



Diabetes Mellitus y Cirugía

Primera parte

DE LA HOZ J., MD, SCC (Hon.)

Palabras clave: Diabetes, Insulina, Páncreas, Glucosa, Metabolismo, Cuerpos cetónicos.

La diabetes mellitus es una alteración metabólica cada día más frecuente. Constituye un formidable riesgo para aquellos pacientes que la sufren y son sometidos a una intervención quirúrgica. Se estima que aproximadamente 60% de ellos en el curso de su vida, serán sometidos al estrés quirúrgico y anestésico. Por eso, el cirujano debe tener conocimientos de su fisiopatología, complicaciones agudas y crónicas y, lo que es más importante, cómo tratarlas. Según su comportamiento clínico y fisiopatológico y, sobre todo su etiología, se acepta clasificar la enfermedad en dos grandes tipos, el tipo 1 de reconocida causa autoinmune y, el tipo 2, con múltiples aspectos, pero predominantemente debido a un incremento de la resistencia de los tejidos a la acción de la insulina; con el descubrimiento de esta hormona, se prolongó la supervivencia, pero continúan siendo un desafío médico sus complicaciones crónicas en órganos como riñón, corazón, retina y vasos sanguíneos, que en definitiva determinan la problemática final de la enfermedad. En este artículo se insiste en ella y se subraya la importancia que reviste la constitución de un grupo interdisciplinario para su cabal y efectivo tratamiento durante el período perioperatorio, equipo en el cual el cirujano forma parte importante.

INTRODUCCION

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad común y constituye un importante factor de riesgo para el paciente quirúrgico. Antes de que la insulina exógena estuviera disponible, pacientes con DM tipo 1, podían morir en meses o en breves años después de su diagnóstico, debido a sus complicaciones metabólicas. Como consecuencia de su limitada supervivencia, la factibilidad de una intervención

quirúrgica era muy incierta, y el papel del cirujano en su cuidado era mínimo. El aislamiento de la hormona en 1921, por Banting y Best, en los laboratorios de Macleod en el Departamento de Fisiología de la Universidad de Toronto, modificó el papel de la cirugía. Este agente parece ser capaz de prolongar la expectativa de vida en el paciente diabético, casi igual a la de la población no diabética. Desafortunadamente, una nueva y no prevista amenaza se cierne para los afectados, en la forma de complicaciones secundarias como neuropatía, retinopatía, nefropatía, micro y macroangiopatías, etc., cuyo control requiere de intervenciones quirúrgicas. Se calcula que aproximadamente 50% de todos los diabéticos serán sometidos a cirugía mayor en algún momento de su existencia.

Inicialmente los portadores de la enfermedad son tratados por internistas, endocrinólogos o diabetólogos. La DM es única por los desórdenes metabólicos que la caracterizan y por la importancia que la cirugía tiene en su evolución. El cirujano continuará tratándolos en número cada vez más grande debido al incremento de su incidencia y al de las complicaciones secundarias, especialmente las relacionadas con las vasculopatías y nefropatías, además de las varias patologías quirúrgicas que suelen ocurrir en ellos. Al cirujano le incumbe tener un gran conocimiento del impacto de la hiperglicemia en la respuesta metabólica a la intervención quirúrgica; no puede ignorar el manejo de la terapia insulínica y debe prever las posibles complicaciones que le son inherentes.

Los pacientes candidatos a cirugía electiva con diagnóstico conocido de diabetes, se benefician de una estrecha interacción entre el cirujano y el diabetólogo. Aquellos que necesitan una intervención de urgencia o en quienes el diagnóstico es desconocido, presentan un desafío único al cirujano en el transcurso perioperatorio. Independientemente del modo de presentación, ellos tienen un mayor riesgo de morbimortalidad cardíaca, deterioro en el proceso de cicatrización de la herida y disturbios hidroelectrolíticos por

Doctor Jaime De la Hoz, Profesor Emérito y Honorario de la Fac. de Medicina de la Univ. Nal. de Colombia, Hosp. de San Juan de Dios. Ex Presidente de la Sociedad Colombiana de Cirugía. Santafé de Bogotá, Colombia.

alteración de la función renal. Otras complicaciones potenciales, únicas en esta patología, incluyen desórdenes neuropáticos, en la función gastrointestinal y genitourinaria, alteraciones en la tensión arterial y función motora. Aunque las complicaciones infecciosas pueden no ser más comunes en los diabéticos, cuando se presentan lo hacen asociadas a resultados muy infortunados, si se les compara con los no diabéticos sometidos a iguales intervenciones.

Existen algunos interrogantes sobre el diabético en el perioperatorio. ¿Debe ser diferente el tratamiento de los de tipo 1 a los de tipo 2?. ¿Es necesario que un enfermo esté en equilibrio total de electrolitos durante toda la intervención quirúrgica o pueden tolerarse pequeñas desviaciones de lo normal sin provocar consecuencias graves?.

Algunas de estas preguntas no pueden ser contestadas de manera definitiva en la actualidad, pero constituyen la base de investigaciones futuras.

Existen muchos regímenes para tratar pacientes diabéticos en el perioperatorio (3, 11, 28). La mayor parte de los estudios divide la diabetes en tres categorías: 1) El diabético tipo 1, perfectamente controlado únicamente con dieta. 2) El tipo 2 que requiere hipoglicemiantes o insulina. 3) Tipo 3. La gran mayoría de las autoridades no administran insulina a los individuos de la primera categoría si el procedimiento es de tipo menor y no hay otro estrés concomitante (3, 28).

No hay acuerdo de criterios acerca de cómo tratar la segunda categoría.

Los del tercer tipo, siempre son tratados con inyecciones intravenosas o subcutáneas de insulina de efecto rápido y prolongado. No está claro qué resultado final debe medirse para juzgar la mejoría. ¿Será acaso el índice de complicaciones quirúrgicas?. ¿La permanencia en la unidad de cuidados intensivos?. Todos los autores concuerdan en que las concentraciones de glucosa sanguínea deben medirse (directa o indirectamente), a fin de regular la dosis de insulina y evitar la hipo o hiperglicemia (3).

Desde el descubrimiento histórico de la insulina por un cirujano, la práctica quirúrgica ha tenido un especial interés en el potencial para curar esta enfermedad por medio del trasplante. Los cirujanos con frecuencia han sido criticados por llevar a cabo esta terapia en ausencia de un ensayo clínico que demuestre su eficacia. Los resultados recientemente inventariados por la Asociación del Control de la Diabetes y sus Complicaciones, han estimulado el trasplante pancreático. Rígidos controles de la glicemia, disminuyeron dramáticamente las complicaciones secundarias de la enfermedad. El trasplante normaliza la homeostasis de la glucosa y puede, por consiguiente, ser recomendado como terapia para complicaciones secundarias en pacientes seleccionados.

Una terapia alternativa es el trasplante de las células de los islotes pancreáticos, porque teóricamente evita el trasplante concurrente del tejido exocrino y los problemas asociados. Actualmente, menos de 1% de los trasplantes de los islotes de Langerhans ha logrado el objetivo de liberar al paciente de la necesidad de la terapia insulínica. Los intentos de encapsular los islotes para protegerlos del rechazo no han sido exitosos. Hoy el trasplante continúa siendo la mejor esperanza para la solución a la insulino dependencia. Más de 3.000 pacientes han recibido uno de estos trasplantes, pero combinado con el trasplante renal. Las tasas de éxitos corrientes de trasplante combinado de riñón y páncreas son tan buenas como las del riñón solo. Cuando la técnica de inmunosupresión venza la necesidad de usarla indefinidamente, el campo puede extenderse para incluir pacientes con diabetes sin falla renal.

DIABETES MELLITUS. CLASIFICACION Y CRITERIOS DIAGNOSTICOS

La Asociación Americana de Diabetes (AAD), teniendo en cuenta los conocimientos más recientes acerca de los mecanismos complicados en el origen de cada tipo de diabetes, así como del hallazgo de marcadores genéticos en pacientes sin enfermedad clínicamente manifiesta y, además, la evidencia de la progresión de sus complicaciones, ha hecho públicos los recientes criterios diagnósticos y la nueva clasificación de la enfermedad que se basa, sustancialmente, en conceptos etiológicos no considerando términos vinculados a la modalidad de tratamiento, lo cual se presta a equívocos y confusión. Esto quiere decir que las denominaciones de "diabetes *mellitus* insulino dependiente" y "diabetes *mellitus* no insulino dependiente", no se deben seguir utilizando. Los motivos para sostener esta tesis son, por ejemplo, que muchos pacientes diabéticos pueden "depender" de la insulina para sobrevivir, y son clasificados como "no insulino dependientes", que en fases finales están en insulinopenia y deben ser tratados con la hormona, pero no por eso se convierten en diabéticos insulino dependientes, pues esta clase de enfermedad tiene una historia natural completamente diferente. En la misma forma, muchos individuos diabéticos insulino dependientes, pueden no requerir la insulina durante algún momento al comienzo de la enfermedad (período de luna de miel).

Todas estas razones condujeron a un Comité de Expertos (90), profundos conocedores del problema, a denominar diabetes Tipo 1 a la anteriormente llamada "diabetes insulino dependiente". Con este término, se hace referencia a la enfermedad caracterizada esencialmente por insulinopenia, debido a la destrucción progresiva de las células *beta* del páncreas. Estos individuos tienen gran tendencia a padecer cetoacidosis, debido a que la carencia de insulina, los hace incapaces de frenar los fenómenos de lipólisis que dan ori-

gen a los cuerpos cetónicos, evento crucial en el desarrollo de esta complicación aguda.

Diabetes tipo 1

Este tipo de diabetes *mellitus* (DM) está asociada con características genéticas. Su predisposición hereditaria es como un rasgo multigénico, heterogéneo y con tendencia a baja penetrancia y transmisión (92). Ocurre en miembros de familia en 15% de los casos, y es más común entre gemelos idénticos. El individuo que va a desarrollar la enfermedad, nace con una susceptibilidad dada por predominio de los haplotipos tipo II del complejo mayor de histocompatibilidad (HLADR3 y HLADR4) (94). Subsecuentes estudios han observado que DR1, DR16 y DR18, también predisponen a la enfermedad, mientras que DR15 y DR11 confieren protección (62). Debido a su papel en el proceso de presentación antigénica y de reconocimiento de lo propio, la presencia de estos haplotipos establece un lazo claro entre la predisposición genética y la posibilidad de un fenómeno autoinmune.

No se ha podido demostrar una forma de transmisión simple de la enfermedad. El riesgo de sufrir este tipo de diabetes, a diferencia de la diabetes tipo 2 (para la que algunos han sugerido una forma de transmisión a través del ADN mitocondrial), es casi tres veces mayor en los descendientes de padre diabético, que en los hijos de mujeres afectadas. Así mismo, se han identificado genes involucrados en el cromosoma 11, en donde se codifican factores de crecimiento similares a la insulina. También en los comprometidos en el transporte de los péptidos antigénicos que van a ser presentados a los linfocitos T, cuya mutación, explicaría el origen del fenómeno autoinmune.

No se conoce con exactitud cuál es el factor que desencadena la cascada de eventos autoinmunes que terminarían en la destrucción de las células *beta*. Algún factor ambiental (infección, dietario), debe ejercer su influencia, para que la enfermedad se exprese en un individuo y no en otro. De acuerdo con algunas investigaciones, virus de tipo *Coxsackie* serían los responsables de disparar el fenómeno autoinmune (58). Otros virus como el de la rubéola y el citomegalovirus, podrían tener importancia en algunos casos (76). Otras teorías sostienen que una albúmina sérica bovina, una proteína contenida en la leche de vaca, podría generar una respuesta cruzada contra antígenos presentes en las células *beta* al estimular mediante este proceso la producción de autoanticuerpos, haciendo que los mecanismos de defensa inmunológica confundan los antígenos propios con los extraños, iniciando así una respuesta autoinmune con destrucción de las células *beta*.

Está presente una insulinitis predominantemente por infiltración linfocítica del páncreas y células mononucleares, en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo I (14). Los

análisis inmunocitoquímicos *postmortem* del páncreas de pacientes recién diagnosticados, revelaron un predominio de las células citotóxicas / supresoras CD8+ T, con células ayudadoras CD4 + T.

Este proceso inflamatorio es amplificado gracias a la liberación local de diversas citoquinas, en particular el factor inductor de interferón *gamma* (IGIF, por las siglas inglesas *Interferón Gamma Inducing Factor*), interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12 y factor de necrosis tumoral *alfa*

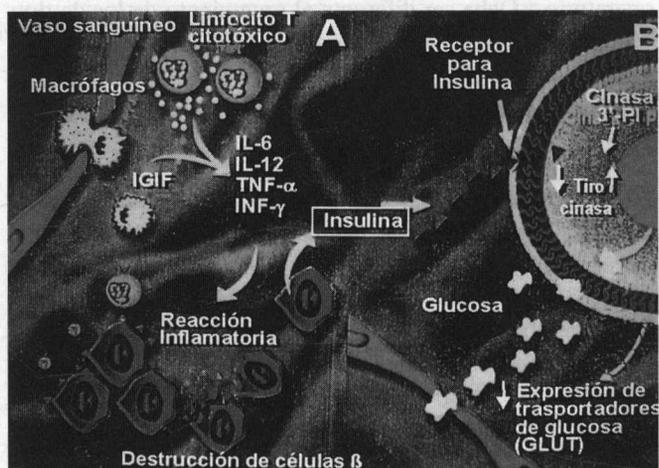


Figura 1. En la diabetes mellitus Tipo 1, el evento fisiopatológico central es la destrucción de las células beta, como resultado de una reacción autoinmune, en la que participan linfocitos T citotóxicos.

(TNF α , por *tumor necrosis factor alpha*). Así mismo, ha sido demostrada la expresión del receptor Fas en la membrana de las células *beta* y, cuando dicha molécula interactúa con su ligando respectivo (Fas I), ubicado en la superficie de los linfocitos T citotóxicos, se desencadenan reacciones intracelulares que llevan a la apoptosis de las células *beta* (Figura 1).

Para explicar el inicio del fenómeno autoinmune en la diabetes, se han esbozado tres mecanismos básicos. En el primero, la actividad inmunológica sería secundaria a la presencia de virus "escondidos" dentro de las células, que mantendrían activos los mecanismos de defensa, y que conducirían a la destrucción de las células portadoras de los antígenos extraños. En el segundo mecanismo, la infección o la interacción con un factor externo, llevaría a la formación de neoantígenos contra los cuales se montaría la respuesta inmune, mediante un proceso de mimica molecular. En tercer lugar, podría existir un superantígeno como iniciador de la respuesta autoinmune.

El descubrimiento de autoanticuerpos circulantes contra las células de los islotes, primero en diabéticos y después en parientes prediabéticos, han hecho del diagnóstico preclínico de la enfermedad una realidad (59). Las investigaciones

van dirigidas a mejorar el poder predictivo de los marcadores serológicos, para determinar la especificidad de los anticuerpos y determinar la historia natural de tal inmunidad. Autoanticuerpos, generalmente de la familia IgG que se unen a las células de los islotes, pueden ser detectados por inmunofluorescencia en el suero de 65% a 85% de los pacientes diabéticos en diagnóstico (59).

Muchos diabéticos, tienen autoanticuerpos no pancreáticos (ej. contra tiroides, adrenales, células parietales), y el riesgo de fallas poliglandulares en tales individuos es significativa (63).

Se han detectado autoanticuerpos contra la insulina en 20 a 60% en pacientes diabéticos tipo 1, antes de la iniciación del reemplazo de la hormona, y son especialmente prevalentes en aquellos pacientes cuya enfermedad se inicia desde muy jóvenes (10).

Hoy los marcadores humorales de autoinmunidad permiten la identificación de prediabetes. Persistente la incertidumbre de si los autoanticuerpos inician o contribuyen al daño de las células *beta*. Se piensa que la mayoría de los autoanticuerpos en esta enfermedad, reflejan la respuesta inmune estimulada por los islotes ya dañados o la existencia de un defecto inmunorregularizador generalizado. Se mantiene la esperanza de que la identificación de autoanticuerpos y su especificidad, llevarán a un método más confiable para detectar pacientes prediabéticos y una forma de terapia tolerogénica antígeno - específica.

Diabetes tipo 2

En la diabetes tipo 2, el trastorno central es la resistencia de todos los tejidos periféricos (Nomenclatura 1) a la acción de la insulina, debido a que se produce una hormona defectuosa porque existen trastornos del receptor o, lo que es más importante, a la presencia de alteraciones en los mecanismos intracelulares desencadenados por la unión de la hormona al receptor. Al respecto, se ha demostrado la deficiencia en la actividad, en modelos animales y humanos, de la enzima tirosina cinasa, encargada de la fosforilación de la proteína IRS-1 (*Insulin Receptor Substrate 1*) y la hipoactividad de la enzima cinasa 3 - fosfatidil inositol.

La diabetes tipo 2 comprende entre 85 y 90% de los diabéticos. Por lo general se trata de pacientes mayores de 40 años, obesos, en quienes la enfermedad se desarrolla paulatinamente y su expresión clínica puede pasar desapercibida por años. En algunos de estos sujetos, se presenta rápidamente un importante déficit en la producción de insulina, y el paciente debe recibir la hormona para obtener control metabólico. Sin embargo, esta forma de tratamiento no hace al individuo insulino dependiente.

En la mayoría de los estudios (72) la diabetes tipo 2 estadísticamente está relacionada con la obesidad. No obstante, esto no establece una relación causativa. Es la forma más común de diabetes con la que el cirujano tiene que enfrentarse y el hecho de que se presente en personas de edad, es muy probable que requieran de un tratamiento quirúrgico.

Nomenclatura 1. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus.

-
- I. Diabetes tipo 1. Destrucción de las células beta, que conduce a déficit de producción de insulina.
 - a. Mediada inmunológicamente
 - b. Idiopática.
 - II. Diabetes tipo 2. Puede ir desde resistencia a la insulina, principalmente con déficit relativo de la hormona hasta un defecto secretor predominante con resistencia a la misma.
 - III. Otros tipos específicos
 - a. Por defectos genéticos del funcionamiento de la célula beta
 - b. Por defectos genéticos en la acción insulínica
 - c. Por enfermedad del páncreas exocrino
 - d. Debida a enfermedades endocrinas
 - e. Inducida por químicos o medicamentos
 - f. Debida a infecciones
 - g. Debida a otros desórdenes genéticos asociados algunas veces con diabetes.
 - IV. Diabetes gestacional.
-

En la tercera categoría se encuentra la diabetes asociada con causas específicas: alteraciones genéticas claramente identificadas, como mutaciones en el gen de la glucosinasa, entre otras, que dan origen a la diabetes tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*). En esta categoría, también se incluyen defectos genéticos que impiden la acción de la insulina, como las mutaciones en el receptor, características del Leprechaunismo y otros síndromes genéticos raros. En cuanto a las endocrinopatías, quizás las más frecuentes asociadas como causa de diabetes antiguamente llamada "secundaria", son la acromegalia y el síndrome de Cushing. Hacen parte de este subgrupo los glucocorticoides, tiazidas, diazóxido y ácido nicotínico. Hay infecciones, en las que se cuenta la rubéola congénita o el citomegalovirus, que pueden ser causa de diabetes. La enfermedad, puede ser parte del complejo sintomático de otras enfermedades de origen genético, tal es el caso del síndrome de Down, Klinefelter y Turner.

Existe una cuarta categoría en la que está incluida la diabetes gestacional, o sea, el aumento de la glicemia que se ini-

cia durante el embarazo. No se justifica el uso universal de pruebas de tamizaje, mediante la administración de 50 gm de glucosa hacia la semana 24 a 28 de gestación, pues no todas las mujeres están en riesgo de sufrir la enfermedad.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

En 1997, los expertos del comité asesor de la OMS y la AAD, propusieron nuevos criterios para el diagnóstico de la DM y definieron la enfermedad como la presencia (en dos o más ocasiones) de una glicemia en ayunas superior a 126 mg/dL (> 7 mmol/L), en lugar de los 140 mg/dL que era el punto de referencia que se había establecido. De otra parte, las cifras de glicemia entre 110 mg/dL y 125 mg/dL, corresponden a la categoría de "glicemia alterada en ayunas". Hace diagnóstico de DM, el hallazgo de una glicemia (200 mg/dL (11,1 mmol/L) 2 horas después de una carga de 75 gm de glucosa oral (1.75 g/kg de peso). Esta prueba debe ser reservada, preferiblemente, para los casos en los cuales la glicemia en ayunas no es conclusiva, pero puede ser utilizada como único criterio en estudios epidemiológicos. Es diagnóstico de diabetes una glicemia (de 200 mg/dL, realizada en cualquier momento del día sin tener en cuenta la última comida, en un individuo que presente síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia, etc.). La intolerancia a la glucosa se diagnostica si se encuentra una glicemia entre 140 mg/dL (7.8 mmol/L), y 199 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 horas de una carga oral de 75 g de glucosa, siempre y cuando la glicemia basal sea menor de 126 mg/dL.

Los expertos revisaron la clasificación etiológica de la enfermedad y definieron la diabetes tipo 1, como aquella que se presenta a cualquier edad y es el resultado de la destrucción autoinmune de los islotes pancreáticos; en consecuencia, para efectuar el diagnóstico definitivo hay que detectar marcadores de autoinmunidad. En cuanto a la diabetes tipo 2, ocurre por defectos en la secreción de insulina, en pacientes con resistencia previa a la acción de la hormona (Nomenclatura 2).

Nomenclatura 2. Criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus.

1. Síntomas de diabetes más una concentración de glucosa plasmática > 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
Se define casual como cualquier momento del día sin relación con la hora de la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida no explicada de peso.
2. Glucosa plasmática en ayunas > 126 mg/dL (7 mmol/L).
Se define ayuno como la no ingestión calórica en por lo menos 8 horas
3. Glucosa plasmática a las 2 horas poscarga > 200 mg/dL, durante una curva de tolerancia oral a la glucosa.

La prueba debe ser realizada de acuerdo con los criterios de la OMS, utilizando una carga de glucosa equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.

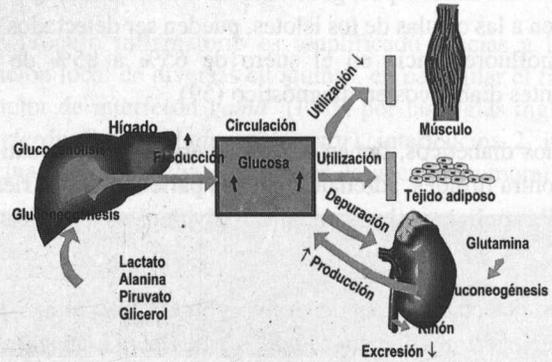


Figura 2. Factores que elevan la concentración de glucosa sanguínea durante las enfermedades agudas y procedimientos quirúrgicos.

FISIOLOGIA DE LA GLUCOSA

La glucosa es una molécula no ionizada de 6 átomos de carbono. Debido a que no libera iones de hidrógeno no provoca acidosis, aun con concentraciones sanguíneas muy altas. La tendencia de los diabéticos para desarrollar hiperglicemia durante una enfermedad aguda que necesita intervención quirúrgica, podría ser causada por varios mecanismos: mayor producción de glucosa, disminución de la utilización tisular y de la depuración renal de la glucosa (Figura 2).

Los efectos perjudiciales de la hiperglicemia son secundarios a la actividad osmótica de la glucosa, que provoca desplazamiento del agua entre los compartimentos del cuerpo e induce a una diuresis osmótica. Esos desplazamientos ocurren porque ésta se mueve libremente por todos los tejidos del cuerpo, mientras que el transporte de la glucosa, a través de las membranas celulares, depende de múltiples factores de los cuales la insulina no es el menos importante. Se presenta diuresis osmótica considerable siempre que la concentración de glucosa plasmática excede el umbral renal de la misma (aproximadamente 180 a 250 mg/dL). La diuresis osmótica provoca pérdida de agua, lo cual, a su vez, produce deshidratación y excreción de numerosos iones con el agua (sodio, potasio, cloruro, magnesio y fosfato), que tendrán efectos nocivos sobre el volumen vascular y la función de la membrana celular.

FISIOLOGIA DE LOS CUERPOS CETONICOS

El término "cuerpos cetónicos" se refiere generalmente a tres moléculas diferentes, pero relacionadas: acetona, ácido aceto - acético y ácido beta - hidroxibutírico (83). Los dos últimos no son tóxicos *per se*, pero producen efectos nocivos por medio de su disociación (ionización) a nivel del pH del cuerpo (o sea, 7.4) en iones de hidrógeno y en los acetoacetato y beta -hidroxibutirato. Si se permite que se acu-

mulen, los iones hidrógenos bajan el pH sanguíneo, lo cual produce acidosis sistémica que tendrá numerosos efectos nocivos sobre la función celular y, al final, provoca colapso cardiovascular.

Durante el período perioperatorio es importante medir los cuerpos cetónicos cada 6 horas utilizando las tabletas *Acetest*. Si el sujeto es hiperglicémico e hipercetonémico, la dosis de insulina debe aumentarse (Figura 3).

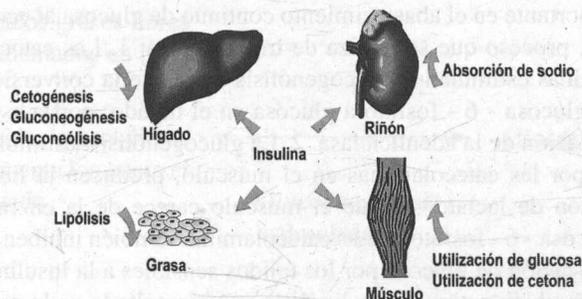


Figura 3. Efectos favorables de la insulina. Ejerce su actividad metabólica beneficiosa en varios órganos.

Si el paciente presenta glicemia normal y es hipercetonémico, entonces la dosis de insulina también debe ser aumentada (aproximadamente 0.25 U por hora), agregándole glucosa intravenosa adicional para prevenir una hipoglicemia. La cetosis de larga duración es perjudicial debido a la acidosis que produce. Como la insulina es la principal hormona inhibidora para la formación de los cuerpos cetónicos, su presencia durante la operación quirúrgica a partir de la producción endógena de las células *beta* o de la venoclisis exógena es indispensable para prevenir la cetoacidosis.

COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

Las complicaciones de la diabetes mellitus (DM) son agudas y crónicas. Las agudas son básicamente, la cetoacidosis diabética (de importancia en el diabético tipo 1), el estado no cetósico hiperosmolar (más frecuente en el diabético tipo 2), los estados metabólicos mixtos y los cuadros de hipoglicemia resultante del tratamiento médico intensivo.

Las complicaciones de la DM, no sólo deterioran la calidad de vida del individuo y le causan la muerte, sino que su manejo es la mayor fuente de consumo de recursos. El compromiso microvascular es causa de ceguera y de insuficiencia renal. La microalbuminuria, definida como la excreción urinaria de 30 a 200 mcg/min de albúmina, o entre 30 a 300 mg en orina de 24 h, es una condición que antecede el desarrollo de nefropatía franca.

Por su parte, la enfermedad macrovascular se ve favorecida por la presencia de factores de riesgo aterogénicos como son, obesidad, sedentarismo, hipertensión, dislipidemia e hiperfibrinogenemia. Además, la DM es la causa más fre-

cuenta de amputaciones de miembros inferiores debido a la oclusión vascular progresiva y al desarrollo de neuropatías y de complicaciones infecciosas (pie diabético).

FISIOPATOLOGIA DE LAS COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES MELLITUS

La cetoacidosis diabética (CAD) y el coma hiperosmolar no cetósico (CHNC), son dos de las complicaciones agudas más comunes de la DM que tienen desenlaces fatales, si no son tratados rápidamente. La cetoacidosis diabética se caracteriza por hiperglicemia, acidosis y cetosis (Figura 4).

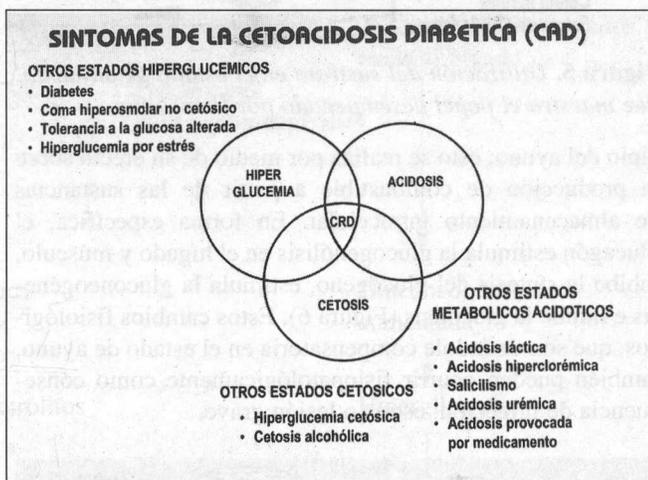


Figura 4. Síntomas en la cetoacidosis diabética concomitante con hiperglicemia, acidosis metabólica y estados cetónicos.

Recordemos los cambios fisiológicos de la glucosa en los estados de alimentación normal y de ayuno (33, 53). Después de la ingestión de una comida, los carbohidratos, las proteínas y las grasas son convertidas en glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres, respectivamente. La insulina desempeña el papel principal en la utilización de la glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, en el estado de no ayuno. Los valores adecuados de insulina aseguran el almacenamiento de glucosa como glucógeno en el hígado; de aminoácidos como proteínas en el músculo; y de ácidos grasos libres como triglicéridos en la grasa (Figura 5). El glucagón, la hormona catabólica más importante, es suprimida en el estado de alimentación. Al declinar el nivel de la glucosa sanguínea un lapso después de la comida, se reduce la secreción de insulina y sube el nivel de glucagón.

El estado de ayuno, comparado con el de alimentación, puede describirse como una reacción de alarma, en la cual el organismo utiliza sus defensas metabólicas y hormonales para proteger el cerebro de la lesión hipoglicémica. El nivel de la insulina es suprimido; en este momento el glucagón desempeña un papel considerable en un intento compensador para elevar los niveles de glucosa en la sangre al prin-

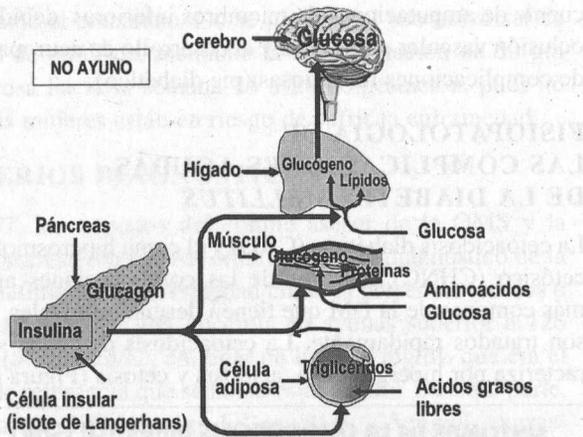


Figura 5. Utilización del sustrato en el estado de alimento, que muestra el papel desempeñado por la insulina

comienzo del ayuno; esto se realiza por medio de su efecto sobre la producción de combustible a partir de las sustancias de almacenamiento intracelular. En forma específica, el glucagón estimula la glucogenólisis en el hígado y músculo, inhibe la síntesis del glucógeno, estimula la gluconeogénesis e inhibe la glucólisis (Figura 6). Estos cambios fisiológicos, que son de índole compensatoria en el estado de ayuno, también pueden ocurrir fisiopatológicamente como consecuencia de infección, estrés o lesión grave.

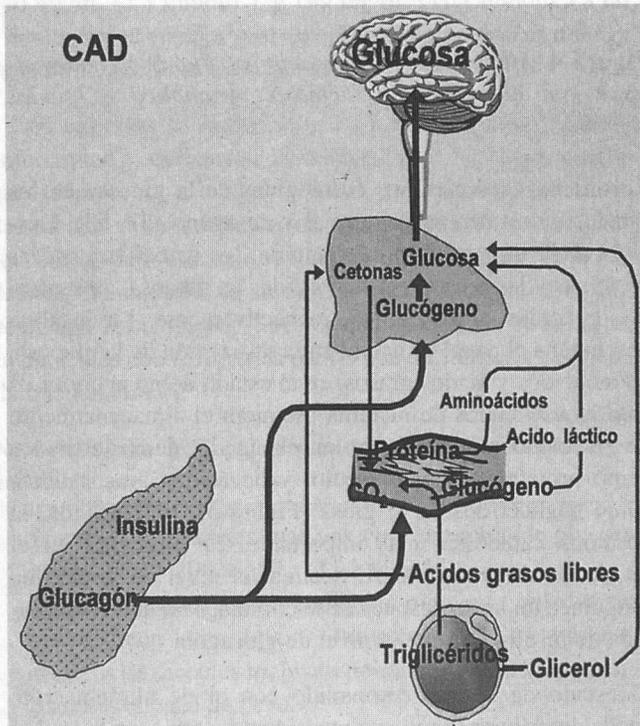


Figura 6. Alteraciones metabólicas en la cetoacidosis diabética. La deficiencia de insulina y el aumento de la secreción de hormonas contrarreguladoras (glucagón, cortisol, catecolaminas) activa las vías gluconeogénica, glucogenolítica y lipolítica.

La cetoacidosis diabética, representa un ejemplo aún más extremo del estado de ayuno, debido a la falta total de insulina, un estado de *superayuno*, en el cual el organismo por medio de un aumento exagerado de glucagón, dirige todos los recursos hacia la producción de glucosa, como si se tratara de asegurar sustrato suficiente para el cerebro (30).

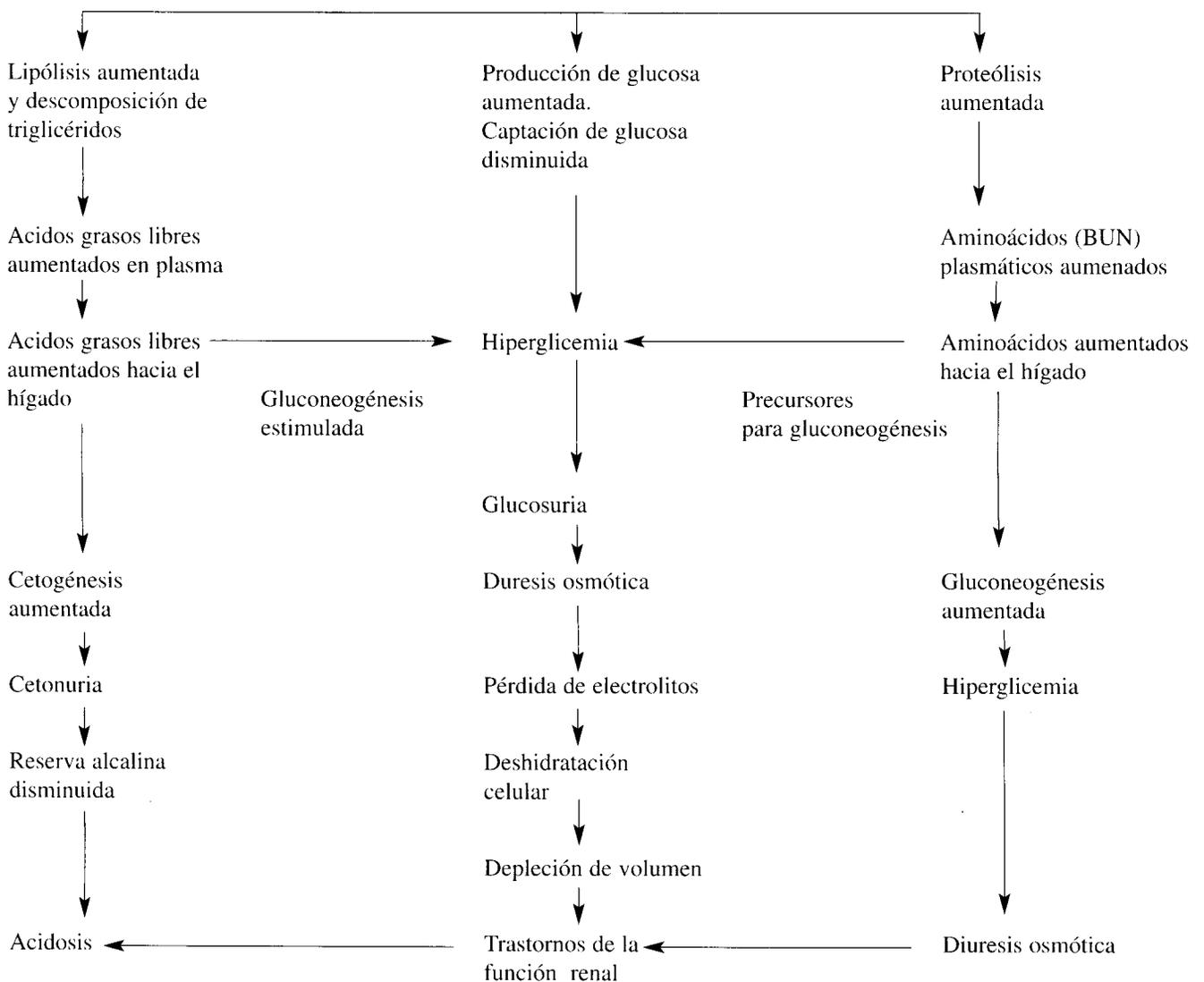
La segunda reacción hormonal en la CAD es un aumento de las catecolaminas, que normalmente desempeñan un papel importante en el abastecimiento continuo de glucosa al cerebro, proceso que se realiza de tres maneras: 1. Las catecolaminas estimulan la glucogenólisis mediante la conversión de glucosa - 6 - fosfato a glucosa en el hígado, por la estimulación de la adenilciclase. 2. La glucogenólisis, estimulada por las catecolaminas en el músculo, producen la liberación de lactato, porque el músculo carece de la enzima glucosa - 6 - fosfatasa. Las catecolaminas también inhiben la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina. 3. También estimulan la lipólisis, cuyo resultado es la producción de ácidos grasos libres y glicerol. Este es convertido a glucosa y los ácidos grasos libres en cuerpos cetónicos en el hígado. Como las reservas de glucógeno son limitadas, la gluconeogénesis es el mecanismo principal, por medio del cual se conserva la euglicemia durante el ayuno prolongado o la cetoacidosis diabética (CAD).

En presencia de niveles suprimidos de insulina, el cortisol desempeña un papel más indirecto en la compensación del bajo nivel de glucosa sanguínea en el estado de ayuno, estimulando la producción de aminoácidos a partir de los músculos, que sirven como el mayor sustrato para la gluconeogénesis.

Después de un ayuno prolongado, los cuerpos cetónicos son utilizados para el cerebro, como un sustrato alternativo de la glucosa, ahorrando así las reservas de proteínas que, por otra parte, son necesarias para sostener la producción basal de glucosa mediante la gluconeogénesis. Por lo tanto, el estado durante la administración del alimento, es un sistema de metabolización de los carbohidratos, mientras que el estado de ayuno es, principalmente, un sistema de metabolización de grasas y proteínas.

La CAD se caracteriza no sólo por un metabolismo anormal de la glucosa, grasas y proteínas, sino también por trastornos de electrolitos y agua, debidos especialmente a la hiperglicemia, la glicosuria y la diuresis osmótica concomitante. Esta diuresis se manifiesta por poliuria y polidipsia, y puede dar lugar a grandes pérdidas de sodio y potasio (Diagrama de variables 1).

El síndrome de coma hiperosmolar no cetósico (CHNC) con hiperglicemia, se puede definir como un estado hiperosmolar, consecutivo a hiperglicemia de varias causas (72). Dentro de éstas, la más frecuente es la diabetes tipo 2 no diagnosticada, en la cual el paciente tarda en acudir al médico. Entre los fac-

Diagrama de variables 1. Consecuencias metabólicas de la cetoacidosis diabética.**Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas en la cetoacidosis diabética.**

tores precipitantes cabe mencionar la infección, el uso de esteroides, la coexistencia de una enfermedad renal, diálisis peritoneal, hiperalimentación, infarto del miocardio, neumonía Gram negativa seguida de uremia y vómitos.

Se han propuesto tres posibles mecanismos para explicar su aparición y para diferenciarlos de la cetoacidosis diabética: 1. Los niveles de hormonas contrarreguladoras son más bajos que en la CAD (31). 2. La secreción de insulina es más alta en el CHNC, en tal forma que habría insulina circulante residual suficiente para prevenir la lipólisis, pero no lo bastante para evitar la producción hepática exagerada de glucosa y para facilitar la utilización de ésta en los tejidos periféricos (31) 3. El estado hiperosomolar puede inhibir la lipólisis, lo cual disminuye el suministro de ácidos grasos libres al hígado, con grado mínimo de cetogénesis (31).

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES

Los daños que conducen a las complicaciones de la diabetes *mellitus* comprometen a muchos tejidos: nervios, riñones, piel, retina, corazón y cerebro. En todos ellos, la mayor causa de su lesión es la enfermedad vascular que afecta tanto la micro como macrovasculatura. La patología microvascular más común ocurre en el riñón y la retina. La macrovascular se presenta en las grandes arterias periféricas de los miembros inferiores, en los vasos cerebrales y las arterias coronarias. Estas alteraciones vasculares, pueden afectar todas las funciones importantes de la vasculatura como la entrega de nutrientes, la defensa contra los cuerpos extraños, la hemostasis / fibrinólisis, y la función de reparo ante la injuria. Los

estudios clínicos recientes han informado que el tratamiento intensivo con insulina, con casi normalización del control glicémico, lentifica la progresión de las complicaciones microvasculares y la neuropatía en pacientes con diabetes tipo 1 (22). Las evidencias señalan también, una relación entre la hiperglicemia no controlada por mucho tiempo y la enfermedad macrovascular en población diabética de tipo 2 (55). La coexistencia de diabetes e insulino resistencia, está fuertemente asociada con hipertensión esencial y parece que acelera el desarrollo de la aterosclerosis (48).

No es fácil discutir los mecanismos posibles que causan la disfunción vascular sin describir primero alguno de los cambios fisiopatológicos que han sido informados en el tejido micro y macrovascular del diabético. Esas anormalidades, generalmente son clasificadas como celular y extracelular. En esta última localización, el hallazgo más prominente es el engrosamiento de la membrana basal de los capilares (73) que se observa en todos los tejidos incluyendo la retina y el riñón. Este incremento de la membrana basal es compartido por el componente proteico así como por el contenido de carbohidratos. El componente proteico es debido al colágeno tipo IV, secretado por las células capilares (23). El aumento del contenido de carbohidratos, probablemente es el resultado, tanto de la glicosilación enzimática como de la no enzimática.

El engrosamiento de la membrana basal puede causar disfunción vascular por varios mecanismos. La disminución de las cargas negativas, puede cambiar las propiedades de filtración de los capilares del glomérulo renal. También se afecta el metabolismo celular vascular y se alteran funciones como la migración, la adhesión y el crecimiento. La glicosilación no enzimática de las proteínas extracelulares y bio-productos afectan el metabolismo y función de la célula vascular de una manera directa, por unión a receptores específicos. Además, los productos de degradación de la matriz de la membrana basal, pueden alterar el crecimiento de la célula vascular indirectamente al activar los macrófagos, los cuales entonces liberan citoquinas activas.

En los grandes vasos, las células comprometidas son las células endoteliales y las musculares lisas, mientras que en los capilares son las endoteliales y los pericitos. En el glomérulo renal también hay células mesangiales y epiteliales que son diferentes tanto bioquímica como funcionalmente de otros tejidos vasculares. Generalmente, las células endoteliales en los microvasos, parecen exhibir una histología activada y proliferativa cuando se exponen al ambiente diabético (17). Esto se manifiesta por la aparición de microaneurismas que no son otra cosa que un racimo de células endoteliales, que no sólo se observan en la retina sino en otros lechos vasculares como el riñón, cerebro, corazón y tejido adiposo (51). En los macrovasos, las células endoteliales pueden tener una capacidad reducida para pro-

liferar o migrar, posiblemente debido a la hiperglicemia u otros factores metabólicos como los lípidos oxidados (61).

Otro hallazgo clásico en los microvasos es la pérdida de los pericitos, no sólo en la retina sino también en los vasos periféricos. Este fenómeno es único en la diabetes y no se observa en ninguna otra enfermedad crónica ni en la vejez (56).

La enfermedad macrovascular diabética es muy similar patológicamente a la aterosclerosis, pero su progresión es más acelerada, particularmente en los miembros inferiores.

Han sido expuestos varios mecanismos para explicar los efectos adversos de la hiperglicemia pero de todos ellos hay cuatro que han generado gran cantidad de datos, así como diversos ensayos terapéuticos. El más viejo de todos, es aquel que expone la teoría de la vía del poliol. El metabolismo de la glucosa por esta vía, consta de dos reacciones; la primera, es la reducción de la glucosa a sorbitol por la aldosa reductasa la cual usa NADPH como donador de hidrógeno, favoreciendo una disminución en la relación NADPH/NADP. En la segunda reacción, el sorbitol es oxidado a fructuosa por la enzima poliol deshidrogenasa. Esta reacción usa NAD como aceptador de hidrógeno y favorece el incremento de la relación NADH/ NAD. Normalmente el metabolismo de la glucosa por esta vía, constituye un pequeño porcentaje de utilización de la glucosa.

El flujo incrementado a través de la vía del poliol, está asociada inicialmente con disminución de la captación del mioinositol, reducida actividad de la adenosinotriofosfatasa de sodio / potasio (Na/K ATPasa) y actividad incrementada de prostaglandinas vasodilatadoras en muchos de los tejidos blancos de la injuria hiperglicémica (34, 64).

Esta vía del sorbitol, ligada a anormalidades bioquímicas, también son corregidas por inhibidores de la aldosa reductasa.

Un segundo mecanismo posible de la disfunción vascular inducida por la hiperglicemia, incluye la alternación de la relación NADH /NAD, reflejando el estado de redox de la célula. Esta teoría es diferente a la del estrés oxidativo de la hiperglicemia, porque postula que un incremento en NADH causa más problemas que el incremento de los metabolitos oxidativos (96). El incremento de los nucleótidos piridina reducidos, se cree que vienen del metabolismo de la glucosa a través de la segunda reacción de la vía de la aldosa reductasa o de la conversión de sorbitol a fructuosa por la enzima sorbitol deshidrogenasa. Las anormalidades vasculares como la permeabilidad y el flujo, posiblemente pueden estar relacionadas con un incremento en la relación NADH /NAD, debido a que el uso de piruvato, el cual disminuye la NADH, parece normalizar algunas alteraciones vasculares en el diabético.

El tercer mecanismo por el cual la glucosa elevada induce a daño vascular, es el de los niveles aumentados de un regulador metabólico celular importante en la célula vascular, el DAG, que puede activar una importante señal del sistema de transducción, llamado vía de la proteinoquinasa C (PKC). La hiperglicemia incrementa la síntesis de DAG, acrecentando el metabolismo de glucosa a precursores de DAG a través de la glicólisis (52).

Finalmente, un cuarto mecanismo por el cual la hiperglicemia induce a disfunción vascular, incluye la acelerada modificación no enzimática de macromoléculas por glucosa y otros azúcares para formar endoproductos de glicosilación avanzada (AGEs). Estos productos, por tres mecanismos generales, pueden causar cambios patológicos. El primero, por formación intracelular rápida de AGE por glucosa, fructuosa y metabolitos altamente reactivos derivados de vías intermedias, que pueden alterar directamente la función de las proteínas en los tejidos blancos. Segundo, los AGEs pueden alterar las señales de transducción, incluyendo ligandos en la matriz extracelular. Tercero, los AGEs pueden alterar los genes de expresión a través de interacciones con receptores celulares específicos para AGEs (98).

DIABETES Y COMPLICACIONES DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardíaca es una causa de mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos. Las complicaciones cardíacas son las que más afectan el resultado quirúrgico. Los estudios indican un incremento en la tasa de infartos del miocardio en el perioperatorio y la más grande morbilidad después del mismo (40, 75). El estudio de Framingham ha suministrado suficiente información acerca de la diabetes y enfermedad cardíaca (45, 46). El riesgo para padecerla es dos veces mayor en hombres y se triplica en mujeres (ateroesclerosis cardíaca, cerebral, vascular periférica y falla cardíaca congestiva). Si los otros factores de riesgo son ajustados (cigarrillo, hipercolesterolemia, hipertensión y la hipertrofia ventricular izquierda), la diabetes permanece como un mayor factor independiente. La mujer parece responder más tempranamente a los efectos cardiovasculares de la enfermedad. La falla cardíaca congestiva y la muerte cardiovascular, son más altas en ella, cuando se comparan con el sexo opuesto.

Además, la enfermedad de las arterias coronarias es más extensa en la diabetes (40). Los hallazgos de autopsias señalan enfermedad de dos y tres vasos, y un número más grande de segmentos enfermos que se acompañan de deterioro de la función ventricular izquierda, manifestada por una fracción de eyección muy baja. Un factor adicional que agrega más morbilidad es la neuropatía del sistema autónomo. Muchos eventos cardíacos en la población diabética son silenciosos, lo que ocasiona retardo en el diagnóstico y tratamiento (44). Los infartos silenciosos que ocu-

ren en el postoperatorio, son esencialmente fatales. Más de 39% de esta población, ha sido víctima de un infarto silencioso. Cuando la isquemia hace su presencia, ellos carecen de un sistema de advertencia de la angina, poniéndolos en riesgo de muerte por arritmias o infarto.

Otro factor significativo que afecta la morbilidad cardiovascular de estos enfermos, es la presencia de miocardiopatía diabética, una condición que se define por descompensación cardíaca, que no puede ser atribuida a enfermedad arterial coronaria o a otras causas conocidas. Ella hace su aparición en el período peri-infarto, con falla cardíaca congestiva desproporcionada al tamaño del infarto. En la evaluación histológica existe la misma condición fisiopatológica microvascular observada en la retinopatía y nefropatía diabéticas.

Un hecho que tiene importancia en la acentuada morbilidad en individuos diabéticos con conocida enfermedad coronaria o de un infarto previo, es el rechazo a recibir tratamiento con antagonistas de los receptores *beta* adrenérgicos, por temor a que éstos puedan enmascarar su respuesta a la hipoglicemia, aunque el uso de esta clase de drogas, ha demostrado que disminuye la tasa de reinfartos y la mortalidad de una manera significativa, cuando se emplean en el período temprano o tardío del infarto (35).

Para el diabético con un infarto agudo, la terapia trombolítica ofrece un buen resultado en el período de periinfarto (39). Los resultados de la angioplastia coronaria no son tan buenos si se les compara con los del individuo no diabético. La reestenosis es mucho más alta y puede alcanzar hasta 50% (37).

La morbilidad perioperatoria es mayor y la sobrevida está disminuida en los años que siguen a una cirugía de puentes coronarios (2, 74, 95). Estos datos sugieren que aunque el éxito es satisfactorio en el inmediato postoperatorio, a largo plazo es pobre como consecuencia de la fisiopatología subyacente. Sin embargo, los beneficios de la terapia quirúrgica sobre la médica, en subgrupos seleccionados, es apropiadamente igual en la población diabética (12).

Los individuos que toman sulfonilúreas, su cuadro clínico de periinfarto es mucho más grave, presumiblemente porque estos agentes son potentes antagonistas de los canales K⁺ATP. Si se abren estos canales durante la isquemia, se logra protección; por el contrario, si se cierran por efecto de los mismos, se potencializa el deterioro miocárdico (68).

DIABETES Y COMPLICACIONES VASCULARES EN LOS MIEMBROS INFERIORES

Un conocimiento efectivo de la naturaleza de la enfermedad vascular de las extremidades inferiores en pacientes diabéticos, ha encontrado trabas al apoyarse en conceptos erróneos del pasado. El más significativo de éstos, es la idea de que

pacientes con diabetes, tienen una enfermedad vascular oclusiva que compromete a la microcirculación. Este falso concepto se debió a observaciones hechas en un principio en cortes histológicos de la vasculatura de especímenes amputados, concluyendo que la población diabética tenía una "arterioesclerosis" y "proliferación endotelial" que ocluía la microvasculatura (32); sin embargo, numerosos estudios prospectivos subsecuentes, han fallado en confirmar la existencia de tal lesión asociada a la diabetes (60). Esas investigaciones, no encontraron evidencias de que una lesión oclusiva microvascular fuera más común en diabéticos que en personal no diabético (87). Por lo tanto, un número de estudios basados en experimentos, han fracasado en confirmar la existencia de lesiones oclusivas microvasculares o de pequeños vasos. Disipar este concepto es de crítica importancia, debido a que si una lesión oclusiva microvascular existe, podría constituir un pronóstico desalentador para esta población con lesiones en los pies, dando lugar a que se creyera que no existe tratamiento disponible ni de ninguna posibilidad para una reconstrucción arterial a fin de restaurar la perfusión tisular. Por lo tanto, el pronóstico para una revascularización efectiva de un miembro isquémico, no es diferente en presencia de diabetes.

Algunas anormalidades en la microcirculación del paciente diabético no son oclusivas, pero pueden alterar la fisiología del pie. Se ha confirmado el engrosamiento de la membrana basal capilar (86), lo cual no se asocia con una enfermedad oclusiva y, en realidad, la luz del capilar en el diabético es ligeramente más grande que en el no diabético (49). La membrana basal capilar tiene un papel importante en el intercambio de nutrientes, de productos metabólicos y de células entre el capilar y el intersticio. Es posible que dicho engrosamiento interfiera con dichos procesos a través de mecanismos indefinidos hasta ahora. La estructura química de la membrana basal está alterada como resultado de la glicosilación. Debido a que la presencia de microalbuminuria está asociada con enfermedad cardiovascular, parece existir un vínculo entre anormalidades microvasculares o de la membrana basal y enfermedad de los grandes vasos o macrovascular.

La fisiopatología compleja del pie diabético, resulta de la tríada, isquemia, neuropatía e infección (60). El éxito en el tratamiento del pie diabético, requiere un constante conocimiento del sinergismo de estos diversos mecanismos. Como quiera que la isquemia es un factor significativo contributivo, ésta debe ser identificada y tratada. Lo anterior es cierto, independiente de si la neuropatía o la infección estén presentes. El pie bien perfundido es más resistente a la ulceración, tiene una mayor capacidad para cicatrizar después de la cirugía y se recupera mejor de la infección. Un sustancial conocimiento de la enfermedad vascular subyacente y de su tratamiento es, por lo tanto, un aspecto esencial en el cuidado del pie diabético.

La neuropatía afecta a los nervios del sistema autónomo y a los sensitivos y motores del pie. La neuropatía motora se manifiesta por una deformidad en forma de retracción, dedos en "garra" y puntos de presión prominentes sobre la cabeza de los metatarsianos. Cuando se combina con la neuropatía sensitiva, la injuria por efecto de presión, no se percibe. La neuropatía autónoma causa pérdida de la sudoración y de la actividad de las glándulas sebáceas, lo cual ocasiona una piel seca que fácilmente se separa y forma fisuras. El factor negativo de mayor importancia es la carencia de la sensación dolorosa protectora ante injurias repetitivas en una extremidad insensible. Este fenómeno afecta también a las articulaciones del pie, que en ocasiones se presentan deformadas, edematosas y enrojecidas. Puede comprometer una sola o una combinación de metatarso falángicas o la articulación de Lisfranc o la de Chopart. La radiografía de la extremidad afectada, puede revelar cambios destructivos avanzados, que son típicos de la articulación de Charcot. El cuadro global es el de una extremidad roja edematosa y caliente, junto con cambios destructivos en la radiografía que, con frecuencia, son erróneamente diagnosticados como artritis piógena, osteomielitis o infección.

La ulceración neuropática (mal perforante), suele suceder en cualquier área de presión en el pie, pero es más común debajo de la cabeza de los metatarsianos, debido a la mala distribución del peso. Esta es, también, una zona frecuente de formación de callos. Como hay carencia de dolor protector, estos callos son descuidados y, por lo tanto, dañados en forma repetitiva, sufriendo erosiones que son puerta de entrada para las infecciones. El resultado es una simple infección local alrededor de la cabeza metatarsiana, pero si persiste al no ser tratada, se difunde causando trombosis de los vasos y gangrena con extensión a los dedos. La infección también es susceptible de causar abscesos plantares con trayectos a lo largo de los tendones de los flexores y propagarse profundamente a los músculos de la pierna. A partir de una iniciación pequeña, se desarrolla una situación amenazante para la extremidad. Además de estos efectos no vasculares, existen mecanismos importantes con los cuales la neuropatía puede directamente deteriorar una perfusión efectiva. La neuropatía autónoma condiciona la formación de fístulas arteriovenosas alrededor del lecho capilar. Este flujo sanguíneo no nutritivo, disminuye la competencia de la perfusión tisular. Además, se destruye la función de las fibras sensoriales C, incluidas en la respuesta nociceptiva. Las fibras C contienen neuropéptidos sensoriales, que son liberados de las terminaciones nerviosas; un ejemplo de los cuales es la sustancia P que, a su vez, causa desgranulación de los mastocitos con liberación de histamina. Esta es la base para la formación de una roncha con enrojecimiento, como respuesta de la piel ante una noxa, un importante mecanismo de defensa, que además incluye vasodilatación con incremento de la

perfusión en el área injuriada. Esta función se pierde tempranamente en la neuropatía diabética.

Los efectos acumulativos de la glicosilación se suman a la biología comprometida del pie diabético y acrecientan la susceptibilidad a la ulceración. Bajo estas condiciones la definición de isquemia puede cambiar cuando la presión de perfusión cae y la ulceración ocurre tempranamente en el pie diabético. Este es un concepto esencial para un manejo clínico óptimo. Cuando la neuropatía es severa, la ulceración puede serlo también en presencia de un influjo arterial perfectamente normal. Por otra parte, cuando no existe diabetes ni neuropatía, la ulceración no ocurre, a menos que el influjo arterial esté severamente comprometido. La mayoría de los problemas que se presentan en el pie diabético, caen entre estos límites. El pie diabético puede ulcerarse bajo condiciones de perfusión arterial que ordinariamente no podrían ser consideradas como isquémicas. Sin embargo, la restauración de la perfusión mejora la resistencia biológica a la ulceración. Esto significa que la corrección de una isquemia moderada, resultará en cicatrización de la úlcera de los muñones de los dedos amputados y de la herida quirúrgica.

La valoración de la isquemia, como factor contribuyente de la ulceración o gangrena requiere, por lo tanto, alguna consideración especial en el diabético. La más simple de las pruebas vasculares no invasoras, la medición de la presión en el tobillo mediante el Doppler, frecuentemente es errónea en presencia de diabetes de vieja data, debido a calcificación de la capa media arterial, lo cual no permite una compresión de los vasos por el manguito presor. De aquí que este dato de la presión del tobillo, tiende a ser engañosamente alta. Lo mismo sucede para el Doppler continuo y el registro del volumen del pulso. La prueba clínica más sencilla, la presencia o ausencia de pulso pedio o tibial posterior, es de mucho valor. Como regla general, si un paciente tiene diabetes y una úlcera en el pie está presente y no existen pulsos pedios o tibiales posteriores, la isquemia debe ser considerada como factor fundamental. Si la úlcera no cicatriza con medios conservativos o si el hueso, la articulación o los tendones están incluidos, se debe efectuar una arteriografía.

La enfermedad oclusiva aterosclerótica es la causa subyacente de isquemia en el pie diabético. Histológicamente no hay diferencia en la lesión aterosclerótica cuando ocurre en asociación con la diabetes (97). La incidencia de enfermedad oclusiva es más alta y la progresión es más rápida en la población diabética. La oclusión tiende a comprometer las

arterias infrageniculadas, esto es, las arterias tibial anterior, tibial posterior y peronera. Curiosamente, las arterias del pie, especialmente la pedia, con frecuencia son respetadas, patrón que histológicamente ha sido documentado (31), incluso por arteriografías (69). En años recientes esta observación ha sido de reconocida importancia, porque abrió la posibilidad de reconstrucción arterial a los vasos del pie. En la arteriografía se debe siempre establecer el estado de los vasos del pie, no importa que los tibiales o peroneros estén totalmente ocluidos. Se puede decir que el más importante avance técnico en el tratamiento del pie diabético isquémico, es el excelente resultado obtenido con puentes vasculares a la arteria pedia dorsal (78).

Aterosclerosis y trombogénesis

En la diabetes, numerosos factores contribuyen a acelerar el proceso de aterosclerosis, incluyendo hiperlipidemia, hipertensión, anormalidades en la coagulación y en las plaquetas.

Los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad, son más altos y las de alta densidad, son más bajos (47). El colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad no son estadísticamente importantes en los grupos. Esto puede ser debido a diferentes calidades en las fracciones de las lipoproteínas. En las personas diabéticas, las lipoproteínas oxidadas están incrementadas, en parte a hipertrigliceridemia. Los niveles de superóxidos celulares en los pacientes con hipertrigliceridemia, son más altos que en los controles. Las propiedades oxidativas de células y tejidos en diabéticos, especialmente aquellos con microangiopatías, están aumentados y se correlacionan con los niveles de hemoglobina glicosilada. Todos estos hallazgos, sugieren que la oxidación de lipoproteínas, en particular las de baja densidad, parece que se intensifica en presencia de niveles elevados de glucosa y triglicéridos, lo cual juega un papel muy importante en el incremento de la aterosclerosis en esta población.

La diabetes afecta a las plaquetas en numerosas formas que pueden predisponer a trombosis coronaria. Los estudios han sugerido, que existe la tendencia a exagerada liberación del contenido de gránulos *alfa* (tromboglobulina y factor 4 plaquetario) de las plaquetas de los afectados cuando se le compara con los no diabéticos. También se ha observado que sus plaquetas tienen disminuidos los niveles de serotonina y el factor de crecimiento plaquetario (PDGF), lo que presupone una liberación aumentada de ellos.

N.B. La Segunda Parte será publicada en la próxima entrega.

Correspondencia:

Doctor **Jaime De la Hoz**, Profesor Honorario de la Facultad de Medicina de la Univ., Nal., Hosp. de San Juan de Dios. Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia.