constrictores. Cuando estas medidas terapéuticas también fracasan, o no son toleradas por el paciente, se puede recurrir al implante de prótesis de pene.

Vejiga diabética

El manejo inicial consiste en la eliminación de medicamentos que alteran la actividad del detrusor (agentes anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos y antagonistas de los canales del calcio) o agentes que aumentan el tono del esfínter uretral (agonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1) y un horario estricto de micción voluntaria. Solo en los casos más severos se requerirá sondaje intermitente.

Hiperhidrosis

No se debe de tratar una hiperhidrosis compensatoria proximal, porque su tratamiento aumenta el riesgo de hipertermia.

POSIBLE PAPEL DE LOS SUPLEMENTOS NUTRICIONALES EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

Llevar una dieta saludable es una parte importante del control de la diabetes y puede ayudar a prevenir la neuropatía diabética y otras complicaciones.

Vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ está implicada en la conducción nerviosa y en la producción de glóbulos rojos, entre otras funciones. Hay que tener en cuenta que esta puede ser deficitaria en pacientes que siguen dietas veganas o vegetarianas o en personas que toman algunos fármacos (como la metformina, inhibidores de la bomba de protones o antihistamínicos), que pueden disminuir la absorción.

En algunos estudios se ha demostrado que puede disminuir el dolor y las parestesias, sobre todo en personas que presentaban un déficit previo a la suplementación, sin haber claras diferencias en los que sujetos que tenían niveles normales.

Ácido alfa-lipoico (AAL)

Se trata de un potente antioxidante, producido de forma endógena y presente en muchos alimentos (como espinaca, el brócoli y la levadura). En modelos animales ha demostrado reducir y prevenir las complicaciones micro y macrovasculares de la DM. Así mismo, también se ha demostrado en algunos estudios en humanos, que disminuye la glucemia plasmática.

Hasta el momento solo está aprobado su uso para el tratamiento de la ND en Alemania.

Como hemos visto en anteriores apartados de este capítulo, El estrés oxidativo forma parte del proceso de la enfermedad de la neuropatía diabética. Los antioxidantes son sustancias que el cuerpo puede utilizar para prevenir o controlar un proceso de daño a los tejidos (mediante la eliminación de radicales libres), por lo tanto, desde un punto de vista fisiopatológico, los antioxidantes podrían tener un papel importante en el tratamiento de las complicaciones secundarias a este tipo de estrés.

En estudios con pocos pacientes, las personas que tenían neuropatía diabética experimentaron menos dolor, mejoraron el rendimiento en las pruebas de función nerviosa y mejoraron otros signos y síntomas; no obstante, se necesita hacer estudios a mayor escala.

Los suplementos de ácido alfa lipoico generalmente se consideran seguros si se toman según las indicaciones. Sin embargo, si se toma este suplemento cuando se tiene una deficiencia significativa de tiamina (vitamina B₁), puede producirse una toxicidad alfa lipoica. Por este motivo, habría que tener especial precaución en los pacientes con antecedentes de alcoholismo, y reponer antes los niveles de la vitamina B₁.

En 2015 se realizó un metaanálisis en el que se analizaron datos de 18 ensayos clínicos con 1.410 pacientes. En este trabajo la asociación de ALA, prostaglandina E1 (PGE1) y metilcobalamina se asoció a una mejor velocidad de conducción motora de los nervios mediano y peroneo, y sensitiva en el nervio mediano, de forma significativa, respecto al uso de PGE1 y metilcobalamina sin ALA. A pesar de estos datos, que parecen prometedores, la baja calidad científica de estos trabajos, en muchos de los cuales no se detalla el modo de aleatorización, ni si eran o no por intención de tratar, hace que no dispongamos de evidencia científica de calidad para recomendarlo en la práctica clínica.

La dosis utilizada en los estudios es la de 600 mg, una vez al día. No se ha visto que dosis más altas contribuyan a mejorar los síntomas, pero sí los efectos secundarios.

Acetil-L-carnitina

Es un antioxidante que se sintetiza en riñones e hígado. Se cree que interviene en la función y la regeneración de las células nerviosas.

En algunos ensayos clínicos, se determinó que las personas con neuropatía diabética sintieron una disminución del dolor, y mejoraron otros problemas sensitivos y las pruebas de función nerviosa con su administración. Algunos de estos estudios también sugirieron que el efecto del tratamiento es mayor cuando se inicia al principio de la enfermedad. Se necesitan sin embargo estudios adicionales.

Los suplementos de acetil-L-carnitina generalmente se consideran seguros si se toman según las indicaciones. Los efectos secundarios pueden incluir náuseas, vómitos o agitación.

Hay que tener en cuenta su posible interacción con warfarina, ya que su combinación aumenta el efecto de la warfarina y potencialmente, el riesgo de sangrado. También se ha descrito un posible empeoramiento de las convulsiones en pacientes predispuestos.

La dosis utilizada en los estudios es la de 1.000 mg tres veces al día.

Benfotiamina

La benfotiamina es un derivado soluble en grasa de la tiamina, y se ha demostrado en modelos animales que inhibe tres vías principales implicadas en

el estrés oxidativo y la disfunción vascular en la diabetes: la vía del producto final de glicación avanzada, la vía de la hexosamina y la vía de la proteína quinasa-C-diacilglicerol. Por ahora los ensayos no son concluyentes.

Péptido C

La deficiencia de péptido C es un factor importante que contribuye a las anomalías funcionales y estructurales características de los nervios periféricos. El péptido C se une a las membranas celulares, lo que resulta en la estimulación del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y Na, K-ATPasa. En dos estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes con diabetes Tipo 1, se administró reemplazo del péptido C o placebo con la terapia con insulina de los pacientes. La velocidad de conducción nerviosa sensorial (NCV) evaluada en el nervio sural mostró una mejoría significativa. Si bien se requieren ensayos controlados aleatorios grandes y detallados adicionales de calidad y longitud suficientes para evaluar la efectividad del péptido C como intervención terapéutica, un gran ensayo de fase III publicado en 2015, no informó de una mejoría significativa en la neurofisiología.

Actovegin

Es un hemoderivado desproteínizado de la sangre de ternera a través de la ultrafiltración. Ejerce un efecto similar a la insulina al estimular el transporte de glucosa, la piruvato deshidrogenasa y la oxidación de la glucosa. En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, se encontró que actovegin mejora la VPT y la calidad de vida. A pesar de las mejoras observadas en este ensayo, se necesitan ensayos clínicos más completos para confirmar sus beneficios en el tratamiento de la neuropatía diabética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136-154.
2. Lei Pang, Xin Lian, Huanqiu Liu, Yuan Zhang, Qian Li, Yin Cai, Haichun Ma, XinYu. Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 9524635.
3. Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con)fusion of pathogenic mechanisms?. *Pain*. Authormanuscript; available in PMC 2021 Sep1. Published in final edited form as: *Pain*. 2020;161(Suppl 1):S65-S86.
4. Carmichael J, Fadavi H, Ishibashi F, Shore AC, Tavakoli M. Advances in Screening, Early Diagnosis and Accurate Staging of Diabetic Neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*2021;12:671257.
5. Jeeyoung OH. Clinical spectrum and diagnosis of diabetic neuropathies. *Korean J Intern Med*. 2020;35(5):1059-1069. Published online 2020 Aug 28.
6. Javed S, Alam U, Malik RA. Treating Diabetic Neuropathy: Present Strategies and Emerging Solutions. *Rev Diabet Stud*. 2015;12(1-2):63-83.
7. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. Authormanuscript; available in PMC 2020 Jun 13. Published in final edited form as: *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):42.
8. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, Vinik AI, Boulton AJM; on behalf of The Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27: 629-638.
9. Vinik AI, Maser RE, Mitchel BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26:1553-1579.
10. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59:2298-2307.

PATROCINADO POR



**FRESENIUS
KABI**

caring for life