

LA DIABETES MELLITUS

COMPLICACIONES

M. López de la Torre

INDICE

COMPLICACIONES MICROVASCULARES

Fisiopatología de las complicaciones microvasculares

Oftalmopatía diabética

Nefropatía diabética

Neuropatía diabética

COMPLICACIONES MACROVASCULARES

Etiopatogenia

Clinica y Diagnostico

Tratamiento

PIE DIABETICO

COMPLICACIONES DIABETICAS AGUDAS

CETOACIDOSIS DIABETICA

SÍNDROME HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR (SHH)

ACIDOSIS LACTICA (AL)

HIPOGLUCEMIA

BIBLIOGRAFÍA

COMPLICACIONES DIABETICAS CRONICAS

Bajo el término de complicaciones crónicas de la DM se agrupa un conjunto de procesos causados a largo plazo por las alteraciones metabólicas características de la DM.

Antes del descubrimiento de la insulina los diabéticos jóvenes habitualmente morían en poco tiempo por complicaciones agudas hiperglucémicas, antes de poder desarrollar complicaciones crónicas. La edad que alcanzaban los pacientes mayores con DM tipo 2 tampoco ofrecían una idea clara de hasta dónde era lesiva a largo plazo la DM. Desde el descubrimiento de la insulina y el desarrollo de los antidiabéticos orales las complicaciones crónicas han constituido una verdadera pesadilla en estos enfermos, para los que las complicaciones agudas ya no constituían un grave peligro.

En los últimos años se han ido acumulando argumentos para pensar que la normalización de los niveles de glucosa en sangre, aun en pacientes asintomáticos, frenan la aparición y desarrollo de dichas complicaciones, culminando en los resultados de dos trabajos multicéntricos, el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) para la DM tipo 1 en 1993 y el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) para la DM tipo 2 en 1998, que comparan la evolución en pacientes con un estricto control glucémico, con otros que siguieron un control menos estricto. Aun siendo esto cierto no todo es controlar la hiperglucemia en la etiopatogenia de las complicaciones crónicas de la DM. Hay diabéticos con glucemias aceptables que desarrollan muchas complicaciones y otros con glucemias peores que no las desarrollan.

Conforme se consigue tratar mejor la diabetes mellitus aumentan las exigencias en cuanto a mejorar tanto la morbimortalidad como la alteración de la calidad de vida del paciente. En la declaración de St. Vincent (1989) se estableció como uno de los objetivos fundamentales la reducción de las complicaciones micro y macrovasculares en los próximos años.

Una clasificación de tales complicaciones se expone en la Tabla I.

Denominamos complicaciones microvasculares a aquellos cuadros en los que predomina la afectación de la microcirculación. Por el contrario, si las alteraciones se producen en los vasos de mayor calibre hablamos de complicaciones macrovasculares. Incluimos además en la clasificación un tercer grupo en donde no existe afectación vascular. En algunos casos, la inclusión de determinadas complicaciones en uno u otro grupo resulta complicada, debido a la participación en su génesis de varios de los mecanismos patogénicos.

COMPLICACIONES MICROVASCULARES

La microangiopatía diabética se define como la afectación de los pequeños vasos producida por la DM y, a diferencia de la macroangiopatía, es característica de esta enfermedad. En los vasos afectados por la microangiopatía vamos a encontrar una serie de alteraciones morfológicas y funcionales reflejadas en la Tabla II.

Fisiopatología de las complicaciones microvasculares

Numerosos estudios han demostrado una relación causa-efecto entre la hiperglucemia y la aparición de microangiopatía, por lo que un mal control glucémico y un tiempo prolongado de evolución de la DM favorecen las alteraciones microvasculares. Aun así no todos los pacientes diabéticos desarrollan microangiopatía (en algunos a pesar de un mal control); ni la microcirculación de diversos órganos se afectan de forma simultánea, lo que sugiere otros mecanismos patogénicos, que actúan de diversa forma sobre diferentes órganos.

Varias hipótesis fisiopatológicas se barajan en la actualidad para explicar la génesis de la lesión microvascular en el diabético (Fig 1):

1.- Glicación de proteínas. Se denomina glicación al proceso de glicosilación no enzimática de una proteína. La hiperglucemia conduce a la glicación de diversas proteínas intra y extracelulares en una serie de reacciones secuenciales.

La primera modificación consiste en la adición de un monosacárido a un grupo amino libre, resultando en la formación de una base de Schiff. Posteriormente se produce un cambio químico en dicha base, generándose una molécula más estable denominada producto de Amadori. El más conocido de ellos es la HbA1C. Finalmente, el producto de Amadori es degradado, dando lugar a una serie de compuestos altamente reactivos, los cuales reaccionan con otros grupos amino libres y originan los productos de glicación avanzada (AGEs, del inglés advanced glycation end-products). Esta última reacción es irreversible y da lugar también a la liberación de radicales libres. Hay múltiples estudios que relacionan la acumulación de AGEs con el desarrollo de complicaciones diabéticas.

Los AGEs tienen una larga vida media y al acumularse alteran la estructura terciaria de muchas proteínas y, por ende, su función. A nivel capilar, la formación de AGEs disminuye la unión del proteoglicano heparán sulfato a la membrana basal, con lo que disminuye la carga negativa de ésta y aumenta su permeabilidad a diversas macromoléculas. Dicho problema de permeabilidad juega un papel importante en la microangiopatía diabética.

El conocimiento in vivo del papel de las AGEs en la microangiopatía diabética se resume en 3 líneas de evidencia (Hanssen, 1998):

- Asociación entre la acumulación de AGE y la gravedad de complicaciones microvasculares
- Desarrollo de complicaciones siguiendo las inyecciones de AGEs a animales
- Inhibición del desarrollo y progresión de complicaciones microvasculares por aminoglutetimida, un fármaco en experimentación capaz de actuar en estadios precoces de la glicación (pre-Amadori).

2. Vía del poliol. Se trata de una ruta alternativa en el metabolismo de la glucosa, la cual es reducida a sorbitol por la acción de la aldosa reductasa, siendo el sorbitol posteriormente oxidado a fructosa mediante la enzima poliol deshidrogenasa. Aunque inicialmente se propuso que el sorbitol actuaba por un efecto osmótico, esta hipótesis tiene cada vez menos partidarios. El sorbitol se acumula a nivel intracelular, altera la captación de mioinositol y reduce la concentración intracelular de este último, que ejerce múltiples perturbaciones celulares que pueden conducir al desarrollo de complicaciones diabéticas. Este mecanismo patogénico ha sido implicado en el desarrollo de cataratas, polineuropatía, nefropatía y retinopatía diabéticas.

3.- Activación de la proteinquinasa C: La glucosa puede ser metabolizada a DAG en varios tejidos. El DAG activa la proteinquinasa C, que es mediador de múltiples acciones de importancia etiopatogénica para las complicaciones diabéticas crónicas (Perez, 1998): Aumento de la síntesis de ADN y tasa de crecimiento de células vasculares, aumento de la insulina y receptores del factor de crecimiento, incremento de la contracción del músculo liso, aumento de las respuestas del AMPc a diferentes hormonas en células vasculares, entre otras, que puede relacionarse con los cambios hemodinámicos renales y retinianos. Inhibidores de la activación del DAG o de la proteínquinasa C pueden mejorar cambios incipientes de la nefropatía y la retinopatías diabéticas en animales.

4.- Hipótesis hemodinámica. Se basa en la observación de las alteraciones funcionales que aparecen precozmente a nivel capilar (Tabla II). El aumento del flujo sanguíneo capilar y una alteración en el mecanismo de autorregulación microvascular producen un incremento de la presión hidrostática capilar, la cual, en conjunción con un aumento de la permeabilidad conduce a una hiperfiltración capilar. La hipótesis hemodinámica es el mecanismo fisiopatológico más aceptado para explicar la aparición de nefropatía diabética

Oftalmopatía diabética

Llamamos oftalmopatía diabética al grupo de manifestaciones oculares secundarias a la diabetes. De todas ellas las más importantes, con diferencia, son la retinopatía y maculopatía diabéticas, aunque existen otras entidades que aparecen con una frecuencia mayor en esta población. Entre estas últimas se encuentran la neuropatía óptica diabética, cataratas, glaucoma y alteraciones corneales. En este capítulo vamos a tratar principalmente de las dos primeras, mencionando al final ciertas características de las otras tres.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética (RD) es la causa más frecuente de ceguera legal en los países industrializados, considerando a tal la que afecta a las personas en edad laboral. En la actualidad se sabe que la mayoría de los individuos pierden la visión por un retraso en la búsqueda de atención médica. Por eso, la clave para evitar este tipo de ceguera está en un buen examen rutinario, que permita detectar precozmente los signos incipientes de RD. Esto es tan importante que si en todo paciente diabético se realiza una exploración funduscópica previamente a la aparición de retinopatía, y esta se sigue de revisiones periódicas, así como de un buen tratamiento de sus complicaciones, el índice de pérdidas visuales severas es menor de un 5%.

Epidemiología y etiopatogenia:

El mejor predictor de la aparición de la RD es el tiempo de evolución de la enfermedad. Se ha comprobado que raramente se encuentran casos de RD en pacientes con diabetes de menos de cinco años de evolución. Entre 5 y 10 años de evolución encontramos un 27% de casos de RD, mientras que en los pacientes de más de 10 años de evolución, entre un 71% y un 90% presentan RD. Tras 20-30 años de evolución, el 95% presenta RD, y de ellos un 30-50% tienen RD proliferativa (RDP). En la diabetes mellitus tipo 2, estas cifras son mucho menores, siendo de un 25% tras 11 años de evolución y de un 60% tras 16 años, con sólo un 3% de RDP.

El DCCT puso de manifiesto el hecho de que un estricto control de la glucemia en pacientes sin retinopatía, o con retinopatía moderada, retrasa la evolución de ésta de manera significativa, de forma que en pacientes sin RD, se disminuye en un 76% su aparición, y en pacientes con RD moderada se reduce la progresión en un 80%. Por el contrario, en la RD avanzada, incluso el control más estricto no protege de la progresión.

La existencia de nefropatía es un factor predictivo muy útil de la presencia de retinopatía. Incluso la única existencia de microalbuminuria implica un riesgo elevado de desarrollar RD. Del mismo modo, la existencia de retinopatía apunta hacia la presencia de una nefropatía diabética. Otro factor involucrado en ambas complicaciones es la hipertensión arterial.

También el embarazo es un factor de riesgo para la evolución de la RD, de manera que en un 10% de mujeres sin retinopatía previa éste es una causa desencadenante. Del mismo modo, en pacientes con retinopatía, ésta empeora con el embarazo, si bien tras el parto se observa una ligera regresión.

Finalmente, cabe señalar que existen ciertos estados que protegen de la aparición y desarrollo de una retinopatía diabética como son la miopía de más de -5D, la atrofia óptica, el glaucoma, la oclusión de la arteria central de la retina o la estenosis carotídea. Posiblemente esto se deba a una disminución de las demandas metabólicas del ojo.

Aunque conocemos bien la historia natural de esta enfermedad, no ocurre lo mismo con su patogenia. No se conoce con exactitud la secuencia de defectos bioquímicos y estructurales que aparecen en la retina de estos pacientes. En las primeras fases de la enfermedad se han descrito alteraciones hemodinámicas (aumento del flujo sanguíneo retiniano). Le siguen cambios estructurales (pérdida de pericitos murales, el engrosamiento de la membrana basal, la pérdida de células endoteliales). Estos cambios son muy complejos, y salvo el engrosamiento de la membrana basal capilar, observado en distintos órganos del diabético, el resto son característicos de la retina, no encontrándose en otras partes del organismo. Se han invocado distintas teorías para explicar este fenómeno, aunque el mecanismo exacto por el que se produce sigue siendo desconocido.

Todos estos cambios llevan a la aparición de microaneurismas, que si bien se presentan en otros procesos retinianos, nunca lo hacen con tanta profusión como en la diabetes. Estas anomalías microvasculares producen escape de plasma, hemorragias y derivación vascular.

La aparición de neovascularización se ha relacionado con la hipoxia tisular secundaria a una mala irrigación así como a la proliferación de diversos factores estimuladores e inhibidores liberados por la retina hipóxica, el endotelio vascular, los pericitos y el epitelio pigmentario de la retina. De estos factores, los factores de crecimiento fibroblásticos A y B, y los factores de crecimiento insulínicos son importantes moléculas estimuladoras.

Clínica:

Se puede dividir a la retinopatía diabética en distintos estadios. Esta división a veces no es sencilla, ya que, al ser un proceso evolutivo, existen situaciones que nos sitúan a caballo entre dos de los grupos: **Retinopatía Diabética No Proliferativa Precoz, Retinopatía Diabética No Proliferativa Avanzada y Retinopatía Diabética Proliferativa**. Además, desde los estadios más precoces se puede encontrar la **Maculopatía Diabética**, que es la causa más frecuente de ceguera legal por retinopatía diabética.

1.- Retinopatía Diabética No proliferativa Precoz

El primer cambio oftalmoscópico detectable en la retinopatía diabética son los microaneurismas, que se ven como pequeños círculos de color rojo en los plexos retinianos intermedios. Cuando las paredes de los capilares, o de los microaneurismas, se vuelven lo suficientemente frágiles, éstas se pueden romper dando lugar a hemorragias intrarretinianas, que por su aspecto redondeado se conocen con el nombre de hemorragias puntiformes. Es muy difícil distinguir por oftalmoscopia un microaneurisma de una hemorragia puntiforme, siendo en estos casos de gran utilidad la angi fluoresceingrafía (AFG). Esta prueba, además, pone de manifiesto los cambios microvasculares de la retina más precozmente que con el estudio aislado del fondo de ojo.

Otras alteraciones típicas de esta forma son las hemorragias profundas en mancha, los exudados duros, en relación con la filtración vascular focal, y algunas manchas algodinosas.

Por definición, la agudeza visual permanece normal en este estadio, ya que si estas alteraciones se presentan en la zona macular, hablaremos de maculopatía diabética y no de retinopatía diabética no proliferativa precoz.

Los signos de progresión de esta situación se correlacionan oftalmoscópicamente con un aumento de las hemorragias y los microaneurismas, así como de las otras anomalías de la microvascularización. En la AFG se observa cierre capilar, dilatación y aumento de la filtración de la fluoresceína.

2.- Maculopatía Diabética

Se presenta en forma de tres patrones básicos que son: exudación lipídica, edema macular difuso e isquemia macular, que se diferencian con facilidad mediante la angiografía fluoresceínica. En cualquiera de las tres situaciones se observa un edema con engrosamiento de todo el área macular que justifica la pérdida de agudeza visual central. La visión periférica suele permanecer estable.

3.- Retinopatía Diabética No Proliferativa Avanzada

Se considera una situación de alto riesgo para evolucionar hacia una RD proliferativa. Se caracteriza por el aumento de exudados algodonosos, hemorragias, anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) y la formación de gotas venosas que traducen un aumento de la isquemia retiniana. En la AFG se observan amplias áreas de isquemia capilar.

Los exudados algodonosos, también llamados exudados blandos o infartos del plexo nervioso, se deben a la oclusión de las arteriolas precapilares. En la AFG se observa una zona de falta de perfusión sobre el área correspondiente al exudado. Las anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR), en forma de acodamientos, dilataciones y rizos (loops), suelen obedecer a la aparición de circulación colateral. Estas AMIR son muy difíciles de diferenciar oftalmoscópicamente de la neovascularización superficial retiniana por lo que será necesario hacer una AFG. En las AMIR, la angiofluoresceingrafía muestra una zona de hipoperfusión adyacente a éstas, sin extravasación de fluoresceína. Por el contrario, en la neovascularización se observa una incapacidad de los neovasos para retener el colorante en su interior, siendo la extravasación profusa. Finalmente, las gotas venosas, consistentes en zonas de enlentecimiento de la circulación venosa con dilatación capilar, se suelen observar adyacentes a amplias zonas de hipoperfusión capilar, con consecuencia de un mal retorno venoso.

El Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS), puso de manifiesto que las AMIR, las hemorragias retinianas múltiples, las alteraciones venosas, las áreas de hipoperfusión extensa y las áreas de extravasación de fluoresceína en la AFG, son factores de riesgo significativos para desarrollar una retinopatía proliferativa. Curiosamente, los exudados algodonosos no demostraron serlo.

4.- Retinopatía Diabética Proliferativa

Aunque anteriormente comentamos que la causa más frecuente de ceguera legal en pacientes diabéticos era el edema macular, cabe decir que en estos pacientes se mantiene un remanente de visión periférica. Este área de visión periférica, asociado a una diabetes en estadios precoces, permite una buena adaptación del paciente a su medio, pese a la baja agudeza visual. En una situación diametralmente opuesta nos encontramos a los pacientes afectados de RD proliferativa. Por una parte, ésta aparece asociada a otras afecciones diabéticas sistémicas, y por otra, existe un gran riesgo de complicaciones oculares severas, con lo que nos encontraremos ante pacientes muy comprometidos tanto física como visualmente.

Actualmente se sabe que el estímulo de la neovascularización es la hipoxia intensa de la retina, secundaria a las extensas áreas isquémicas que aparecen en los estadios preproliferativos. Este estímulo provoca la formación de neovasos, a partir de los capilares, en el lado venoso de la circulación, presentándose estos en dos localizaciones, que son la papila óptica o el resto de la retina, generalmente en la unión de la zona normal con la hipóxica. A igualdad de condiciones, es de mucho peor pronóstico visual la aparición de neovasos en la papila, por su importancia estructural, así como por una mayor facilidad de los neovasos para atravesar la membrana limitante interna en su camino hacia la cavidad vítrea.

Inicialmente, el tejido neovascular aparece a nivel de la superficie retiniana, pero los cambios inducidos en el vítreo hacen que este se colapse, separándose de la retina. Si los neovasos han penetrado la membrana limitante interna, éstos se ven arrastrados hacia delante junto a la hialoides posterior (capa más superficial del vítreo, en contacto con la capa más profunda de la retina, la membrana limitante interna). La hialoides posterior actúa como un soporte fibroso ideal para una mayor proliferación del tejido neovascular que, asociado a una también importante proliferación fibroblástica, conducirá a la formación de bandas de tracción entre la retina y la cara posterior del vítreo, produciendo finalmente un desprendimiento de retina. Esta proliferación fibrovascular no penetra en el interior del gel vítreo, posiblemente por la existencia de factores inhibidores de la neovascularización en su interior. Por otra parte, cabe señalar que como en cualquier tipo de neovascularización, las uniones celulares endoteliales son fenestradas, lo que explica su tendencia a presentar escapes así como a sangrar ante cualquier traumatismo menor, produciendo una opacificación de los medios oculares. A esta combinación de fibrosis y neovascularización se le ha dado el nombre de retinitis proliferans.

A todos los signos de RD ya citados cabría añadir en esta sección los neovasos, la proliferación fibrovascular con tracción de la retina, así como las hemorragias vítreas o prerretinianas, en forma de disco de gran tamaño o de quilla de barco.

En lo que respecta a la evolución, a excepción de algunos casos en los que disminuye progresivamente la actividad fibrovascular, quedando un tejido cicatricial con una visión aceptable, aproximadamente el 70-80% de los pacientes evolucionan a una falta total de percepción de la luz al cabo de 5 años de la aparición de hemorragia vítrea o desprendimiento de retina traccional. Cuando la neovascularización es periférica el pronóstico visual es algo mejor, pero ambos tipos son una clara indicación de tratamiento mediante fotocoagulación panretiniana.

Tratamiento:

Se han planteado numerosos tratamientos para mejorar el pronóstico visual de los pacientes afectados de retinopatía diabética. Los más importantes son el tratamiento médico, la fotocoagulación retiniana con láseres de argón y xenon y la cirugía.

Desde el punto de vista médico no se ha encontrado aún ningún fármaco que influya sobre la progresión de la retinopatía. Estudios realizados con aspirina, ticlopidina y pentoxifilina han presentado resultados ligeramente contradictorios aunque ninguno ha demostrado que estos medicamentos tuviesen un auténtico beneficio clínico.

En lo que respecta a la fotocoagulación, sí se ha demostrado estadísticamente que ésta mejora el pronóstico visual de la RD proliferativa, previniendo el deterioro de la agudeza visual en las maculopatías exudativa y edematosa. No mejora la pérdida visual por isquemia macular. De todas las fuentes de luz, el láser de argón es la más precisa y cómoda, tanto para el paciente como para el cirujano. Este tratamiento se basa en la absorción por el epitelio pigmentario de la retina y por la hemoglobina de la energía lumínica verde para producir una lesión térmica. En el caso de la maculopatía, el tratamiento se basa en una fotocoagulación focal con energía de baja intensidad, para evitar el daño a los axones suprayacentes, que disminuya la extravasación de plasma y lípidos a la retina. Es interesante destacar que este tratamiento se debe realizar cuando el paciente presente una agudeza visual mayor de 0.5, ya que si esta es menor, los resultados son peores, y con frecuencia resulta ineficaz. En la retinopatía proliferativa el control de la neovascularización se basa en los beneficios indirectos derivados de una fotocoagulación panretiniana. Se sabe que la destrucción de toda la retina hipóxica, por fuera de las arcadas vasculares, reduce los requerimientos metabólicos de la retina, permite un mejor aporte sanguíneo de la retina central y aumenta el flujo de sangre procedente de la coroides. Además, la retina hipóxica produce una gran cantidad de sustancias neovasculares, por lo que su destrucción disminuirá la formación de éstas y, por tanto, del estímulo vasoactivo.

El tratamiento quirúrgico se indica en los casos con gran componente fibrovascular que produzca las complicaciones ya conocidas como tracciones retinianas con desprendimiento de ésta así como hemorragia vítrea con gran compromiso visual. En cualquiera de los casos éste consistirá en una vitrectomía, con eliminación de todo el componente fibrótico, así como en una reparación de la retina en los casos en que existan tracciones, roturas o desgarros. Finalmente cabe destacar que en pacientes previamente vitrectomizados en los que se produzca un nuevo resangrado, es posible hacer, de manera ambulatoria, un intercambio líquido-aire con una buena recuperación visual, sin necesidad de repetir una nueva vitrectomía.

NEUROPATÍA ÓPTICA

Por medio de estudios electrooculográficos y de potenciales evocados se ha encontrado que un número importante de pacientes diabéticos sin retinopatía presentan algún grado de neuropatía óptica subclínica. Además, es más frecuente encontrar en estos pacientes neuritis ópticas isquémicas anteriores (NOIA), similares a las observadas en pacientes no diabéticos. Finalmente, también tienen una frecuencia elevada de presentación de lo que se llama pailopatía diabética, que se caracteriza por edema agudo de papila, sin la palidez característica de la NOIA. Es bilateral en la mitad de los casos y no suele presentar un defecto pupilar aferente. Se suele asociar a edema macular, que es el causante de la mala recuperación de agudeza visual que se observa en estos pacientes.

CATARATA

El riesgo de formación de catarata es de 2 a 4 veces mayor en pacientes diabéticos frente a no diabéticos, y puede ser de 15 a 25 veces mayor en diabéticos menores de 40 años. En lo que respecta a su manejo y cirugía cabe señalar que son similares a los del paciente no diabético, mientras que el pronóstico y las complicaciones se verán afectados por el estado de su retinopatía.

GLAUCOMA

Además del glaucoma neovascular, tradicionalmente relacionado con la retinopatía proliferativa, se ha encontrado, como dato significativo, que existe una susceptibilidad aumentada para la aparición de glaucoma crónico de ángulo abierto, o simplemente para una subida de la presión intraocular (PIO) tras una administración prolongada de corticoides en pacientes diabéticos frente a la observada en pacientes no diabéticos. Además de esta susceptibilidad, se ha encontrado una mayor pérdida de campo visual asociado a PIO elevada en pacientes diabéticos que la que presentaron pacientes no diabéticos con PIO elevada.

CÓRNEA

La sensibilidad corneal se halla reducida en relación tanto con la duración de la enfermedad como con la severidad de la retinopatía. Además presentan una mayor incidencia de erosiones corneales por una alteración en la adhesión del epitelio corneal a su membrana basal. Posiblemente la hiperglucemia y la aldosa reductasa jueguen un papel en este segundo fenómeno, ya que los inhibidores de esta enzima aceleran la curación de las erosiones corneales en los pacientes diabéticos.

Nefropatía diabética

La nefropatía diabética (ND) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos. Afecta a un 30-50% de diabéticos tipo 1 y a un 5-10% de los diabéticos tipo 2. Como la prevalencia de la DM tipo 2 es aproximadamente diez veces la de tipo 1, el número de pacientes de uno y otro tipo de diabetes que llegan a insuficiencia renal terminal (IRT) se asemejan.

La incidencia y prevalencia de IRT por ND varía sustancialmente de un país a otro; en EE UU es la primera causa de IRT, representando un 30% del total (de ese porcentaje, la mitad son diabéticos tipo 1), mientras que en Europa se aproxima al 13%, un 60% de los cuales son tipo 1 (Raine, 1993).

Un diagnóstico y control precoces en fases de nefropatía preclínica (fundamentalmente en fase de microalbuminuria) permitirá en un futuro disminuir la morbimortalidad por esta complicación.

Etiopatogenia

No todos los pacientes diabéticos van a desarrollar finalmente una ND, a pesar de un mal control glucémico y una prolongada enfermedad.

En los diabéticos tipo 1, los factores genéticos parecen ejercer una mayor influencia en el desarrollo de nefropatía diabética. Se han identificado hasta la fecha algunos "marcadores genéticos" como predictores de ND:

- La Historia familiar de HTA y proteinuria
- Historia familiar de proteinuria. Hay una concordancia de nefropatía diabética en hermanos con DM tipo 1
- Velocidad aumentada de contratransporte sodio/litio en los hematíes.
- Presencia de un genotipo de riesgo y/o ausencia de un genotipo protector en el gen que codifica la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

En la DM tipo 2 los factores étnicos parecen predominar, de tal manera que hay una gran variabilidad según el origen del grupo de pacientes estudiado. En EE UU, las poblaciones negra, latina y ciertas tribus indias (p. ej., indios Pima) presentan una mayor prevalencia de nefropatía diabética.

Hay tres importantes factores moduladores de la evolución, que aceleran la progresión de la ND que actúan potenciando las alteraciones hemodinámicas a nivel glomerular. Son la propia hiperglucemia, la HTA y el consumo excesivo de proteínas. Otros factores de riesgo cardiovascular también contribuyen a la patogenia de la enfermedad micro-macrovascular diabética.

Anatomía patológica

La lesión renal característica de la ND es la glomeruloesclerosis. En la Tabla III se describen las principales formas de glomeruloesclerosis, de las que el tipo "difuso" es el más frecuente y el "nodular" el más característico y específico.

La mayoría de los diabéticos desarrollan alteraciones histológicas de glomeruloesclerosis.

Historia natural

El curso clínico de la ND pasa por diferentes estadios evolutivos (Mogensen, 1994). Tabla IV.

Estadio 1 (hiperfiltración glomerular y nefromegalia): Se objetiva desde el comienzo de la DM. Se caracteriza por nefromegalia y aumento de la tasa de filtración glomerular (como consecuencia de un desbalance entre las resistencias de las arteriolas aferente y eferente). La excreción urinaria de albúmina (UEA) es normal en este estadio, si bien pueden aparecer periodos de microalbuminuria intermitente (en respuesta al ejercicio u otros factores desencadenantes, como fases de mal control glucémico).

Estadio 2 (Lesiones glomerulares precoces): Prácticamente el 100 % de los pacientes en estadio 1 evolucionarán hacia esta fase, la cual suele comenzar dos años después del inicio de la DM. En el glomérulo se van a desarrollar alteraciones estructurales, tales como engrosamiento de la membrana basal y expansión de la matriz mesangial. Anatómicamente es similar al estadio anterior.

Estadio 3 (nefropatía diabética incipiente) Se desarrolla en un 35-40 % de los pacientes que habían alcanzado el estadio 2, diez a quince años después del comienzo de la enfermedad. La tasa de filtración glomerular comienza a normalizarse en esta etapa, y los cambios estructurales en el glomérulo se hacen más evidentes. Su característica fundamental es la aparición de microalbuminuria persistente (aumento persistente de UEA), de gran trascendencia ya que es el primer signo clínico detectable de alteración renal, cuando todavía puede ser reversible.

Se admite que la microalbuminuria es positiva (Tabla V) cuando la UEA está entre 30 y 300 mg/día (o entre 20 y 200 mcg/min). No es un hallazgo exclusivo de pacientes diabéticos pero aparece especialmente en pacientes intolerantes a hidratos de Carbono y diabéticos, que cuando son seguidos durante algunos años sufren más HTA y aumentan su UEA llevando a ND. Una vez aparece microalbuminuria, ésta continúa aumentando a un ritmo anual de 15-40%, afectando a individuos predispuestos, según su control diabético y de TA. Por tanto podemos predecir el desarrollo de dicha nefropatía con una década de antelación.

La microalbuminuria se asocia además a:

- 1.- Mayor mortalidad, más relacionada con problemas cardiovasculares que con uremia,
- 2.- Aumento del riesgo de retinopatía, limitada en algunos trabajos a varones. El riesgo es mayor para DM tipo 1. La relación no es directa ya que hay pacientes con retinopatía avanzada sin UEA.

3.- Aumento del riesgo de neuropatía: Los pacientes con DM y UEA tienen más de 4 veces la probabilidad de padecer neuropatía diabética periférica que sin UEA. Menos estudiada ha sido la neuropatía autonómica

4.- Riesgo macrovascular: La UEA se asocia con un mayor riesgo cardiovascular, tanto en pacientes diabéticos (en concreto los tipo 2) como en los no diabéticos, sea como factor de riesgo aislado o asociado a otros

Estadio 4 (nefropatía diabética clínica). Aparece en fases tardías de la evolución de la DM. El pico de incidencia de proteinuria ocurre en la DM tipo 1 en promedio después de 10 a 20 años de la diabetes, siendo la incidencia acumulada del 30-40% después de 40 años. En los pacientes con DM tipo 2 presenta una gran variabilidad, pudiendo presentar proteinuria ya desde su diagnóstico del 5 al 10% de pacientes, con gran variabilidad según las poblaciones examinadas, y es más frecuente en varones que en mujeres. Esto demuestra una evolución subclínica previa de la ND previa al diagnóstico de DM en estos pacientes. El 22% de los diabéticos tipo 2 con microalbuminuria progresan a proteinuria clínica (estadio 4) en el transcurso de 10 años (Mogensen, 1984).

En este estadio encontramos proteinuria macroscópica (detectable con tira reactiva convencional por ser mayor de 300 mg/día o de 200 mcg/min); al principio intermitente, posteriormente persistente. Coincide con el inicio de la caída de la tasa de filtración glomerular (aproximadamente 1 ml/min/mes) y la elevación de la creatinina sérica. Cuando esto ocurre la progresión hacia insuficiencia renal terminal es la regla.

Al cabo de 20 años de sufrir proteinuria clínica el 20-30% de pacientes evolucionarán a insuficiencia renal terminal, pero otros muchos ya habrán muerto en este plazo de tiempo por su aumentado riesgo cardiovascular.

Estadio 5 (insuficiencia renal). Se caracteriza por presentar la clínica típica de la insuficiencia renal crónica; analíticamente puede existir síndrome nefrótico. Aparece transcurridos más de 20 años de evolución de la DM. Se considera que ha llegado la insuficiencia renal cuando la creatinemia es superior a 1,4 mg/dl en varones y 1,3 mg/dl en mujeres, y que ha llegado la insuficiencia renal terminal cuando es necesario un tratamiento sustitutivo mediante diálisis y/o trasplante renal (Consenso español de Nefropatía Diabética, 1998).

La historia natural de ND en los diversos estadios que hemos estudiado es característico de la DM tipo 1. La evolución de la ND en la DM tipo 2 no se conoce todavía con certeza, ya que para la DM tipo 2 el estudio es más difícil que para la DM tipo 1 por varias razones:

- Aunque casi todos los DM tipo 1 con proteinuria padecen ND, sólo el 70-75% de los DM tipo 2 con proteinuria tienen ND. En otras palabras, hay un número significativo de pacientes con DM tipo 2 nefropatía de origen no diabético.

- El ritmo de progresión de la nefropatía diabética es más lenta en la DM tipo 2 que en la tipo 1, y la insuficiencia renal terminal es mucho menos frecuente. Pero puede ser ésta una apreciación sesgada porque muchos pacientes pueden haber muerto antes (precisamente aquellos con mayor riesgo de complicaciones por peor control diabético o de TA) y quedar para la estadística los pacientes con menor riesgo.

Diagnóstico

Nuestra meta fundamental debe ser la detección precoz de la nefropatía diabética, con la antelación necesaria para poder revertir o enlentecer la historia natural de la enfermedad (Fig 2).

- Aclaramiento de creatinina. Algunos estudios sugieren que la hiperfiltración glomerular predice la aparición de microalbuminuria. Se determinará con una frecuencia anual.

- La microalbuminuria se considera en la actualidad el test predictivo de ND más potente. Podemos diferenciar desde un punto de vista clínico dos tipos de determinaciones de UEA:

a) Procedimientos de screening, en una muestra de orina de la mañana:

- Tiras reactivas (Micral-test[®], Microbumintest[®]).

- Determinación de la concentración urinaria de albúmina (test cuantitativo).

- Excreción fraccional de albúmina (Índice Albúmina/Creatinina)

El consenso español (1998) recomienda la determinación de UEA a partir de los 12 años y hasta los 70.

b) Procedimientos de confirmación:

Si la prueba de screening es positiva se hará un test cuantitativo en orina de 24 horas. Si persiste elevada, antes de hablar de UEA patológica hemos de descartar otras causas de microalbuminuria transitoria (hiperglucemia, ejercicio físico e infecciones urinarias). Por la alta variabilidad es conveniente repetir 3 muestras diferentes en 3 a 6 meses (de las que al menos dos han de ser positivas) antes de hablar de microalbuminuria positiva en un paciente (ADA, 1998; Consenso Español 1998).

En caso de UEA positiva, y una vez instaurado tratamiento, habrá de repetirse 4 veces al año en la DM tipo 1 y al menos 2 veces al año en la DM tipo 2 (Consenso Español, 1998).

- Proteinuria clínica: Es importante destacar que la presencia de proteinuria clínica (detectable en tiras reactivas convencionales para orina (Albustix®) indica una evolución irreversible a IRT por lo que se requiere una confirmación en una segunda muestra a los 3 meses. Cualquier proteinuria clínica puede estar originada por una enfermedad renal no diabética, particularmente en un diabético tipo 1 de corta evolución, en cualquier diabético que presente una evolución inesperadamente rápida de dicha nefropatía en los diabéticos tipo 2, lo que obligará a la realización de otros procedimientos diagnósticos, razón por la que merece una consulta con el Nefrólogo. Sólo un estricto control tensional, metabólico, nutricional y farmacológico en esta fase podrá enlentecer la evolución a IRC, razón por la que se necesita una coordinación entre Nefrólogo, Endocrinólogo y Médico de familia (Consenso español, 1998).

- Diagnóstico y seguimiento de otros factores de riesgo cardiovascular: Es imprescindible un estricto control de todos los factores de riesgo (tabaquismo, sedentarismo, obesidad, etc), con especial atención al control a la TA y al control lipídico,

Tratamiento

El tratamiento de la ND varía en función del estadio evolutivo de la enfermedad No obstante, siempre se apoyará en cuatro pilares fundamentales:

- 1.- Control glucémico.
- 2.- Control de la HTA.
- 3.- Restricción proteica en la dieta.

Estadios 1 y 2: Se ha comprobado que un buen control glucémico en cualquier diabético es capaz de revertir las alteraciones iniciales del riñón diabético, retrasando la aparición de microalbuminuria. Para la DM tipo 2 el estudio UKPDS señalado la importancia de un control adecuado de la TA, aun a costa del uso de varios fármacos antihipertensivos.

En todos los casos la HTA debe ser tratada enérgicamente (Tabla VI y VII). El sexto informe del Joint National Committee (VI JNC, 1997), la American Diabetes Association (ADA, 1998) y el Consenso Español para la Nefropatía diabética (1998) recomiendan tratamiento farmacológico para los DM con HTA cuando no son suficientes las modificaciones del estilo de vida con el fin de reducir la TA por debajo de 130/85 (Tabla VI y VII).

Los fármacos de elección en ND son los Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECAs) y los Antagonistas del receptor de la Angiotensina II (ARA-II) cuando no se pueden utilizar los primeros. La acción terapéutica de los IECAs está fundamentalmente en relación con el descenso de la hipertensión intraglomerular por vasodilatación de la arteriola eferente, así como impedir el crecimiento y acumulación de matriz extracelular. Parecen existir pacientes predispuestos a una mejor respuesta al tratamiento con los IECAs, dependiendo del polimorfismo genético del enzima ECA, de tal forma que el alelo II responde mejor que el alelo D en cuanto a mejorar la UEA.

El estudio UKPDS ha observado una eficacia similar en cuanto a la evolución de complicaciones micro y macrovasculares, y en concreto de UEA, entre pacientes que usaron un IECA (captopril) y aquellos otros que usaron un beta-bloqueante cardioselectivo (atenolol), por lo que estos últimos podrán ser también considerados fármacos útiles si se confirmaran estos resultados.

Se está evaluando la posibilidad de tratar con IECAs a pacientes diabéticos no hipertensos sin UEA con la intención de prevenir la aparición de ésta, es decir en fases muy precoces de la ND. Aunque es todavía pronto para extraer conclusiones, Ravid y cols (1998) han observado una menor progresión a UEA en este tipo de pacientes en un seguimiento durante 6 años, sin apreciar cambios significativos de TA entre los tratados y no tratados.

La restricción proteica en la dieta puede reducir la hiperperfusión renal, la UEA, su progresión a proteinuria clínica y la caída del filtrado glomerular. No obstante no se plantea su limitación hasta la aparición de microalbuminuria.

Estadio 3: La mejora del control diabético no sólo disminuye la incidencia de microalbuminuria sino también la probabilidad de progresión a proteinuria clínica cuando la microalbuminuria patológica ha aparecido lo que puede indicar una menor progresión a insuficiencia renal terminal.

Tratar la HTA es trascendental. El uso de IECAs (captopril, perindopril, y enalapril) se está generalizando también en diabéticos con microalbuminuria, aunque no tengan HTA, para disminuirla y frenar el deterioro de la función renal al menos en la DM tipo 1. En la DM tipo 2 hay que individualizar esta actitud, ya que la evolución de nefropatía clínica es más variable, y mayores los riesgos de indicar tratamiento farmacológico sin HTA; y como la prevalencia global de microalbuminuria en diabéticos adultos normotensos puede llegar al 30%, tomar la medida de tratarlos o no es una decisión con consecuencias económico-sanitarias importantes.

Parece razonable tratar los casos de DM tipo 2 con albuminuria que tengan HTA, descenso del aclaramiento de creatinina y/o bien sean jóvenes. Los DM tipo 2 con MA que aumenta rápidamente serían otros posibles candidatos.

Además de las medidas hasta ahora señalada, se impone un ataque a todos los factores de riesgo cardiovascular, en particular las hiperlipemias.

La ADA (1998) y el Consenso Español de Nefropatía diabética han fijado en 0,8 g/kg/día la ingesta de proteínas en el paciente diabético (aproximadamente el 10% del contenido calórico diario de la dieta). Dietas con aumentado contenido en proteínas promueve el aumento de flujo plasmático renal e hiperfiltración. Se recomienda disminuir las proteínas en toda insuficiencia renal y ND.

En este estadio la DM tipo 1 es responsabilidad del Endocrinólogo o el Pediatra Endocrinólogo y la DM tipo 2 es responsabilidad del Médico de Familia, que derivará al Especialista si no consigue los objetivos de control metabólico (HbA1C<8%) y de TA referidos (Consenso Español, 1998).

Estadio 4: La fase de nefropatía clínica se considera irreversible, ya que las diversas intervenciones terapéuticas sólo son capaces de retrasar la progresión a insuficiencia renal terminal. Todas las normas indicadas para los estadios previos son válidas. La intervención más importante para disminuir la progresión de la insuficiencia renal es controlar la TA.

El captopril también retrasa eficazmente la evolución de la insuficiencia renal en DM tipo 1 con ND clínica (y posiblemente también en DM tipo 2).

Estadio 5: Cuando llega la insuficiencia renal tenemos que continuar con las recomendaciones de estadios previos, aunque la ND sea totalmente irreversible. Hay que cuidar el riesgo de hipoglucemias (más frecuentes en este estadio por el aumento de la vida media de la insulina). Los antidiabéticos orales no son recomendables en estos pacientes, puesto que la mayoría de ellos (o sus metabolitos) se eliminan fundamentalmente por vía renal y pueden provocar hipoglucemias más prolongadas y severas. Aunque algunos autores preconizan una restricción proteica más estricta que en la fase anterior, actualmente se considera suficientemente restrictiva una ingesta < 0,8 g/kg/día de proteínas; similares al caso de UEA positiva. Ingestas menores pueden conducir a la desnutrición (máxime en presencia de proteinuria) o hacer que el paciente rechace la dieta. Hay que subrayar también la importancia del control de los factores de riesgo cardiovascular. El VI JNC recomienda en estos casos, a menos que se encuentre contraindicado, un IECA solo o asociado a un diurético, con precaución si la creatininemia sube de 3 mg/dl. Los diuréticos recomendables en insuficiencia renal son los que actúan a nivel del asa, ya que las tiacidas son ineficaces cuando la creatininemia sube de 2,5 mg/dl.

El abordaje terapéutico de la insuficiencia renal terminal (IRT) en el paciente diabético tiene en la actualidad dos opciones: trasplante renal y diálisis crónica. Las indicaciones y contraindicaciones de las mismas son similares a otros pacientes en IRT, y habrán de ser valoradas por el Nefrólogo. Los pacientes con DM tipo 1 menores de 45 años serán candidatos a doble trasplante renal y pancreático, siempre que no padezcan vasculopatía periférica o coronariopatía severas susceptibles de tratamiento corrector, o neuropatía incapacitante (SEN-ONT, 1995).

Neuropatía diabética

Cuando hablamos de la neuropatía diabética (NPD) nos referimos a la alteración neurológica periférica (somática y autonómica), excluyendo las alteraciones neurológicas centrales, que se estudian entre las complicaciones agudas (coma, cuadros comiciales, etc) o macrovasculares (secuelas de accidentes vasculares agudos).

La NPD es una de las complicaciones más frecuentes de la DM, con un abanico mayor de manifestaciones clínicas, desde las más molestas (neuropatía sensoriomotora periférica) a las más peligrosas (denervación cardíaca). Cerca de un 10 % de diabéticos tienen signos de NPD en el momento del diagnóstico. La incidencia de NPD se incrementa durante la evolución de la enfermedad, de tal forma que a los 25 años del diagnóstico un 50 % de diabéticos padecen NPD (Feldman y col, 1994).

Asocia importante morbilidad, un aumento de la mortalidad, y una apreciable alteración de la calidad de vida del paciente, todo lo cual acarrea un alto coste económico.

Etiopatogenia

Aunque la hipótesis más aceptada en la actualidad considera la hiperglucemia crónica como causa principal de las alteraciones neurales, es posible que existan otros mecanismos patogénicos que influyan en la aparición de la NPD, algunos de ellos que ya hemos comentado en la etiopatogenia de las complicaciones microvasculares, y otros más específicos de la NPD:

- Susceptibilidad individual.

- Algunos estudios sugieren una relación causal con determinadas alteraciones inmunológicas, como la presencia de ciertos anticuerpos frente a células nerviosas, presencia de células inflamatorias en algunas biopsias neurales, o la asociación de la NPD autonómica sintomática a iritis y a DM tipo 1, de conocida estirpe autoinmune.

- Se han descrito alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos a nivel neural (excesivo acúmulo de ácidos grasos de cadena larga, disminución de la formación de ácido linolénico y la carnitina libre) que pueden también alterar la fisiología de la conducción nerviosa.

- Un estricto control glucémico ha demostrado reducir la aparición y progresión de la NPD tanto en la DM tipo 1 (DCCT, 1993) como en la DM tipo 2 (Partanen y cols, 1995; Ohkubo y cols, 1995).

- Factores moduladores, que hacen más frecuente la NPD o la empeoran cuando han aparecido. Entre ellos cabe destacar: HTA, consumo de alcohol, déficit de vitamina B 12, hipotiroidismo, insuficiencia renal, exposición a neurotoxinas y probablemente el tabaquismo y la hipercolesterolemia.

Clinica

En la Tabla VIII exponemos una clasificación de la NPD.

NPD somática

La afectación de los nervios periféricos somáticos puede ser difusa o focal.

a) NPD difusa sensorio-motora o NPD distal simétrica: Es la forma más común de NPD. Aunque pueda ocasionalmente ocurrir de forma aguda y transitoria en situaciones hiperglucémicas agudas, por regla general su comienzo es insidioso, presentando una distribución periférica y simétrica, afectando inicialmente a los nervios más largos del organismo. Es característica la alteración de los miembros inferiores, con afectación en calcetín. Sólo en estadios más avanzados afecta también a miembros superiores presentando una distribución en guante.

Los síntomas van a depender del tipo de fibra afectada. En los estadios iniciales se afectan las fibras de menor calibre, apareciendo parestesias, disestesias, y disminución de la sensibilidad termoalgésica.

La afectación posterior de las fibras gruesas da lugar a dolor, disminución de la sensibilidad fina y propioceptiva y de los reflejos osteotendinosos. En casos avanzados se puede producir ataxia sensitiva por síndrome pseudotabético.

La clínica sensitiva se exagera típicamente durante la noche y puede llegar a ser tremendamente molesta.

Los signos motores, que aparecen más tarde, consisten en debilidad de la musculatura intrínseca de la mano y el pie, seguida en casos graves de paresia (mano o pie caídos).

Aunque el desarrollo clínico de esta NPD difusa requiere tiempo, el estudio mediante métodos electrofisiológicos en fases preclínicas asintomáticas revela que es mucho más frecuente y precoz aunque poco sintomática. Las manifestaciones clínicas aparecen en estadíos avanzados de la NPD, cuando es en gran parte irreversible. Aunque dichas manifestaciones clínicas no se relacionan con el grado de lesión neurológica, de tal forma que muchos pacientes con alteraciones neurológicas importantes (como disminución de sensibilidad en los pies) pueden ser asintomáticos, lo cual les hace especialmente vulnerables. Por eso es imprescindible una adecuada exploración en todos los diabéticos en cada revisión médica, al menos en cuanto a:

- Sensibilidad vibratoria, que se estudia determinando la capacidad de notar la vibración de un diapason en las protuberancias oseas más distales (maleolo tibial, cabeza primer metatarsiano, apofisis distal radial). Es la alteración más precoz.
- Sensibilidad táctil y dolorosa, que se puede explorar mediante aguja y algodón
- Sensibilidad térmica

Cuando se descubre una neuropatía hay que descartar otras causas de neuropatía y factores moduladores de la misma, precisando el uso de tóxicos (con especial atención al alcohol), fármacos, endocrinopatías (considerar el hipotiroidismo, que es más frecuente en el contexto del síndrome poliglandular autoinmune tipo 2), problemas nutricionales, neoplasias, enfermedades infiltrativas, etc.

Existen métodos más complicados para el estudio más preciso de los diferentes aspectos de la alteración neurológica, pero su uso depende de la disponibilidad en cada Centro de la tecnología necesaria. Por regla general quedan reservados para problemas de diagnóstico diferencial y para pacientes concretos, y no forma parte de la rutina clínica.

b) NPD focales. Pueden predominar en su génesis eventos isquémicos de la microvasculatura neuronal o fenómenos de atrapamiento neural. Dependiendo de la estructura afectada, distinguimos varios tipos:

- NPD de pares craneales: la oftalmoplejía diabética ocurre con mayor frecuencia en pacientes de edad media-avanzada. Clásicamente se atribuye a isquemia aguda por vasculopatía neural de los vasa nervorum. El par craneal más frecuentemente afectado es el III, cursando con diplopia y siendo raro el dolor ocular, pero respetando generalmente las estructuras inervadas por el componente autónomico del III par (pupila y elevador del párpado superior), detalle éste de gran importancia en el diagnóstico diferencial con otras causas de afectación del III par. En ocasiones la afectación es bilateral y puede recidivar. Evoluciona hacia la resolución espontánea en varios meses sin necesidad de tratamiento. Otros pares afectados con menor frecuencia son el VI, IV y el VII. Es un problema que preocupa seriamente al paciente cuando lo padece, por presentarse de forma brusca. Una vez descartadas otras causas de oftalmoplejía, en concreto un aneurisma carotideo o un proceso expansivo retroorbitario, puede tranquilizarse al paciente sobre su evolución hacia la resolución espontánea en 1 a 3 meses.

- Mononeuropatía/mononeuropatía múltiple: aparece con mayor frecuencia sobre una NPD difusa previa donde una presión externa afecta a un nervio especialmente vulnerable por la diabetes. Los nervios más frecuentes afectados son: mediano (síndrome del túnel carpiano), cubital (atrapamiento a nivel del codo), tibial posterior (en canal tarsiano), peroneo (en cabeza de peroné) y el femorocutáneo (síndrome de meralgia parestésica). Excepto en las neuropatías por atrapamiento, el cuadro suele resolverse espontáneamente en 6 semanas a 6 meses.

- Radiculopatía: se trata de una afectación sensitivomotora de la metámera inervada por una raíz espinal, produciendo una neuropatía intercostal o abdominal. El cuadro evoluciona hacia la resolución espontánea en 6-24 meses, si no hay otra causa de radiculopatía.

- Plexopatía: La neuropatía motora proximal afecta predominantemente al plexo lumbosacro, originando un cuadro caracterizado por la afectación motora de los músculos de la cadera y muslos y dolor y parestesias en la cadera irradiado a cara anterior y lateral del muslo, generalmente asimétrico. Puede acompañarse de proteinorraquia. En sus formas más severas se denomina amiotrofia diabética. Suele aparecer en edades medias y avanzadas, generalmente tras un periodo de mal control diabético y a veces se asocia a pérdida de peso significativa que obliga a descartar proceso maligno. Con un estricto control metabólico puede mejorar y recuperarse espontánea en meses o incluso años; pero en ocasiones recidiva.

NPD autónomica

Aunque cualquier órgano o sistema inervado por el sistema nervioso autónomo puede presentar esta forma de NPD difusa, sólo determinados órganos van a presentar una afectación con relevancia clínica. Es más frecuente en pacientes con DM tipo 1 de larga evolución con mal control diabético. En la Tabla IX esquematizamos las manifestaciones clínicas de los principales tipos de NPD autonómica. Hasta el 40% de los diabéticos pueden tener test diagnósticos de NPD autonómica patológicos. Pero como ocurre con otros tipos de NPD, los casos sintomáticos son menos frecuentes. Cuando el cuadro se hace sintomático es frecuente su asociación a NPD sensoriomotora.

1.- NPD sudomotora: Algunos pacientes diabéticos sufren alteraciones sudoríparas, de tal forma que aumentan su sudoración en la parte superior de su cuerpo y la disminuyen en la parte inferior, o bien sufren un sudor facial cuando comen (Sudor gustatorio).

2.- NPD cardiovascular: La NPD autonómica perturba la respuesta cardiovascular a diversos reflejos viscerales y la sensibilidad dolorosa cardíaca. Aunque en situación basal estas alteraciones puedan pasar fácilmente desapercibidas, son la causa de alteraciones importantes en los diabéticos, como:

- Su predisposición a la hipotensión arterial postural (disminución de la PA sistólica > 30 mm Hg y/o caída de la PA diastólica al pasar de la posición supina a la bipedestación, acompañada de mareo y/o síncope) y falta de dolor en situaciones isquémicas cardíacas, que promueve una mayor mortalidad cardiovascular y un mayor número de infartos silentes en estos enfermos.

- Otros signos de denervación cardiovascular y anomalías de los reflejos cardiovasculares son menos evidentes, pero significativos: Aumento de frecuencia cardíaca basal sin los cambios reflejos normales, arritmia, y falta de descenso fisiológico nocturno de la TA, alteración esta última que podría tener relación con una alterada función del sistema noradrenérgico.

Para el estudio de estos problemas se han propuesto diversas pruebas clínicas con test de respuesta cardíaca (Tablas X y XII) y tensional (Tabla XI y XII) siendo las más útiles las propuestas por Ewing en 1986. Son pocos los diabéticos que muestran valores normales cuando se realizan estas pruebas, siendo la variación en la frecuencia cardíaca durante la respiración profunda la que más frecuentemente se encuentra alterada, en el sentido de un menor incremento de dicha frecuencia cardíaca.

3.- NPD gastrointestinal: Aunque son muy frecuentes las quejas gastrointestinales en los pacientes diabéticos, no son tan graves como otras complicaciones, salvo excepciones, y su frecuencia no es mucho mayor que la de pacientes no diabéticos. Por tanto la actitud inicial es la seguida con cualquier otro paciente no diabético. No obstante las alteraciones gastrointestinales merecen atención especial cuando no respondan al tratamiento convencional y puedan necesitar un tratamiento específico, o cuando perturba al paciente diabético de forma especial, por cuanto su intensidad puede alterar su control diabético (altamente dependiente de la dieta).

Entre los mecanismos patogénicos específicos de la diabetes mellitus implicados en estas alteraciones se encuentran (Camilleri, 1996):

- La disfunción motora secundaria a alteración neural autonómica y a lesión del sistema neurovegetativo entérico (incontinencia, gastroparesia, diarrea),
- La absorción anormal de fluido por la mucosa (diarrea)
- La recepción sensorial por la mucosa (estreñimiento, incontinencia, gastroparesia).

4.- NPD genitourinaria: La manifestación clínica más frecuente de la NPD autonómica es la disfunción erectil, que afecta a más de la tercera parte de los varones diabéticos adultos y donde se imbrican múltiples mecanismos neurológicos vasculares e incluso de índole no diabética (psicológicos, por ejemplo).

Tratamiento

La prevención y el tratamiento de todas las formas de NPD pasa por un estricto control glucémico. El DCCT demostró que el tratamiento insulínico intensivo en la DM tipo 1 reduce el riesgo de padecer NPD y retrasa la progresión a NPD clínica. Sin embargo, cuando la neuropatía está en una fase avanzada, el estricto control glucémico no logra revertir las lesiones. Por otra parte, la existencia de una NPD autonómica dificulta el establecimiento de un tratamiento intensivo, por el mayor riesgo de hipoglucemias inadvertidas y severas.

Debemos aconsejar al diabético la abstinencia de alcohol y tabaco, evitar fármacos neurotóxicos y controlar las cifras de TA. Muchas de las formas de NPD van a mejorar sustancialmente con estas medidas o cuanto menos se enlentecerá su evolución. En aquellas situaciones en las que persiste la sintomatología se puede instaurar un tratamiento farmacológico específico (Tabla XIII y XIV).

NPD distal simétrica

Dos aproximaciones terapéuticas son las más utilizadas en el momento actual:

a) Tratamiento según las características del dolor. El dolor que aparece en la NPD distal es clasificado en tres tipos: superficial, profundo y muscular.

El dolor superficial (hiperestesias, disestesias) es tratado mediante crema de capsaicina (Capsidol®). Este compuesto inhibe la captación de sustancia P en las terminaciones sensitivas. Puede incluso aumentar las molestias en los primeros días de uso, haciendo su efecto posteriormente de forma progresiva.

El dolor profundo (parestesias) se trata con antidepresivos tricíclicos (los cuales inhiben la recaptación de noradrenalina en las vías nerviosas que suprimen los impulsos dolorosos), como amitriptilina, nortriptilina o imipramina, en dosis única antes de acostarse, comenzando con dosis bajas. Su acción en la NPD es independiente de sus efectos antidepresivos, y se manifiesta antes de dicho efecto. En casos severos se puede añadir al antidepresivo el antiarrítmico mexiletina. Si la combinación antidepresivo mexiletina falla se puede intentar un ciclo de tratamiento con el anticomicial carbamazepina. Hemos de considerar las dosis y los efectos adversos de cada una de las medicaciones para una buena indicación y seguimiento de los mismos (Tabla XIII).

El dolor muscular (definido como calambres musculares) debe ser tratado con ejercicios de fisioterapia y la combinación de antiinflamatorios no esteroideos con relajantes musculares (metocarbamol, tetrazepam).

b) Tratamiento secuencial. El tratamiento se inicia con un antiinflamatorio no esteroideo (p. ej., ibuprofen, sulindac). Si el dolor no mejora se añade un antidepresivo tricíclico, el cual variará dependiendo de las características del paciente y el fármaco a utilizar (amitriptilina en pacientes sin contraindicación; nortriptilina en pacientes con tendencia a la sedación; imipramina si existe prostatismo; doxepina si existe riesgo de arritmia). Si a pesar de dosis máximas de antidepresivos el dolor persiste se añade crema de capsaicina. En los pacientes en los que la sintomatología no cede se añade carbamazepina. Si aún siguen sin responder se suspende la carbamazepina y se añade mexiletina. Si una vez completado este protocolo secuencial la clínica persiste, se remite al paciente a una unidad del dolor para valorar bloqueo nervioso selectivo o la implantación de un TENS (neuroestimulador eléctrico transcutáneo).

Neuropatías focales

El tratamiento es expectante, pues en su mayor parte remiten espontáneamente. En el caso de las neuropatías por atrapamiento el tratamiento es quirúrgico.

Neuropatía autonómica

EL tratamiento dependerá del órgano afecto.

a) Gastroparesia. Se aconseja una dieta baja en grasas y en fibra insoluble, repartida en varias tomas. En los casos con gastroparesia sintomática se instaurará tratamiento con un fármaco procinético (metoclopramida, domperidona, cisaprida, betanecol). La eritromicina potencia la acción de la motilina (hormona responsable de la actividad del complejo motor migratorio gastrointestinal) y puede ser utilizada en estos pacientes. En casos refractarios a veces es necesario una yeyunostomía que permita el reposo temporal del estómago.

b) Enteropatía. EL estreñimiento pertinaz debe tratarse mediante dieta rica en fibra insoluble (o bien añadiéndola en preparados comerciales); si no responde se puede prescribir un laxante osmótico (p. ej., lactulosa). La diarrea se tratará según la etiología. Para el sobrecrecimiento bacteriano se puede dar un ciclo de antibióticos de amplio espectro durante un par de días (p. ej., tetraciclinas); si existe malabsorción de sales biliares administraremos quelantes (p. ej., resincolestiramina); si la diarrea se acompaña de trastornos de la motilidad intestinal iniciaremos tratamiento con opiáceos sintéticos (codeína, difenoxilato, loperamida) o con α_2 agonista, como la clonidina. En casos refractarios se puede recurrir a los análogos de somatostatina (octreótido, lanreótido).

c) Cistopatía diabética. Se debe programar un esquema regular de micciones (p. ej., cada 4 horas) con micciones dobles si se precisa (para disminuir el residuo postmiccional). En la cistopatía sintomática se puede ensayar un tratamiento con el agonista colinérgico betanecol. En casos avanzados con retención urinaria pertinaz se hace necesario recurrir al autosondaje intermitente o a técnicas quirúrgicas sobre el cuello vesical.

d) Disfunción eréctil. Hay que saber si existen otras causas de disfunción eréctil que requieran tratamiento etiológico (fármacos, trastornos hormonales, impotencia psicógena). Una vez descartadas éstas o si persiste el problema cuando se ha aplicado el tratamiento etiológico oportuno se puede instaurar tratamiento con sildenafil, un nuevo medicamento inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, enzima que degrada el GMPc. Como el mecanismo de la erección se relaciona con una vasodilatación inducida por la formación de GMPc mediado por óxido nítrico (NO), la persistencia de GMPc mantiene la erección penéana, una vez ésta se ha iniciado. Esto es importante, ya que dicha erección no ocurrirá si no hay estímulo externo, a diferencia de otros vasodilatadores como el alprostadil. Su utilidad en diabéticos se ha demostrado en recientes estudios. Cuando se hace una indicación adecuada, y se evita su utilización en pacientes con cardiopatía isquémica (sobre todo si se están usando nitratos) los efectos adversos son raros y habitualmente bien tolerados. Quedan como alternativa a este tratamiento el uso de yohimbina oral (antagonista α_2 adrenérgico) o la inyección intracavernosa de fármacos vasoactivos (prostaglandinas-alprostadil). Ninguno de ellos será eficaz en pacientes con alteraciones vasculares importantes, de las venas cavernosas o del tejido muscular liso que impidan la respuesta al fármaco.

Si no hay respuesta a tratamiento médico, existen en el mercado dispositivos que producen el vacío a nivel intracavernoso, consiguiendo una erección que luego es mantenida mediante la aplicación de una banda elástica en la base del pene. Si estos tratamientos no son efectivos se puede colocar una prótesis penéana.

e) Hipotensión postural. El tratamiento debe instaurarse de forma gradual. Lo iniciaremos con medidas no farmacológicas, como liberalizar el consumo de sal, elevar la cabecera de la cama, levantarse lentamente desde el ortostatismo a bipedestación, evitar situaciones que desencadenen síncope en el paciente, utilizar medias elásticas durante el día y usar con precaución los fármacos hipotensores, sobre todo aquellos con más predisposición para la hipotensión ortostática como son los alfa-bloqueantes. Si a pesar de estas medidas el cuadro no mejora se puede intentar un tratamiento con fluorhidrocortisona, vigilando la TA, la edematización y la hipopotasemia. En casos refractarios se puede intentar un tratamiento con fármacos vasopresores de vida media corta (p. ej., fenilefrina intranasal al 10 %, midodrina). Se han intentado otras medidas como el uso de desmopresina al acostarse y octreotride con resultados irregulares. Obviamente la existencia de otras complicaciones (micro o macroangiopatía, HTA) limita bastante la aplicación de estos tratamientos.

COMPLICACIONES MACROVASCULARES

Denominamos macroangiopatía diabética a la enfermedad aterosclerótica de los vasos de mediano y gran calibre que se desarrolla en los pacientes diabéticos. Este término engloba la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la vasculopatía periférica.

La aterosclerosis Es la complicación crónica más frecuente en los pacientes diabéticos, representando un 80 por 100 del total de las causas de mortalidad.

Las principales diferencias entre la macroangiopatía del diabético y no diabético se exponen en la Tabla XV. En la DM tipo 1 la prevalencia de la enfermedad cardiovascular se incrementa con la duración de la DM, mientras que en la DM tipo 2 la duración de la propia diabetes no es tan importante, lo que sugiere que la DM puede haber estado presente varios años antes del diagnóstico.

Etiopatogenia

Diversos factores patogénicos han sido implicados en la génesis de la macroangiopatía diabética

Hiperglucemia

La glucosa puede inducir lesión de la pared vascular a través de mecanismos parecidos a los expuestos anteriormente para la microangiopatía

1.- Glicación: La acumulación de AGEs puede ocurrir por un aumento de su formación (por hiperglucemia) o una disminución de su eliminación, que en gran parte es llevada a cabo por receptores, uno de los cuales es muy parecido al que internaliza acetil-LDL y LDL oxidadas (partículas fundamentales en la etiopatogenia de la arteriosclerosis). Hasta qué punto este parecido tenga alguna responsabilidad en el desarrollo de complicaciones diabéticas está por determinar. Los AGEs también pueden alterar la composición de las propias LDL, alterando así su metabolismo. Además la formación de AGEs en la pared vascular (afectando a moléculas como el colágeno, proteoglicanos y fibronectina) provoca una menor adhesión y replicación endotelial y una mayor avidéz de las estructuras de la pared por las lipoproteínas circulantes.

2- Vía del poliol. El acúmulo de sorbitol altera el funcionamiento de la célula endotelial.

3.- Hipótesis auto-oxidativa: El metabolismo de la glucosa puede inducir modificaciones oxidativas de los lípidos y proteínas, entre ellas la LDL, que puede ser clave en el desarrollo de complicaciones diabéticas macrovasculares, por cuanto las LDL oxidadas se acumulan en las células "basurero" (scavenger) formando células espumosas, facilitando un quimiotactismo para monocitos circulantes, y con acción citotóxica sobre células endoteliales, todos los cuales son mecanismos importantes en la arteriosclerosis.

4.- Activación de la proteinquinasa C. Conduce a una alteración en la producción endotelial de sustancias vasoactivas, con un incremento en la formación de endotelina y prostaglandinas vasoconstrictoras y un descenso en la síntesis de óxido nítrico.

Hiperinsulinemia y/o resistencia insulínica

(Fig 3)

La resistencia insulínica induce la aparición de una constelación de alteraciones relacionadas con el hiperinsulinismo que Reaven agrupó bajo el término de síndrome X que más tarde ha recibido otros nombres (síndrome plurimetabólico o síndrome metabólico-vascular). Como la insulina tiene otras muchas acciones diferentes a la captación de la glucosa, que no se afectan por la resistencia a la insulina, los tejidos sometidos al hiperinsulinismo sufren por ejemplo la inadecuada acción lipogénica y aterogénica de la insulina (favoreciendo la obesidad abdominal, la producción de VLDL, y la arterosclerosis). Estos elevados niveles plasmáticos de la insulina también producen una retención exagerada de sodio y agua renal, estimulación del sistema simpático y/o alteraciones de las bombas de la membrana celular, todo lo cual favorece la hipertensión arterial (HTA)(Fig 3). Todas estas alteraciones representan factores de riesgo vascular. La insulina puede actuar además directamente sobre la pared vascular como un factor de crecimiento de las células musculares lisas y fibroblastos, incrementando además la captación de lípidos por estas células.

Alteraciones de la hemostasia

En los pacientes diabéticos se ha objetivado un aumento de la adhesión y agregación plaquetarias, mayor producción de tromboxanos y factores de crecimiento plaquetarios, aumento del fibrinógeno y otros factores de la coagulación con disminución de la actividad fibrinolítica y una pérdida de la deformabilidad eritrocitaria.

Alteraciones en las lipoproteínas

La prevalencia de hiperlipemia en la DM tipo 2 es 2-3 veces la de la población general. El patrón de dislipemia que encontramos con mayor frecuencia en el diabético consiste en una elevación de las VLDL-Tg y , disminución de las HDL-Col. Aunque los niveles de LDL-Col no sean modificadas por la DM, hay un aumento en la proporción de LDL oxidadas y glicadas que son lipoproteínas altamente aterogénicas (Grundy, 1997).

Nefropatía diabética

Como vimos anteriormente, la nefropatía en la DM tipo 2 no sólo predice el desarrollo de ND clínica sino también la aparición de enfermedad cardiovascular. La microalbuminuria se asocia con un leve aumento de TA (10-15%) comparada con los sanos, y existe una relación de la dislipemia con la UEA, que puede ser independiente o a través de otras alteraciones. La apo(a) aumenta con la UEA, y se ha relacionado la UEA con la hiperinsulinemia y el crecimiento de ventrículo izquierdo.

Otros

Factores genéticos y étnicos, el estilo de vida (sedentarismo), hábitos tóxicos (sobre todo el tabaquismo) y el natural proceso de envejecimiento favorece la aparición de macroangiopatía.

Clinica y Diagnostico

Las características clínicas de la macroangiopatía diabética (con las diferencias reseñadas en la Tabla XV) son similares a las del paciente no diabético. La clínica de arteriosclerosis se hace evidente en estadios finales de su evolución, por lo que todos los esfuerzos han de centrarse en la prevención. Su descripción excede los límites de este capítulo. A las consecuencias mostradas en la tabla XV hemos de añadir la miocardiopatía diabética, entidad nosológica específica de la DM caracterizada por hipertrofia miocelular y fibrosis miocárdica, así como defectos en el transporte del calcio y metabolismo de los ácidos grasos y proteínas contráctiles a nivel del miocardio. Clínicamente se comporta como una miocardiopatía restrictiva; su hallazgo más frecuente es la disfunción diastólica. Su tratamiento radica en el control glucémico y tratamiento de la HTA y cardiopatía isquémica si coexistiesen.

El diagnóstico de la macroangiopatía diabética se basará en la historia clínica dirigida, exploración al menos anual de los pulsos periféricos, evaluación del estado cardiovascular (incluyendo la realización de un ECG) y neurológico central e investigación de la presencia de otros factores de riesgo. Cualquier anomalía conducirá a un estudio más exhaustivo en ese sentido.

Tratamiento

1.-Control glucémico. En DM TIPO 1 el DCCT demostró una reducción del riesgo de aparición de eventos macrovasculares de un 44 por 100 en pacientes con un control glucémico estricto (sin embargo esta reducción no fue estadísticamente significativa). Este trabajo no valoró el efecto de otros factores de riesgo cardiovascular implicados en la patología macroangiopática, y la edad relativamente joven de estos pacientes y el seguimiento relativamente corto del estudio (6,5 años) podría no reflejar la importancia real del control glucémico sobre dicha macroangiopatía. Otra forma de interpretar el menor beneficio del estricto control glucémico para la macroangiopatía comparado con el de la microangiopatía diabéticas podría ser el empeoramiento de los factores de riesgo cardiovascular cuando se aplica una terapia intensiva de insulina (aumento de peso, HTA, empeoramiento del perfil lipídico). Hechas estas consideraciones es obligado decir que el beneficio de un control estricto de la glucemia sobre la evolución de las complicaciones diabéticas crónicas en la DM tipo 1 supera el riesgo de no conseguirlo, incluso para la macroangiopatía.

En cuanto a la DM tipo 2, el University Group Diabetes Program (UGDP) en 1976 comunicó una mayor mortalidad cardiovascular entre los pacientes tratados con tolbutamida en comparación con los tratados con insulina. Aunque este dato ha sido posteriormente puesto en duda por numerosos Autores, otros han sugerido que las sulfonilureas pueden aumentar la morbimortalidad tras un evento isquémico miocárdico (Wolffenbuttel y van Haeften, 1995), lo que se ha atribuido a que impidan la vasodilatación tras la isquemia. Para mayor confusión Abaira y col (1997) ha encontrado un exceso de mortalidad cardiovascular (aunque no estadísticamente significativo) en pacientes con DM tipo 2 sometidos a un tratamiento insulínico intensivo lo cual iría en consonancia con la actividad aterogénica experimental de la insulina y la relación epidemiológica entre hiperinsulinismo y aterogénesis (Després y cols, 1996). Los resultados del UKPDS (1998) muestran una reducción del riesgo de infarto de miocardio (18%) y ACVA (15%) para una reducción del 1% de la HbA1C, y sus resultados no apoyan lo datos que hemos referido sobre efectos cardiovasculares adversos de las sulfonilureas, ni un incremento de infartos de miocardio en un seguimiento a 10 años, por lo que el beneficio de un control intensivo de la glucosa con cualquier agente supera los riesgos teóricos.

Aunque este mismo trabajo tranquiliza en cuanto a una menor frecuencia de hipoglucemias en la DM tipo 2 que en la tipo 1, cuando se intenta conseguir un estricto control metabólico en pacientes con macroangiopatía diabética establecida, un control glucémico estricto puede provocar una exacerbación de los síntomas coincidiendo con episodios hipoglucémicos, por lo que debemos ser cautos en el control de estos pacientes.

2. Tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular. Se recomendarán las adecuadas modificaciones del estilo de vida: Perder peso si existe sobrepeso, limitar el consumo de alcohol a <30 ml/día, aumentar la actividad física aeróbica a 35-45 min/día; reducir el consumo de Na⁺ a 2,4 gr/día, mantener consumo adecuado de K⁺, Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺, dejar de fumar y reducir la ingesta de grasas saturadas y colesterol).

La resistencia insulínica parece tener un papel primordial en el desarrollo de distintos factores de riesgo cardiovascular. Por ello hemos de utilizar en el paciente diabético aquellos fármacos que no alteren o mejoren la sensibilidad a la insulina (IECAs, α -bloqueantes o calcioantagonistas en el tratamiento de la HTA, fibratos en las dislipemias). Ha surgido el concepto de un tratamiento multifactorial intensivo en la diabetes, que incluya un ataque sin cuartel a todos los factores que, como el control diabético, tensional y lipídico (entre otros) intervengan en la aparición y desarrollo de las complicaciones diabéticas crónicas.

- La HTA en la DM: El UKPDS ha subrayado de manera especial los beneficios del control de la TA en un grupo de 1148 pacientes seguidos a 9 años (con un objetivo de TA <150/85). Se consiguió disminuir el riesgo de muerte relacionada con diabetes (32%), ACVA (44%), insuficiencia cardíaca (56%), y en menor medida del infarto de miocardio (21%). Esta reducción de TA consiguió una reducción del riesgo de complicaciones aún mayor que el conseguido con el estricto control de las glucemias. Es de esperar mayor beneficio si el seguimiento es a más largo plazo y los objetivos de TA son más estrictos (por ejemplo el propuesto por el JNC y otros -Tabla VI-). El estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment) demuestra un mayor beneficio en cuanto al riesgo de eventos cardiovasculares mayores y ACVA en pacientes cuando el objetivo de TA diastólica es ≤ 80 mmHg comparado a un objetivo ≤ 90 mmHg.

Conseguir unos objetivos concretos de TA parece más importantes que los fármacos con los que estos objetivos se hayan conseguido, tal como ocurría con el control glucémico.

Los fármacos considerados como preferibles para la HTA en el diabético son los IECAs, ARA-II, alfa-bloqueantes, antagonistas del calcio y diuréticos (VI JNC, 1997), aunque estudios recientes (ABCD, FACET, 1998) indican que algunos de ellos (calcioantagonistas) cuando se usan aisladamente en la DM tipo 2 puedan ofrecer menor protección cardiovascular que otros (IECAs), aunque en asociación estas diferencias se pierden. Como más de la mitad de los pacientes hipertensos diabéticos necesitan asociaciones farmacológicas para conseguir los objetivos tensionales, en la práctica estas diferencias parecen ser poco importantes.

Los fármacos clásicamente indicados en la DM son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs). Si estuvieran contraindicados o no se toleraran bien se consideraría el uso de antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (ARA-II), aunque también muestran protección renal el uso de antagonistas del calcio. Entre los efectos adversos de los IECAs a vigilar se encuentran la hiperkalemia por acidosis tubular renal tipo IV (hipoaldosteronismo hiporreninémico), y un descenso manifiesto del filtrado glomerular por estenosis renal (generalmente arteriosclerótica) a consecuencia del descenso del aporte sanguíneo al disminuir la TA. Los individuos con DM tipo 2 tienen mayor riesgo de acidosis tubular y arteriosclerosis, que hace más problemáticos los IECAs. En cualquier caso hemos de vigilar los niveles de creatinina y K⁺ al inicio del tratamiento. En caso de aumentar alguno de estos parámetros en las primeras semanas del tratamiento se suspenderá el IECA y/o el ARA-II, y se tratará la HTA con otros fármacos, como los antagonistas del calcio o diuréticos. No obstante es de esperar un leve descenso del filtrado glomerular en las primeras dos semanas estabilizándose después. Están contraindicados en embarazadas por ser teratógenos.

Se viene considerando a los beta-bloqueantes fármacos de segunda línea en el tratamiento de la HTA del diabético por empeorar el perfil lipídico y la posibilidad de enmascarar los síntomas de alarma ante una hipoglucemia, si bien el uso del beta-bloqueante atenolol en el UKPDS ha sido tan eficaz como el captopril en cuanto a prevención de complicaciones.

En algunos pacientes existe HTA sistólica aislada (TA sistólica superiores a 140 mm Hg con TA diastólica inferiores a 90 mmHg), para quienes se recomienda el uso de diuréticos (VI JNC, 1997) para mantener unos objetivos de TA sistólica menores de 160 mmHg cuando la TA sistólica es mayor de 180 mm Hg y disminuir la TA en 20 mm Hg cuando la cifra de TA sistólica se sitúe entre 160-179 mmHg (Consenso Español de Nefropatía, 1998).

- La dislipemia en la DM tipo 2: Aunque los trabajos más amplios del tratamiento de la dislipemia en el diabético han sido llevados a cabo con sinvastatina y pravastatina, los estudios hasta la fecha orientan a que el control de la hiperlipemia es más importante que las discrepancias sobre los fármacos necesarios para conseguirla, como también ocurría cuando hablábamos del control glucémico y tensional. La frecuente asociación de hipertrigliceridemia y descenso de HDL-col en la diabetes mellitus puede aconsejar en los casos que así ocurra estatinas que actúen de forma más potente sobre estos factores (atorvastatina) o la asociaciones de estatinas y fibratos con la vigilancia oportuna de efectos adversos. Recientemente la American Diabetes Association (ADA, 1999) recomienda tomar como criterio de decisión para instaurar tratamiento los niveles de LDL-colesterol de tal forma que el objetivo a conseguir en el diabético sea ≤ 100 mg/dl, para lo que se debe recomendar tratamiento farmacológico siempre que dichos niveles sean ≥ 130 m/dl, e incluso cuando sean >100 m/dl si se asocian enfermedad coronaria o enfermedad vascular periférica, y para algunos autores también si se asocian múltiples factores de riesgo coronario (HDL-col ≤ 35 , HTA, tabaquismo, historia familiar de coronariopatía o microalbuminuria o proteinuria).

- La obesidad en la DM aparece en más de las tres cuartas partes de los diabéticos tipo 2. La distribución de la grasa es generalmente centrípeta, con mayor acúmulo en el abdomen (aumento del perímetro de la cintura, mayor de 102 cm en el varón o de 88 cm en la mujer) lo que representa mayor cantidad de grasa visceral y mayor resistencia insulínica (mayor hiperinsulinismo y riesgo cardiovascular). Esta distribución centrípeta es precisamente favorecida por el sedentarismo, la edad, el tabaquismo, y muy especialmente por una tendencia genética. Aunque mucho menos frecuentemente, el diabético tipo 2 no es obeso, pero aun así suele tener algún grado de resistencia insulínica. La pérdida de peso aun moderada mediante un adecuado programa que aúne dieta hipocalórica y ejercicio físico, mejora el hiperinsulinismo, la HTA, la dislipemia y en definitiva el riesgo cardiovascular.

3. Perspectivas futuras. El desarrollo de fármacos que mejoren la sensibilidad insulínica (biguanidas, tiazolidendionas) puede representar un avance significativo en el tratamiento de pacientes con el denominado síndrome X.

Se están realizando asimismo estudios con sustancias antioxidantes (vitaminas A, C y E, probucol) con objeto de determinar su efecto sobre las lipoproteínas aterogénicas en los pacientes diabéticos. Efectivamente en base a esta hipótesis se ha propuesto el uso de la Vitamina E como antioxidante para prevenir las consecuencias cardiovasculares de la macroangiopatía diabética, si bien queda por demostrar su verdadera utilidad clínica, y los riesgos que su utilización indiscriminada pudiera conllevar. Otros antioxidantes como la vitamina C y la glicacida pueden ser también útiles.

Existen ensayos en marcha para saber si sería de utilidad la heparina a baja dosis, que compensaría la pérdida de heparin-sulfato cargado negativamente en el riñón, que se ha implicado en la patogenia de la proteinuria.

En un futuro es posible que la ingeniería genética desarrolle inhibidores de factores de crecimiento dirigidos mediante vectores de forma específica hacia las placas de ateroma, o se desarrollen inhibidores de la protein-quinasa C útiles en la clínica.

PIE DIABETICO

El pie del diabético es órgano diana tanto de complicaciones macro como microvasculares, que lo alteran de una manera peculiar, por lo que merece atención especial.

No se debe explorar a un diabético sin prestar atención especial a sus pies para precisar si existen problemas, que en esquema pueden ser:

1.- Pie neuropático: El pie sufre una alteración predominante de la NPD, manteniendo una circulación arterial suficiente. Por las alteraciones neurológicas el paciente presenta las molestias propias de su NPD sensorio-motora (disestesias, parestesias, dolor, alteraciones de reflejos musculares y debilidad muscular), y/o autonómica (disminución del sudor), con un mal apoyo del pie que no se defiende adecuadamente de las malas posturas, presiones y agresiones externas, quemaduras, etc. Se forman fácilmente callosidades, que son frecuente origen de úlceras indoloras. El paciente con pie neuropático sufre dos complicaciones características:

-La osteoartropatía de Charcot: La denervación simpática arteriolar conduce a una alteración vascular con aumento de la reabsorción ósea local, y predisposición a la fractura ante pequeños traumatismos, concretamente en la región tarso-metatarsiana que es la más susceptible. Inicialmente (primer estadio) se producen cuadros agudos de rubefacción e hinchazón que se suelen confundir con celulitis, gota o sinovitis, máxime porque no ofrecen alteraciones radiológicas en los primeros días (aunque gammagráficamente presenten zonas hipercaptantes evidentes). Si no se descarga al pie de las presiones a las que pueda estar sometido, al cabo de 2 a 3 semanas aparecen pequeñas fracturas (segundo estadio). Sin una atención adecuada pueden conducir a deformidades por fracturas óseas y subluxaciones del tarso y metatarso (tercer estadio). Estas alteraciones finalmente predisponen a nuevas molestias y a la úlcera diabética (cuarto estadio). Entre las medidas más importantes a tomar desde los momentos iniciales, cuando aparece hinchazón y rubefacción en un pie neuropático, es evitar la carga de peso hasta la recuperación total, que puede tardar varias semanas o meses. Se ha propuesto el uso de bifosfonatos para impedir en lo posible la osteoclastia.

-El edema neuropático: El paciente diabético con neuropatía severa queda predispuesto al edema por las alteraciones vasculares secundarias a la NPD autonómica, aunque en estos pacientes pueden existir otras causas de edema como la nefropatía diabética.

El diagnóstico del pie neuropático necesita comprobar alteraciones de la sensibilidad vibratoria, térmica, dolorosa y/o a la presión, y/o alteraciones de los reflejos osteo-tendinosos. Como la circulación arterial está conservada los pulsos periféricos son palpables y la piel está caliente y seca.

2.- Pie isquémico: Alteración predominante de la isquemia, sin las alteraciones propias de NPD. Por la falta de una adecuada circulación arterial la piel es fría (sobre todo cuando se eleva el miembro de la vertical) y no se palpan pulsos periféricos (tibial-pedio). Clínicamente puede aparecer dolor en reposo y claudicación intermitente.

3.- Pie neuroisquémico: Habitualmente el pie isquémico asocia alteraciones de NPD.

4.- Úlceras del pie diabético: Son las complicaciones más frecuentes tanto del pie neuropático como del pie isquémico y neuroisquémico. En el pie neuropático las úlceras son más frecuentes porque la alteración sensitiva y la falta de reflejos osteotendinosos adecuados impide un buen apoyo y defensa de las agresiones sobre el pie, lo cual produce callosidades y pequeñas erosiones y/o quemaduras, que al ser indoloras acaban por producir úlceras, frecuentemente profundas. En el pie isquémico y neuroisquémico la piel tiene peor trofismo y está más predispuesta a la erosión con pequeños traumatismos y a las lesiones por presión continuada.

Las úlceras diabéticas son característicamente tórpidas y propensas a la infección. Son tórpidas por cuanto falta la sensibilidad (pie neuropático) y el riego (pie isquémico) adecuados para una protección y reparación eficaces. Son propensas a la infección por gérmenes presentes en la piel (*Staphylococcus aureus* o *estreptococcus*), que al profundizar en los tejidos (pie neuropático) y/o no tener suficiente irrigación (pie isquémico) pueden complicarse con celulitis por gérmenes gram negativos y anaerobios con rápida extensión, necrosis y extensión a tejidos vecinos (osteomielitis, gangrena).

Los factores predisponentes de las úlceras del pie diabético a considerar son:

1.- Deformidades pre-existentes (pies cavos, hallux rigidus, deformidad de Charcot, dedos en martillo, etc.

2.- Callosidades

3.- Edema

Una vez se ha producido una úlcera es necesario un diagnóstico preciso para lo que es necesario (Tabla XVI):

1.- Determinar su extensión y complicaciones, ayudados por una Rx del pie (signos de osteomielitis, presencia de cuerpos extraños, gas subcutáneo), una Gammagrafía con leucocitos marcados, u otras técnicas.

2.- Determinar los gérmenes implicados y su sensibilidad a los antibióticos mediante cultivos

3.- Determinar las complicaciones de diabetes mellitus presentes, mediante pruebas neurológicas y vasculares, si son necesarias y accesibles (Doppler, arteriografía, etc.)

Procederemos a continuación a un tratamiento adecuado, mediante (Tabla XVI):

- Control estricto de la diabetes mellitus

- Limpieza y desbridamiento de la herida

- Tratamiento antibiótico oral, que habrá de ser intravenoso ante sospecha de celulitis, siempre guiados de antibiograma y cubriendo un amplio espectro.

- Descargar cualquier presión o mal apoyo sobre la zona ulcerada: reposo en cama, férula de descarga, almohadillado, muletas, etc.

- En pacientes con pie neuroisquémico pueden plantearse técnicas agresivas de revascularización (angioplastia, trombolisis, cirugía de by-pass) e incluso el uso de cámaras hiperbáricas asociando o no factores de crecimiento locales (Zhao y cols, 1994).

5.- Alteraciones dermatológicas del pie diabético: Son muchas las alteraciones dermatológicas que aparecen en el pie diabético. Se han comentado el aspecto y temperatura de la piel de un pie neuropático otro neuroisquémico. Otras lesiones características son las bullae diabetorum, ampollas que aparecen espontáneamente en regiones superficiales de la piel de las regiones más distales (generalmente los dedos de los pies), que evolucionan espontáneamente a la curación. Muchas dermatosis e infecciones de la piel son más frecuentes en los diabéticos que en la población general, como las micosis (Fig 4)

COMPLICACIONES DIABETICAS AGUDAS

Las complicaciones agudas de la diabetes son eventos importantes en la vida de los diabéticos, y a la vez evitables. Los diabéticos son susceptibles de padecer dos complicaciones metabólicas hiperglucémicas características (cetoacidosis diabética o CAD y coma hiperosmolar diabético). La CAD suele ser complicación de la DM tipo 1, en tanto la segunda suele serlo de la tipo 2. En gran parte de los casos ambos cuadros se asocian, aunque predominando uno u otro, y a ambos se llega después de un periodo más o menos largo de descompensación diabética (Figura 5). El debería pasar a ser llamado síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH) por cuanto no siempre aparece el coma.

CETOACIDOSIS DIABETICA

Representa el estado de descompensación metabólica aguda más importante del diabético. Ocurre en situaciones de insulinopenia importante, cursando con:

1.- La alteración del metabolismo hidrogenado, manifestada por hiperglucemias desde 300 a más de 1000 mg/dl, asociada a

2.- La alteración del metabolismo acido-base, con acidosis metabólica provocada por cetonemia ($\text{pH} < 7.3$; $\text{CO}_3\text{H}^- < 15$ mEq/l; c. cetónicos > 5 mM/l; $\text{pCO}_2 < 40$ mmHg). El valor del anión GAP (aniones presentes en plasma diferentes al Cl^- y CO_3H^-) en este cuadro está aumentado (entre 25-35).

A pesar del progreso en cuanto al tratamiento y la prevención de las complicaciones de la diabetes, la incidencia y la morbimortalidad de la CAD no ha disminuido en la medida que se podría esperar. En Europa, la incidencia fue de 8,6 casos por cada 3.250 diabéticos insulinodependientes (Eurodiab, 1994).

El índice de mortalidad de la CAD oscila entre un 2 y un 5 por 100 en los países desarrollados, y entre 6 y 24 por 100 en los países en vías de desarrollo (Lebovitz, 1995).

Etiopatogenia

Los factores precipitantes de la CAD más frecuentes son las infecciones (30 por 100), interrupción del tratamiento insulínico (20 por 100), diagnóstico reciente (25 por 100), y otras (alcohol, IAM, endocrinopatías) (10 por 100) quedando algunos casos sin un factor aparente (15 por 100).

Para explicar la patogenia hay que tener en cuenta los dos eventos bioquímicos que concurren en la CAD: la hiperglucemia condicionada por un severo déficit de insulina y la acidosis metabólica con cetogénesis (Figuras 5 y 6).

1.- La hiperglucemia

La utilización periférica de glucosa está disminuida por el déficit de insulina, por la propia hiperglucemia y por las hormonas contrarreguladoras, por lo que la hiperglucemia queda autopotenciada.

El aumento de hormonas contrarreguladoras (adrenalina) inhibe la formación de Fructosa-2,6-difosfato, paso clave para la regulación hepática de la glucólisis, por lo que desvían la glucólisis hepática hacia la neoglucogénesis. La consecuencia es una hiperglucemia. Cuando los niveles de glucemia alcanzan el dintel renal para la glucosa (aproximadamente 180 mg/dl) aparece la diuresis osmótica, y la consecuente reducción de volumen, además de una pérdida importante de electrolitos (sodio, potasio, cloro, fosfato y magnesio). En contra de lo que pudiera parecer muchos enfermos no tienen glucemias muy altas, debido a que la función renal, aún suficiente, suele permitir un "escape de la glucemia" a través de la diuresis osmótica.

2.- La acidosis metabólica y cetogénesis

Para que ocurra la cetosis se producirán cambios en el tejido graso y en el hígado. El déficit de insulina activa la lipasa del tejido graso, dando lugar a un aumento de la hidrólisis de los triglicéridos así como de liberación al plasma de grandes cantidades de ácidos grasos libres (AGL). En condiciones normales, los AGL que llegan al hígado se reesterifican y se almacenan en forma de triglicéridos o se convierten en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que regresan a la circulación gracias a la presencia de insulina. En la CAD se activa en cambio la maquinaria oxidativa hepática de ácidos grasos, por el déficit de insulina.

Clínica

La clínica es llamativa. Hemos de pensar en él en niños y adultos jóvenes con síntomas cardinales de DM (por hiperglucemia) asociados en ocasiones a dolor abdominal, anorexia, vómitos y pérdida de peso (por deshidratación, cetosis y acidosis metabólica) aparecidos recientemente. Y también en pacientes diabéticos ya conocidos en quienes aparece esta sintomatología, sobre todo en periodos de mal control o descuido en el mismo.

A la debilidad e hiporreflexia, también frecuente en estos enfermos, contribuye de forma importante la depleción de K^+ . Puede ésta llevar a dilatación gástrica, ileo paralítico y arritmias cardíacas.

El dolor abdominal (reversible cuando mejora el cuadro cetoacidótico), puede confundirse con otros cuadros abdominales, algunos de los cuales pudieran coincidir o estar desencadenando la CAD. Indicar una cirugía por dudas con un abdomen quirúrgico puede traer trágicas consecuencias.

La CAD es típica de la DM tipo 1 en ciertas circunstancias:

- Al inicio de la misma.
- En el diabético conocido cuando se suspende o disminuye bruscamente el aporte insulínico
- Por la presencia de factores desencadenantes. Entre estos últimos destacan las infecciones de cualquier índole, el infarto agudo de miocardio, la pancreatitis, los accidentes cerebrovasculares agudos (ACVA), cirugía, quemaduras, traumatismos,...

El grado de alteración de la conciencia puede recorrer todo el espectro de posibilidades, desde verdaderos comas (10%) hasta no existir alteración alguna de la conciencia (20%). El grado del coma depende directamente de la osmolaridad plasmática, fiel reflejo del nivel de deshidratación intracelular cerebral. Por eso se da en pacientes con un cuadro mixto de CAD y SHH. Esta última se relaciona con mal pronóstico. A este respecto hay que tener cuidado con:

a) Excluir otras causas neurológicas sobreañadidas e independientes de la CAD que pudieran estar actuando como desencadenantes de la alteración de conciencia. La atención adecuada de un cuadro neurológico agudo puede retrasarse por atribuir falsamente el estado neurológico a la CAD.

b) En niños y pacientes jóvenes que empeoran el estado de conciencia a lo largo del tratamiento inicial, es preciso descartar el edema cerebral, complicación propia de la CAD, pero excepcional.

La deshidratación es frecuente. Está causada por la diuresis osmótica, y puede agravar la hiperglucemia. Es muy importante tratar la deshidratación desde el comienzo.

Es típica la hiperventilación, con un patrón acidótico de Kussmaul, presente cuando el pH se encuentra entre 7.0 y 7.2. Cursa sin hipoxia (de aparecer ésta hay que pensar en la coexistencia de neumonía o edema pulmonar). Hemos de tener en cuenta además que un $\text{pH} < 7.0$ produce depresión ventilatoria, y por ello disimula la respiración acidótica en los casos especialmente graves. En estos casos una disminución del ritmo respiratorio no indica una mejoría sino lo contrario.

Los cuerpos cetónicos, que son causa de la acidosis y del típico fetor cetónico. No debemos confundir esta situación con la leve cetonemia (sin acidosis metabólica y sin hiperglucemia) que presentan algunos diabéticos en situación de ayuno.

Otros datos analíticos de la CAD que pueden despistar al clínico son la leucocitosis (presente con o sin infección), la uremia por deshidratación, y las alteraciones en uno u otro sentido del K^+ y del Na^+ (que siempre están deplecionados, aunque sus niveles sanguíneos no lo indiquen).

La alteración de conciencia, la acidosis metabólica severa o la deshidratación grave son indicación de ingreso en U. C. I.

Las raras complicaciones inherentes a la CAD pueden ser cardiovasculares (shock, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, edema periférico, arritmia cardiaca, trombosis vascular), respiratorias (síndrome de distress respiratorio), o nerviosas (edema cerebral).

Diagnóstico

Toda sospecha clínica de una CAD se debe confirmar a la cabecera del enfermo mediante determinación de glucemia capilar con un reflectómetro así como glucosuria y cetonuria con tira reactiva. Esto permitirá iniciar el tratamiento de inmediato mientras se esperan los resultados de laboratorio. La técnica de las determinaciones urinarias de cuerpos cetónicos en orina fresca pueden ser enseñadas al enfermo para que las realice en caso de encontrar hiperglucemia significativa. Deberá acudir a su médico u hospital si hay hiperglucemia superior a 350 mg/dl persistente durante más de 24 horas o si se desarrolla cetonuria significativa (++) junto a una hiperglucemia.

Las determinaciones imprescindibles de laboratorio que se necesitan inicialmente son: glucemia, creatinina, electrolitos (Na, K, Cl), gasometría arterial y cuerpos cetónicos (Figura 7). Otras determinaciones necesarias para una más completa evaluación son: hemograma, electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax, hemocultivos y urocultivo.

Una vez ingresado el paciente se monitorizará la glucemia, creatinina, electrolitos y gasometría arterial, y otros parámetros de laboratorio repetidamente hasta su normalización.

No olvidaremos hacer un diagnóstico diferencial con las acidosis metabólicas con anión GAP elevado (acidosis láctica, cetoacidosis alcohólica, inanición, insuficiencia renal, rabdomiólisis e intoxicación por salicilatos, etilenglicol, metanol y otras). La historia clínica, así como las determinaciones básicas de laboratorio, orientan en todos los casos al diagnóstico, salvo en la cetoacidosis alcohólica. Este último síndrome se observa en alcohólicos crónicos, generalmente tras una ingesta etílica excesiva en ayuno. Cursa con dolor abdominal y vómitos. Es frecuente que coexistan pancreatitis (75 por 100) e hiperglucemia leve (150 mg/dl), siendo rara vez superior a 300 mg/dl.

Tratamiento

La actitud inicial extrahospitalaria se esquematiza en la figura 8. Como en cualquier otra situación aguda cuando se envíe al paciente al hospital hay que facilitar información precisa de los datos que conocemos, así como las actuaciones practicadas, por ejemplo si se le ha puesto insulina y a qué hora, cuánto líquido se ha administrado, signos vitales y grado de conciencia en el momento de ser atendido y a lo largo de su evolución, diuresis y resultados de laboratorio disponibles.

El tratamiento de la CAD se compone de tres elementos: líquidos, insulina, potasio y, en algún caso, bicarbonato. Asimismo, también se aconseja que cada Centro tenga su propio protocolo que pueda adaptarse a cada situación y paciente.

En la figura 9 se muestran las actitudes iniciales, a la llegada al centro Hospitalario. Si los datos son compatibles con CAD, se debe comenzar el tratamiento con reposición de líquidos e insulina. La colocación de sonda vesical está indicada si el paciente está en coma, si presenta oligoanuria tras dos horas de tratamiento o si tiene incontinencia. Se recomienda la colocación de sonda nasogástrica si hay coma, vómitos persistentes o dilatación aguda gástrica. Por último, hay que valorar la canalización de una vía venosa central para medir presión venosa en pacientes de edad avanzada o con cardio o nefropatía importante.

1.- Fluidoterapia: Se calcula que el déficit total de agua es del 8-10 por 100 del peso corporal. En las primeras doce horas se deben reponer de 4 a 6 litros. No obstante, el ritmo de infusión dependerá de la evolución de cada caso (diuresis, estado de hidratación, PVC). Se debe utilizar suero salino 0,9 por 100 (suero salino isotónico o fisiológico). Si hay shock o la presión arterial sistólica permanece inferior a 90 mm Hg se debe infundir 1 o 2 litros de expansores de plasma. Cuando la glucemia llegue a ser inferior a 300 mg/dl se comienza a usar suero glucosado al 5 por 100 como fuente de agua libre y como medida profiláctica para evitar el edema cerebral tardío.

2.- Insulinoterapia: Es la medida más importante. Hoy en día se prefiere la utilización de dosis bajas de insulina regular vía intravenosa (6 a 10 unidades/hora). En los casos con mayor resistencia insulínica de lo habitual se precisarán dosis superiores. Inicialmente se debe administrar una dosis de carga de 10-15 unidades i.v. en bolo, y después una perfusión de insulina administrada preferentemente mediante bomba a una velocidad de 6 unidades/hora. Cuando la glucemia llegue a 300 mg/dl se debe disminuir la perfusión y añadir suero glucosado. Si no hubiera disponibilidad de perfusión i.v. continua de insulina, la CAD se puede tratar mediante administración con bolos i.v. o por vía intramuscular (i.m.). En este último caso es imprescindible una buena perfusión tisular para que el tratamiento tenga éxito.

3.- Potasio: Inicialmente puede haber normo-híper o hipopotasemia dependiendo del tiempo en evolución de la CAD, presencia de vómitos, grado de acidosis y de perfusión renal. Con el tratamiento, la kaliemia siempre disminuye, ya que hay un desplazamiento del K⁺ al compartimento intracelular por efecto de la insulina y de la disminución de la acidosis. El inicio de la reposición es controvertido. En nuestro centro aconsejamos ser prudentes y comenzar cuando se restablezca la diuresis (superior a 45 ml/h) y la kaliemia sea inferior a 6 mEq/l. La cantidad administrada inicialmente es de 20-30 mEq/h, para modificarse ulteriormente según sean las cifras plasmáticas, diuresis y monitorización electrocardiográfica. En el caso de cifras bajas de potasio inicial habrá que ser más agresivo para evitar arritmias cardíacas que pueden ser mortales.

4.- Bicarbonato: Sólo se aconseja la utilización de bicarbonato si existen situaciones graves: acidosis con pH inferior a 7,0 o algo superiores si existe coma, hipotensión refractaria a fluidoterapia, hiperpotasemia severa con cambios electrocardiográficos o fallo ventricular izquierdo. En todos estos casos el paciente debe ser atendido en una UCI.

5.- Tratamientos complementarios

Hay déficit de otros electrólitos como magnesio, fósforo y calcio que suele ser subclínico, y no siempre se plantea su sustitución, aunque en el periodo de transición a la estabilidad metabólica puede suplirse vía oral.

Son de aplicar todas las medidas de situaciones agudas, tanto diagnósticas como terapéuticas sintomáticas.

Evolución

Para vigilar la respuesta evolutiva al tratamiento hay que tener en cuenta dos conceptos esenciales:

1) La hiperglucemia mejora más rápidamente que la cetosis, por lo que no debe suspenderse la administración de insulina cuando la glucemia llegue a límites casi normales, sino administrar glucosa más insulina hasta que se elimine la cetosis.

2) La concentración plasmática de cuerpos cetónicos no tiene mucho valor para el seguimiento. Por ello, únicamente se aconseja vigilar el pH y el anión GAP como parámetros fieles de la evolución.

Desde un punto de vista práctico se recomienda monitorizar la evolución con los siguientes controles analíticos:

- Glucemia capilar mediante reflectómetro cada hora hasta estabilización del paciente y cifras inferiores a 250 mg/dl.
- Glucemia, electrólitos (Na⁺, K⁺, Cl⁻) y gasometría venosa cada dos horas las primeras seis horas. Posteriormente cada seis horas junto con urea, creatinina y hemograma.

Transición a tratamiento habitual

Una vez resuelta la acidosis (pH>7,3 y bicarbonato>20), si el estado clínico mejora y no hay complicaciones graves, se plantea la tolerancia oral. Inicialmente se intentará con líquidos y, posteriormente, una dieta adecuada para diabéticos con alimentos ricos en potasio, o incluso con suplementos farmacológicos durante 5-7 días si ha habido gran depleción de este ion. La insulina podrá administrarse entonces vía subcutánea: Se debe poner la primera dosis 30 minutos antes de suspender la perfusión iv de insulina dada la corta vida media de ésta. Utilizaremos insulina regular cada seis horas (que será antes de cada comida y a media noche si el enfermo está tolerando oralmente) y, más tarde, una pauta semejante a la que tenía previamente el paciente, con los ajustes que precise, ya que va a precisar inicialmente más dosis debido a la resistencia insulínica inherente a la CAD.

SÍNDROME HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR (SHH)

Es un síndrome caracterizado por hiperglucemia severa que causa deshidratación y disminución del estado de conciencia sin (o con mínima) cetoacidosis.

En el SHH el déficit de insulina es relativo en contraposición a la CAD en que es absoluto, la hiperglucemia es mayor, y no hay cetosis. El paciente tiene más edad y padece DM tipo 2. La mortalidad es muy alta cuando existe verdadero coma (50-60 por 100).

Clinica

Aparece casi exclusivamente en la DM tipo 2. Se trata generalmente de pacientes seniles, la inmensa mayoría con insuficiencia renal de base (por nefrosclerosis senil, con o sin nefropatía diabética).

Han podido sufrir una circunstancia desencadenante y/o han estado privados durante cierto tiempo de suficiente hidratación. Entre las circunstancias agudas desencadenantes se encuentran algunas enfermedades (infecciosas, isquémicas, pancreáticas), el uso ciertos fármacos (corticoides o diuréticos deplecionadores de K⁺), una situación de stress (trauma, cirugía), el uso poco vigilado de nutrición parenteral o una enfermedad endocrina. Llamemos la atención a este respecto sobre la no desdeñable posibilidad del infarto de miocardio indoloro máxime si padecen además neuropatía autonómica.

Los requerimientos insulínicos aumentan progresivamente, y la hiperglucemia y la glucosuria se hacen evidentes. La deshidratación que esta última conlleva empeora la función renal, que progresivamente deja de ser la "válvula de escape" de glucosa y ésta se acumula en sangre.

No obstante persiste suficiente secreción de insulina como para evitar la lipólisis, de forma que no hay exceso de ácidos grasos y por ende no hay cetonemia (Figura 10).

El enfermo va perdiendo su capacidad de pedir agua (al empeorar su estado de conciencia) y/o no siempre tiene a su alrededor quien se la pueda administrar con celo. La SHH es fundamentalmente un problema de líquidos (deshidratación) en tanto la CAD lo era de insulina (deficit severo)

Al final la deshidratación hiperosmolar (Osm>340 mOsm/l) y la hiperglucemia (500-2000 mg/dl) son espectaculares, y más de la mitad de los pacientes llegan a la Urgencia Hospitalaria con alteraciones de conciencia (el 30% en coma). Son frecuentes otros cuadros neurológicos (convulsiones, signos focales,...) diversos inicialmente. Posteriormente un SHH en tratamiento puede ir seguido, como complicación, de un ACVA trombótico, sobre todo en la primera semana de evolución, aun cuando el paciente presentara una mejoría neurológica inicial.

Hay que ser precavidos cuando se informa de un pronóstico favorable en este tipo de enfermos. El SHH refleja una grave situación metabólica, sumada al proceso desencadenante, que lleva a la muerte en el 50% de los casos o más, asociados con cuadros neurológicos, tromboflebitis y trombo-embolismo pulmonar, pancreatitis o fallo renal.

Diagnóstico

El diagnóstico de SHH se debe sospechar por la clínica, la exploración física y la determinación de glucemia. Se deben realizar las mismas determinaciones y pruebas complementarias que se citaron para la CAD.

La glucemia es mayor de 600 mg/dl (generalmente alrededor de 1.000), la osmolaridad plasmática superior a 340 mOsm/l, hay datos de insuficiencia renal prerrenal, el sodio está elevado, el potasio puede estar normal o disminuido y hay ausencia o mínima acidosis/cetosis.

Para el cálculo estimado de la osmolaridad y del sodio pueden utilizarse las fórmulas:

$$\text{Osmolaridad plasmática} = 2 (\text{Na}^+ + \text{K}) + (\text{glucemia}/18) + (\text{BUN}/2,8)$$

En donde hay que hacer una ligera corrección para la Na^+ :

$$\text{Na}^+ \text{ corregido} = \text{Na}^+ \text{ medido} + [(1,6 \times \text{glucemia} - 100)/100]$$

Tratamiento

Las actitudes de manejo inicial extrahospitalario se exponen la figura 11. Es similar al de la CAD, con la que en ocasiones coexiste, por lo que haremos únicamente ciertas salvedades.

1.- La monitorización y medidas generales son similares.

2.- Fluidoterapia: Es la medida más importante. Con sólo hidratar bien se podrían conseguir mejorías espectaculares de la osmolaridad y de la situación neurológica. El déficit de líquido calculado es mayor que en la CAD (10-11 litros o 150-200 ml/kg). Puede calcularse el déficit mediante la fórmula:

$$\text{Déficit agua} = 0,6 \times \text{peso en kg} [(\text{Na}^+ \text{ actual}/\text{Na}^+ \text{ deseado}) - 1]$$

Aunque el objetivo inicial sea reponer la mitad de las pérdidas en 8-12 horas y el resto en 24-48 horas, habrá que tener en cuenta la presencia de cardiopatía o nefropatía que condicionen la infusión de fluidos. La monitorización de la PVC puede ser imprescindible en muchos casos. En cualquier caso hay que tener en cuenta que la reposición líquida conduce a una mejoría de la hiperosmolaridad, y ésta frecuentemente a una mejoría del estado neurológico al disminuir la deshidratación intracelular neuronal, lo que en última instancia mejora el pronóstico vital. Por tanto tampoco se debe reponer el líquido tan lentamente que perpetuemos una situación comatosa innecesariamente.

Los pacientes llegan en un estado de profunda deshidratación próxima al colapso circulatorio, por lo que se debe infundir inicialmente suero salino isotónico (0,9 por 100), a ritmo de 1.000 ml en 60 minutos si son bien tolerados, y se deja a continuación una infusión de 500 ml/hora hasta normalizar la presión arterial y la diuresis (suelen necesitarse 2-3 litros). Se cuestiona si usar (o cuándo usar) el suero salino hipotónico. Si la hiperosmolaridad se corrige rápidamente puede aparecer un síndrome por desequilibrio en el SNC con edema intracelular, por lo que no es raro que el estado de conciencia no se restablezca totalmente hasta pasados unos días después de tratar un SHH. Cuando la glucemia sea inferior a 250 mg/dl, se aconseja añadir suero glucosado.

3.- Insulinoterapia: Se suelen necesitar dosis menores que en la CAD. También se administrará a un ritmo aproximado de 5 unidades/hora inicialmente y, si la glucemia desciende más de 150 mg/dl/hora, se disminuirá la dosis la mitad. Es probable que los pacientes más obesos requieran dosis más altas. Inicialmente no se plantea el uso de insulina subcutánea ni intramuscular por la precaria perfusión tisular en una situación de deshidratación tan importante

4.- Otros: Las pérdidas de potasio son menores que en la CAD, aunque igualmente se deben reponer precozmente ya que, al no existir acidosis, el ion K se desplaza al espacio intracelular muy rápidamente desde el inicio del tratamiento. La insuficiencia renal, prácticamente constante, no hace fácil la tarea de reposición.

El bicarbonato no suele ser necesario a no ser que exista acidosis, que puede ser láctica.

La anticoagulación para prevenir la trombosis es necesaria los primeros días, ya que confluyen varios factores de riesgo (edad avanzada, hiperglucemia, hiperosmolaridad, hipoperfusión y coma). Se suelen usar derivados heparínicos de bajo peso molecular

Los cuidados evolutivos son similares a los recomendados en la CAD. Es probable que el estado de conciencia esté alterado durante más tiempo, por lo que el inicio de tolerancia a dieta oral será más tardío. Las necesidades de insulina serán menores y no es raro encontrar pacientes que ingresaron con un SHH severo que se van de alta al cabo de unos días sin insulina, con tan sólo antidiabéticos orales o incluso sin ellos.

Prevención

La piedra angular de la prevención es la educación (Lober, 1995). Ésta debe dirigirse al paciente si es posible, a un familiar responsable y al personal que atiende las instituciones de asilo, ya que es allí donde se da una mayor incidencia de SHH. Deberá instruirse sobre los signos y síntomas de alerta de hiperglucemia y deshidratación, los cambios en el estado psíquico y las manifestaciones de diuresis osmótica (incontinencia, poliuria, nicturia), sobre todo en circunstancias desencadenantes patológicas agudas. Se deberá asegurar un ingreso de líquidos y electrolitos adecuado, sobre todo en los pacientes que no puedan expresar la sed que sienten, y se enseñarán las normas básicas de tratamiento del inicio de una descompensación diabética. Con ello puede evitarse la aparición de muchos casos de SHH, con las complicaciones, mortalidad y gastos que conlleva.

ACIDOSIS LACTICA (AL)

Ocurre por el acúmulo muy importante de ácido láctico, consecutivo a diversos tipos de problemas: La AL tipo A incluye condiciones secundarias a hipoxia tisular (shock, hipotensión, hemorragia aguda). La AL tipo B₁ se asocia con patologías concretas (enfermedad hepática) y la AL tipo B₂ incluye la inducida por fármacos o venenos (fenformina, etanol, etilenglicol). Por último la AL tipo B₃ incluye anomalías metabólicas hereditarias.

Por lo tanto la AL tipo A puede aparecer en diabéticos cuando se asocian las condiciones referidas. El tratamiento con biguanidas ha llevado en ciertos casos a AL tipo B2, si bien menos de lo que habitualmente se cree.

La clínica puede parecerse a la de la CAD (Hiperventilación, mal estado general, astenia, anorexia,...), con la que puede coexistir. Cursa con $\text{pH} < 7.4$; $\text{CO}_3\text{H}^- < 24$ mEq/l; $\text{pCO}_2 < 40$ mmHg; anión GAP > 14 ; ac. láctico > 5 mMol/l. La AL pura no tiene por qué presentar cetonemia.

HIPOGLUCEMIA

Es la situación aguda más frecuente en un diabético en tratamiento farmacológico. Consiste en el descenso de la glucosa plasmática a concentraciones que causan manifestaciones clínicas, las cuales desaparecen al restablecerse la normoglicemia.

La hipoglucemia es un término bioquímico que algunos definen como cifras de glucemia inferiores a 50 mg/dl (2,8 mmol/l). No obstante se sabe que pueden aparecer síntomas de hipoglucemia en pacientes con DM tipo 1 con cifras normales de glucosa, particularmente si ésta ha descendido rápidamente. Y viceversa, también existen hipoglucemias clínicamente inadvertidas (aunque bioquímicamente comprobadas). Por ello también cabe una definición desde el punto de vista funcional: aquella concentración de glucosa plasmática en la que se puede detectar una disfunción neurológica con o sin síntomas de activación autonómica

La hipoglucemia cursa habitualmente con sintomatología inicial "de alarma" muy molesta, lo que avisa de dicha situación y es entonces cuando no se deben retrasar los medios necesarios para solucionarla. Si no es así acaban por aparecer síntomas neurológicos "neuroglucopénicos" que más que molestos son peligrosos.

En los pacientes con DM tipo 1 en tratamiento convencional se suelen producir unos 30 a 35 episodios de intensidad moderada al año (Cryer et al., 1989), mientras que en los pacientes con terapia intensiva se produce el triple (DCCT, 1993).

En la DM tipo 2 la prevalencia está menos estudiada desconociéndose la frecuencia de episodios de intensidad moderada, pero podría ser menor que en la DM tipo 1 (UKPDS, 1998).

Aun así en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 padecen hipoglucemias más frecuentemente de lo que usualmente se reconoce y pueden ser severas, particularmente en aquellos de edad avanzada tratados con antidiabéticos orales de larga duración, como la glibenclamida. Además las hipoglucemias en pacientes de mayor edad es una situación aguda que acontece en un paciente con mayor riesgo (peligros de caídas, desencadenamiento de cuadros coronarios isquémicos, etc).

Aunque rara vez sean mortales (un 3 a un 5 por 100 de todas las muertes anuales en los pacientes con DM tipo 1), las hipoglucemias repetidas pueden causar daño cerebral permanente.

Hay que señalar que los episodios de hipoglucemia diurnos son más fáciles de reconocer que los nocturnos. Muchas veces, éstos pasan desapercibidos, bien porque pasen inadvertidos o porque únicamente causen sudoración nocturna, pesadillas o cefalea matutina.

Etiopatogenia

En cuanto a los pacientes con DM tipo 1, las causas de hipoglucemia fundamentalmente se deben a exceso de insulina, omisión de una comida tras la inyección de insulina o al aumento de las necesidades periféricas de glucosa (Tabla XVII).

Los pacientes con DM tipo 2 susceptibles de sufrir hipoglucemias son los tratados con sulfonilureas o insulina. Los episodios severos aparecen con más facilidad cuando se utilizan fármacos de larga duración tipo glibenclamida que con fármacos de vida media algo más corta (glicipizida, glicazida). También son factores etiológicos en estos pacientes los errores en la ingesta, el exceso de ejercicio y la ingesta de alcohol. El alcohol puede deplecionar el hígado de NAD impidiendo la gluconeogénesis, con lo que se favorece la hipoglucemia. Otro factor importante es la utilización de ciertos fármacos: Algunos aumentan la liberación de insulina (salicilatos, antagonistas alfa, mebendazol, alcohol y pentamidina). Otros favorecen la acción periférica de la insulina (salicilatos, fenfluramida e IECA). Hay fármacos que potencian la acción de las sulfonilureas disminuyendo su unión con las proteínas plasmáticas (fenilbutazona, salicilatos, sulfamidas, clofibrato, anticoagulantes), disminuyendo su metabolismo hepático (pirazolonas, fenilbutazona, anticoagulantes) o disminuyendo su excreción renal (probenecid, sulfonamidas y salicilatos). Los pacientes de edad avanzada, con enfermedad intercurrente, que tengan disminución de la función renal o hepática, y los que presentan desnutrición, son los más susceptibles de padecer un episodio de hipoglucemia severa.

El sistema nervioso central (SNC) precisa un alto aporte de glucosa. La oxidación de la glucosa provee normalmente un 90 por 100 de la energía que necesita el cerebro. Como éste no puede sintetizar glucosa y sus reservas sólo son suficientes para unos minutos, es evidente que su función va a depender de un aporte continuo de glucosa desde la circulación general. Algunas partes del cerebro pueden adaptarse para utilizar los cuerpos cetónicos como fuente de energía en caso de ayuno prolongado, pero la privación aguda de glucosa no permite la adaptación y desencadena una serie de reacciones para proteger el SNC. Existen glucosensores en el núcleo ventromedial del hipotálamo que son los mediadores de la respuesta simpaticoadrenal que aparece al detectar una caída peligrosa de la glucemia.

La aparición de hipoglucemia desencadena:

1.- Una respuesta hormonal (disminución de la secreción de insulina y puesta en marcha de los mecanismos de contrarregulación). De todas las hormonas implicadas, la principal es el glucagón. Por otro lado, están las catecolaminas producidas en la médula suprarrenal y en el sistema nervioso simpático, que actúan únicamente como apoyo. El resto de hormonas contrarreguladoras, como son el cortisol y la hormona del crecimiento, actúan en caso de hipoglucemia o ayuno mantenidos, ya que sus acción sobre el metabolismo hidrocarbonado no es tan rápida.

2.- un cuadro de respuesta cognitiva (síntomas de alarma).

El objetivo de esta respuesta es estimular la producción hepática de glucosa, proveer de sustratos a la neuroglucogénesis, reducir el uso periférico de glucosa y aportar glucosa al organismo mediante la ingesta oral. En resumidas cuentas, recuperar la hipoglucemia.

Es característico de la DM tipo 1 la respuesta alterada de la secreción de glucagón, que no es tan constante en la DM tipo 2. Algunos pacientes diabéticos tipo 1 tienen alterados además otros mecanismos de contrarregulación, en concreto el umbral para la percepción de los síntomas de alarma a pesar de glucemias inferiores a 55 mg/dl y un fallo en la secreción de adrenalina, de forma independiente de la existencia de una neuropatía autonómica. Estos fallos de respuesta ocurren en varias circunstancias (Tabla XVIII).

Clínica

Como factores precipitantes de la hipoglucemia hemos de investigar:

- Disminución de la ingesta, aumento del ejercicio físico, y/o aumento de la dosis de la medicación (insulina o antidiabéticos orales).
- Falta de ajuste en las dosis de medicación en situaciones con gran consumo de glucosa (fiebre, sepsis, neoplasias, endocrinopatías,...).
- Consumo de otras sustancias hipoglucemiantes o potenciadoras del efecto de la medicación antidiabética: alcohol, salicilatos,...
- Coexistencia de insuficiencia renal y/o hepática, que puede condicionar disminución en las necesidades de medicación antidiabética.

Los signos y síntomas de hipoglucemia se deben a mecanismos adrenérgicos (síntomas de alarma) y neuroglucopénicos (Tabla XIX).

Aunque la clínica de las hipoglucemias no permite diferenciar su origen, los antidiabéticos orales producen cuadros más intensos y más prolongados que los insulínicos.

Los síntomas iniciales de alarma suelen estar en relación con la liberación de catecolaminas (síntomas simpático-adrenales): sensación de vacío en el estómago, sudoración fría con hipotermia, nerviosismo, temblor fino, palpitations, aumento de TA sistólica y descenso de la diastólica,....

Si la situación no es corregida rápidamente se suman síntomas neuroglucopénicos, con descenso en la utilización de oxígeno: Cefalea, dificultad para la concentración, amnesia retrógrada, y seguidamente conducta anormal, a veces abigarrada, letargo, laxitud, confusión, estupor, coma,... Pueden aparecer convulsiones e incluso trastornos neurológicos focales (hemiplejía, parestias, afasia, diplopia, parálisis de un par craneal,...). Las regiones isquémicas del cerebro, si existen, son las más sensibles a la hipoglucemia y suelen focalizar estos últimos trastornos.

Las consecuencias de la hipoglucemia se pueden dividir en agudas (accidentes, cardiopatía isquémica, hemiparesia, cambios conductuales e intelectuales) y crónicas (desde el deterioro cognitivo leve hasta el estado vegetativo permanente).

Tratamiento

Figura 12

Episodios leves

Son aquellos que el propio paciente puede solucionar sin ayuda mediante la ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono. Basta con 10-20 g de glucosa para revertirlos, aunque si al cabo de cinco a diez minutos no se ha solucionado radicalmente la clínica, habrá de repetirse. Posteriormente es aconsejable ingerir hidratos de carbono complejos. Aunque disponer de un reflectómetro ayuda para confirmar que los síntomas se deben a hipoglucemia, rara vez se dispone de él en el momento que ocurre. Es necesario advertir al paciente de algunas medidas importantes que se pueden olvidar aunque parezcan obvias: Siempre que tenga una hipoglucemia habrá de sentarse en el suelo (para no caerse), deberá dejar de conducir (para no estrellarse), y comunicará rápidamente de su situación a quien le rodee. Siempre llevará consigo un azucarillo (mejor que un caramelo con el que podría ahogarse en caso de aparecer síntomas neuroglucopénicos), e irá adecuadamente identificado como diabético (hay documentos de diabético en cuyo reverso figuran las instrucciones para solucionar una hipoglucemia).

Episodios graves

Si el paciente está inconsciente hay dos métodos para revertir la hipoglucemia: suero glucosado hipertónico (glucosmón®) o glucagón (glucagon gen hypokit®).

Se utilizará la vía intravenosa para aportar glucosa, si está disponible. Se pueden utilizar las soluciones glucosadas hipertónicas (glucosmón®); por ejemplo, 20 a 30 ml al 33 o 50 por 100 en bolo repitiéndose a los dos minutos si es necesario. Es preciso asegurar bien la vía porque si no es así puede ocurrir una tromboflebitis debido a su efecto esclerosante, y en el caso de administrarlo por una vía anómala (subcutánea) producir una gran inflamación.

Se puede también utilizar glucagón vía parenteral (intramuscular, subcutáneo o intravenoso). Éste se presenta en un kit (glucagón gen hypokit®) que una vez reconstituido debe utilizarse en el momento. Como puede ser utilizado por cualquier vía, su utilidad principal se encuentra en el ambiente extrahospitalario, ya que pueden (y deben) ser informados los familiares del paciente y quienes convivan con él de cómo usarlo si el paciente no admite hidratos de carbono vía oral. El efecto secundario más importante son las náuseas y los vómitos. El glucagón no se usa en hepatópatas o si ha habido ingesta etílica por la posible depleción de glucógeno que puede existir. Solucionado el cuadro agudo se debe asegurar un aporte constante de glucosa si se considera que puede reaparecer la hipoglucemia, como en el caso de sobredosis de insulina o sulfonilureas. Para ello se pueden utilizar sueros glucosados al 5, 10 ó 20 por 100 a un ritmo de 100 ml/hora, controlando glucemia cada 2-4 horas para evaluar la velocidad de infusión.

Una vez que se recupere el paciente se deben aportar hidratos de carbono vía oral para restablecer los depósitos de glucógeno hepático y mantener la euglucemia.

Sea con glucosa como con glucosmón, antes de 10 minutos el paciente debe recuperarse (habitualmente en 2-5 minutos). Si a pesar de normalizar la glucemia, el coma persiste más de 30 minutos hay que descartar la posibilidad de un estado poscrítico, daño neurológico por edema cerebral u otras lesiones del SNC, como traumatismo craneoencefálico, hemorragia, subaracnoidea, sobredosis de drogas, etc. Ante el coma refractario enviar al enfermo a un Centro Especializado. Es aconsejable no olvidar monitorizar glucemia, kaliemia y velocidad de infusión de glucosa, así como realizar ECG y radiografía simple de cráneo. Si a pesar de ello no conseguimos encontrar la causa habrá que valorar la realización de TAC craneal, punción lumbar y, eventualmente, EEG.

En el caso de sobredosificación de insulina suele bastar con una vigilancia de 8-24 horas, dependiendo del tipo de insulina utilizada, pero habrá de ser prolongada 48-72 horas si se trata de sulfonilureas.

Hipoglucemias inadvertidas

Si bien es verdad que un estricto control glucémico se relaciona a largo plazo con menos complicaciones crónicas, llevarlo a sus extremos aumenta las posibilidades de sufrir hipoglucemias.

En los diabéticos aparecen fallos de los mecanismos de defensa, que llevan a la aparición de:

- 1.- Hipoglucemias inadvertidas, porque faltan los síntomas de alarma
- 2.- Hipoglucemias severas y de difícil recuperación espontánea, porque persisten niveles altos de insulina en sangre (como en los diabéticos que se la inyectan o los que tienen aumentada la secreción de insulina por el uso de sulfonilureas) , y/o porque se alteran los mecanismos hormonales de contrarregulación.

Ya comentábamos que los fallos de los sistemas de defensa ante la hipoglucemia ocurrían en varias circunstancias (Tabla XVIII). De entre ellas el llamado síndrome de “hipoglucemia asociada a fallo autonómico” merece un comentario aparte. Es característico de la DM tipo 1 la respuesta alterada de la secreción de glucagón ante una hipoglucemia, que no es tan constante en la DM tipo 2. Además de este problema, algunos pacientes diabéticos tipo 1 tienen alterados otros mecanismos de contrarregulación, en concreto el umbral para la percepción de los síntomas de alarma a pesar de glucemias inferiores a 55 mg/dl y un fallo en la secreción de adrenalina, de forma independiente de la existencia de una neuropatía autonómica. Precisamente el hecho de no existir una lesión estructural neurológica puede hacer que este síndrome sea reversible. La causa más frecuente de estas alteraciones (“fallo autonómico”) en la respuesta contrarreguladora es precisamente la presencia de hipoglucemias repetidas (Fig 13). Es como si el diabético que padece hipoglucemias repetidas se acostumbrara a padecerlas y dejara de responder adecuadamente. La consecuencia más importante del “fallo autonómico” es la presencia frecuente de hipoglucemias inadvertidas y graves, para las que el individuo no puede defenderse, por ignorarlas y porque ha perdido los mecanismos hormonales más potentes para remontarla. Se pasa rápidamente de un estado de vigilia a síntomas de neuroglucopenia, es decir sintomatología neurológica. Aunque la alteración de la secreción de glucagón es irreversible, otros mecanismos de contrarregulación alterados como la secreción de adrenalina pueden ser recuperados cuando se previene la hipoglucemia repetida. Los síntomas de alarma también son recuperables, incluso a pesar de una incompleta recuperación de la secreción de adrenalina. La respuesta a las hipoglucemias han sido menos estudiados en los diabéticos tipo 2, y parecen no ser iguales a los diabéticos tipo 1.

El diagnóstico de este síndrome incluye descartar otros fallos de los mecanismos de contrarregulación señalados en la tabla XVIII, y hacer muy frecuentes perfiles glucémicos, incluidos los nocturnos, a pesar de no existir sintomatología.

El tratamiento (Figura 14 y 15) obliga a estudiar los perfiles de autocontrol glucémico para descubrir los momentos de hipoglucemia y evitarlos. Si es necesario hay que permitir durante cierto tiempo un control algo menos estricto de la DM para evitar las hipoglucemias, aunque evitar las hipoglucemias no conduce necesariamente a un peor control diabético. Hay que tratar el más leve síntoma hipoglucémico inmediatamente, con el fin de recuperar los mecanismos de respuesta. En la práctica no resulta fácil convencer a un paciente que ha conseguido un muy estricto control diabético (mediante nuestro consejo), y apenas nota hipoglucemias, que ha de estar una temporada con un control algo más laxo para evitar a toda costa las hipoglucemias. En cualquier caso habremos de educar tanto al paciente como a sus familiares para reconocer precozmente los síntomas neuroglucopénicos, y poner una solución inmediata. Es frecuente que los pacientes confíen mucho en sus sensaciones o señales internas para “calcular” sus niveles glucémicos. En este sentido es interesante observar cómo existen un gran número de errores en cuanto a sobreestimar o infraestimar los verdaderos niveles glucémicos, y esto es especialmente cierto en el síndrome de hipoglucemia inadvertida. Para permitir al paciente un juicio certero de su situación glucémica que evite las hipoglucémicas es imprescindible añadir en su educación diabetológica ciertas normas sobre “señales externas”, que habrá de valorar junto a las “señales internas”, y aprender de sus errores mediante técnicas de feedback, que permite al paciente rectificar sus errores o reforzar sus aciertos.

BIBLIOGRAFÍA

- Abraira C, Johnson N, Colwell J y The VA CSDM Group. VA Cooperative Study on glucemic control and complications in type II diabetes: results of the completed feasibility trial. *Diabetes* 1994; 43 (suppl 1): 59 A.
- ADA (American Diabetes Association). Standards of medical care for patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21/1: 523-531.
- ADA (American Diabetes Association). Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22; Suppl 1: S56-S59
- Alberti KGMM. Diabetic Emergencies. En "Diabetes Mellitus" de Galloway J.A. Lilly Research Laboratories. Indianapolis 1988:268.
- Amiel SA. Hipoglucemia en la diabetes mellitus: protegiendo el cerebro. *Diabetología* 1997; 40: S62-S68.
- Anderson PW, Hsueh WA. Hypertension and diabetic vascular complications. *Adv Int Med* 1994; 39: 633-665.
- Bell DSH. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* N 1995, 708-714.
- Benito P, Gálvez MA, Corpas MS. Bases fisiopatológicas de la microangiopatía diabética. En: III Curso Avanzado de Diabetología. Sociedad Española de Diabetes; 1995; 115-118.
- Benson WE. Vascular disorders: Diabetic Retinopathy. Cap 8.20 de Yanoff-Duker's Ophthalmology. Mosby. 1999
- Boyle PJ, Kempers SF, O'Connor AM et al. Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with IDDM. *N Engl J Med* 1995; 333: 1726-1731.
- Brito M, Manzano P, Botella E Pronóstico de la cetoacidosis diabética recurrente. *Endocrinología* 1996; 43: 28.
- Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43: 836-841.
- Butkiewicz E, Laibson C, O'Brien P et al. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. *Diab Care* 1995; 18: 1187-1190.
- Cambor M, Artozqui E, Gorgojo JJ, Lajo T et al. Neuropatía diabética. *Salud Rural* 1994;15: 13-19.
- Carella MJ, Gossain VV, Rovner DR. Early diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 1994; 154: 625-630.
- Chau NP, Mestivier D, Chanudet X, Bauduceau B, Gautier D, Larroque P. Use of runs test to asses cardiovascular autonomic function in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1994; 17; 2: 146-148..
- Christensen MJS. El diabético hipertenso. *Diabetographia* 1991; 2/3: 2.
- Clark CM, Lee DA. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332: 1210-1217.
- Collins R, Mac Mahon S. Blood pressure, antihypertension drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-298.

- Consensus Guidelines for the Management of Insulin-Dependent (Type I) Diabetes
European IDDM Policy Group 1993. The Netherlands: Medicom Europe
BY
- Cryer PE, Binder C, Bolli GB et al. Hypoglycemia in insulin dependent diabetes.
Diabetes 1989; 38: 1193-1199.
- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the
development and progression of long-term complications in insulin-depend-
ent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.
- DCCT. Results of feasibility study. Diab Care 1987; 10: 1-19.
- De la Calle Blasco H. Urgencias metabólicas agudas: cetoacidosis. 111 Curso
Avanzado de Diabetología de la SED, 1995: 79-87.
- De la Fuente M, Gil J. Desarrollo de procedimientos de entrenamiento en
discriminación de niveles de glucosa en sangre. En "Psicología y Diabetes:
Áreas de intervención y aplicaciones. Vol 1" de J Gil Roales-Nieto y M de
la Fuente A. Instituto de Estudios Almerienses, Eds. Granada 1994: 83-
116.
- Deprés JP, Lamarche B, Mauriège P et al. Hyperinsulinemia as an independent
risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996; 334: 952-957.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive
diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-
dependent diabetes mellitus. Arch Ophthalmol. 1995; 113:36-51
- Doria A, Warram JH, Krolewski AS. Predisposition to diabetic nephropathy.
Diabetes 1994; 43: 690-695.
- Durrington P. Statins and fibrates in the management of diabetic dyslipidaemia
(editorial). Diabetic Med 1997; 14: 513-516.
- Edelstein D, Brownlee M. Mechanistic studies of advanced glycosylation end
product inhibition by aminoguanidine. Diabetes 1992; 41: 26-29.
- Edelstein D, Brownlee M. Mechanistic studies of advanced glycosylation end
product inhibition by aminoguanidine. Diabetes 1992; 41: 26-29.
- Edmonds M, Foster AVM. Diabetic Foot. En "Diabetic Complications" de Shaw
KM, John Wiley and Sons, Eds. Chichester, 1996: 149-178.
- Edmonds ME, Watkins PJ. Autonomic neuropathy. Diabetes Annual 1994; 8: 389-
405
- Estacio Ro, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schier RN. N Engl J
Med 1998; 338: 645-652.
- ETDRS Report No 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research
Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy.
Ophthalmology. 1991; 98: 766-85
- Eurodiab Study Group. Microvascular and acute complications of IDDM patients:
The Eurodiab IDDM complications study. Diabetologia 1994; 37: 278-285.
- European IDDM Policy Group. Consensus guidelines for the management of
insulin-dependent (type 1) diabetes. The Netherlands: Medicom Europe
VB, 1993.
- European NIDDM Policy Group. Desktop guide for the management of
non-insulin dependent diabetes mellitus. Mainz Kirchheim, 1993.

-
- Evanoff GV, Thompson CS, Brown J et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic nephropathy: a 12-month follow-up. *Arch Intern Med* 1987; 147: 492-495.
- Ewing DJ, Clarke BF. Autonomic Neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1986; 15/4: 855-888.
- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent-diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-652
- Fanelli C, Pampanelli S, y cols. Long-Term intensive therapy of IDDM patients with clinically overt autonomic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 1172-1181.
- Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Treatment of diabetic neuropathy. *Adv Endocrinol Metab* 1994; 5: 393-428.
- Fleckman AM. Endocrine crisis: Diabetic ketoacidosis. *Endoc Metab Clin North Am* 1993; 22: 181-207.
- Frank RN. The aldose reductase controversy. *Diabetes* 1994; 23: 188-192.
- Garrido M, Moreno B, Salmerón de Diego J. Hipoglucemia. En "Urgencias en Medicina. Diagnóstico y tratamiento". de Cabrera Solé y cols. Grupo JARPYO, eds: 191.
- Gazis A, Page S, Cockcroft J. *Lancet* 1997; 350: 1845-1846.
- Gelber DA, Pfeifer MA. Management of diabetic neuropathy. *Diabetes Annual* 1994; 8: 349-364.
- Gerich JE, Mokan M, Venemann T et al. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 199 1; 12: 356371.
- Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-1404.
- Gorgojo JJ, Artozqui E, Camblor M et al. Nefropatía diabética. *Salud Rural* 1994; 14: 13-20.
- Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Circulation* 1977; 95: 1-4.
- Hanssen KF. Making sense of advanced glycation end-products (AGE). *International Diabetes Monitor* 1998; 10/4: 1-5.
- Harris GD, Fiordalisi 1. Physiologic management of diabetic ketoacidemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 1046-1052.
- Hostetter TH. Mechanisms of diabetic nephropathy. *Am J Kidn Dis* 1994; 23: 188-192.
- Ishii H, Jirousek MR, Koya D, et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC β -inhibitor. *Science* 1996; 272: 728-731.
- Janatuinen E, Pikkarainen P, Laakso M, Pyorala K. Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients. *Scan J Gastroenterol* 1993; 28: 427-432.
- Kannel WB, MC, Gee DL. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for cardiovascular disease. The Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2: 110-126.

- Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ et al. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes. A meta-regression analysis. *Ann Int Med* 1993; 118: 129-138.
- Kofoed-Enevoldsen A, Borch-Johnsen K, Kreiner S, Nerup J, Deckert T. Declining incidence of persistent proteinuria in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients in Denmark. *Diabetes* 1987; 36: 205-209
- Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. *Am J Med* 1985; 78: 785-794.
- Lebovitz HE. Cetoacidosis diabética. *Lancet* (ed. esp.) 1995; 345: 767-772.
- Levin ME. Foot lesions in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metabolism Clinics North Am* 1996; 25/2: 447-462.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Raymond P et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
- Llisterri JL, Estañ L, Morales F. Estudio del efecto renoprotector de lisinopril con una población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 normotensos en Atención Primaria. *Endocrinología* 1998; 45/4: 148-152.
- Lober D. Hipertonicidad no cetónica. *Endocrine crisis. Med Clin North Am* 1995,45-54.
- López de la Torre M, Mediavilla JD, Perán F, Fernández C. Excreción de catecolaminas urinarias y monitorización ambulatoria de la presión arterial en diabéticos normotensos y normoalbuminúricos. 40 Congreso Nacional de la SEEN. Zaragoza Mayo 1997.
- Macleod A, Sönksen P. Diabetic neuropathy. En "Diabetic complications" de KM Shaw. John Wiley and Sons Ltd, eds. West Sussex 1996; 123-147.
- Mare M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F et al. Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994; 43: 384-388.
- Marre M, Chatellier G, Leblanc H et al. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with Microalbuminuria *BMJ* 1988,297: 1092- 1095.
- Mason RP, Mason PE. Calcium antagonists and cardiovascular risk in diabetes. A review of evidence. *Diabetes Care* 1999; 22/7: 1206-1208.
- Masson EA, Boulton AIM. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic neuropathy: a review of the rationale and clinical evidence. *Drugs* 1990,39: 190-202.
- Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 1991; 303: 81-87.
- Mediavilla JD, López de la Torre M, Piedrola G, Perán F, Fernández C. Ambulatory blood pressure monitoring, urinary excretion of albumin, beta-2-microglobulin and catecholamines in normotensive normoalbuminúric diabetic patients of long evolution. IV European Congress of Endocrinology. Sevilla Mayo 1998

- Mogensen CE, Berne CH, Ritz E et al. The kidney in type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 985-992.
- Mogensen CE, Christiansen Ck. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *New Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
- Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL et al. Microalbuminuria and potential confounders. *Diabetes Care* 1995; 18: 572-581.
- Mogensen CE. Definition of diabetic renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus based on renal function tests. En: Mogensen CE (ed.). *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Boston: Kluwer Acad Publ. 1994; 1-14.
- Mogensen CE. Management of early nephropathy in diabetic patients. *Annu Rev Med* 1995; 46: 79- 104.
- Mogensen CE. Microalbuminuria predicts proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *New Engl J Med* 1984; 310: 356-360.
- Moreno B, Bretón I, Díaz MJ et al. Hipoglucen-úas. En: Moreno B, Gargallo, López de la Torre (eds.). *Diagnóstico y tratamiento en endocrinología*. Madrid: Díaz de Santos 1993: 527-538.
- Moya A, Fernandez P, Vaamonde A et al. Control glucémico e hiperlipidemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología* 1997; 44/2: 48-52.
- Murray KM. Calcium-channel blockers for treatment of diabetic nephropathy. *Clin Pharm* 1991;10: 862-865.
- Mykkänen L, Haffner SM, Kuusisto J et al. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes* 1994; 43: 552-557.
- Myrup B, Hansen PM, Jensen T, et al. Effect of low-dose heparin on urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1995; 354: 421-422.
- Nader EA, Monteros LH, Alonso C. Cardiopatía autonómica en pacientes diabéticos. *Endocrinología* 1997; 44/8: 284-287)
- Nathan DM. Long term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676-1685.
- National Institutes of Health: National Heart, Lung, and Blood Institute. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Edición española. *Medical Trends SL*, 1998.
- O'Brien RC, Luo M. *Metabolism* 1997; 46 (Suppl 1): 22-25
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 year study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995; 28: 103-117.
- Pampanelli S, Fanelli C, Lalli C et al. Long-term intensiva insulin therapy in IDDM: effects on HbA1, risk for severe and mild hypoglycemia, status of contrarregulation and unawareness of hypoglycemia. *Diabetologia* 1996; 39: 677-686.

-
- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 89-94
- Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ et al. Effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 1507-1511.
- Perez BF, Gallego OB, Lopez NJM. Papel de los factores de crecimiento en la insuficiencia renal crónica secundaria a la diabetes. Efecto del tratamiento antihipertensivo. *Endocrinología* 1997; 44/3: 89-97.
- Pfeifer MA, Schumer MP, Jung S et al. Diabetic autonomic neuropathy and painful somatic neuropathy. En: Bardin CW (ed.). *Current therapy in Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: BC Decker Inc 1991; 367-373.
- Pfeifer MA. Insensibilidad o dolor de las extremidades inferiores. En: Lebovitz HE (ed.). *Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones*. Barcelona: Marketing-Trends, SL, 1991; 273-276.
- Purewal TS, Watkins PJ. Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: a review. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 192-200.
- Purnell JQ et al. *JAMA* 1998; 280: 140-146.
- Pyörälä K, Olsson AG, Pedersen TR et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997; 20: 614-620.
- Raine AEG. Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients in Europe. *Diabetologia* 1993; 36: 1099-1104.
- Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayyan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128 (12 Pt 1): 982-988.
- Ravid M, Savin H, Jutrin Y et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type 2 diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-581.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595.
- Rendell y Moreno. *Diabetes* 1998; 47 (Suppl1): A9
- Sano T, Kawamura T, Matsumae H et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 420-424.
- Schmitz y Vaeth, 1988 del Holter
- SED, SEEN, SEMFYC, SEN. Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Atención Primaria* 1998; 21/7:471-476
- Selby PL, Young MJ, Boulton AJM. Bisphosphonates –a new treatment for diabetic Charcot arthropathy. *Diabetic Medicine* 1994; 11: 28-31.

- SEN-ONT Grupo de Trabajo. Anexo II. Documento de consenso ONT-SEN sobre trasplante de riñón y páncreas. *Nefrología* 1995; 15 (Supl 3): 72-73.
- Sibbald R, Landolt SJ, Toth Darryl. Skin and Diabetes. *Endocrinol Metabolism Clinics North Am* 1996; 25/2: 463-472.
- Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, et al. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1993; 42: 1745-52.
- Spalton DJ. Retinopatía Diabética. Cap 15 de Atlas de Oftalmología Clínica de Spalton. Mosby 1995
- Tatti P, Pahor M, Byington R et al. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
- The DDCT group. Adverse events and their association with treatment regimens in the DCCT. *Diab Care* 1995; 18: 1415-1426.
- Turner RC, Millins H, Stratton IM, Manly SE, Matthews DR, Holman RR, for the UKPDS Group. Factores de riesgo coronario en la diabetes mellitus no insulin dependiente: Estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS 23). *Br Med J* 1998; 316: 823-828.
- Tuttle KR, De Fronzo RA. Diabetic nephropathy: approach to therapy. En: Bardin CW (ed.). *Current therapy in endocrinology and metabolism*. Philadelphia: BC Decker Inc., 1991: 374-383.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Control intensivo de la glucemia con sulfonilureas o insulina en comparación con un tratamiento convencional y riesgo de complicaciones en pacientes con diabetes tipo 2 (UKPDS 33). *Lancet (Ed Esp)* 1998; 33/5: 258-274.
- UKPDS Group: Sulfonylurea failure in NID diabetic patients over six years (UKPDS 26). *Diabetic Medicine* 1998; 15: 297-303.
- UKPDS Group: Tight blood glucose control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *British Med J* 1998; 317: 703-713.
- Veneman TF, Erkelens DW. Hypoglycemia unawareness in noninsulin-dependent-diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82/6: 1682-1683.
- Viberti G, Mogensen CE, Groop LC et al. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994; 27: 275-279.
- Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ y cols. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; I: 1430-2.
- Walker JD, Bending JJ, Dodds RA. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; 2: 1411-1415.
- Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetics. *Lancet* 1993; 341: 1306-1309.
- Wolffenbuttel BHR, van Haeften TW. Prevention of complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Drugs* 1995; 50: 263-288.

- Wolffenbuttel BHR, van Haefen TW. Prevention of complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Drugs* 1995; 50: 263-288.
- World Health Organization (Europe) and International Diabetes Federation (Europe). Diabetes care and research in Europe: the St. Vincent Declaration. *Diabetic Med* 1990; 7:360.
- Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sönksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom Hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150-154.
- Zeller K, Whittaker E, Sullivan L et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324: 78-84.
- Zhang WY, Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 517-522.
- Zhao LL, Davidson JD, Wu L, et al. Total reversal of hypoxic wound healing deficit by hyperbaric oxygen plus growth factors. *Arch Surg* 1994; 129: 1043.
- Ziegler D, Gries FA. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl2): S62-S66.

TABLA I.- CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS

1. Complicaciones microvasculares

- Nefropatía diabética.
- Neuropatía diabética.
- Retinopatía diabética.

2. Complicaciones macrovasculares

- Arteriopatía periférica.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Cardiopatía isquémica.
- Miocardiopatía diabética.

3. Complicaciones no vasculares

- Oculares: glucoma, cataratas.
- Renales: necrosis papilar renal, infecciones urinarias.
- Cutáneas.
- Determinadas formas de neuropatía

**TABLA II: ALTERACIONES VASCULARES EN LA MICROANGIOPATÍA
DIABÉTICA**

(Adaptado de Benito et al, 1995).

Alteraciones morfológicas

1. Engrosamiento de la membrana basal capilar.
2. Glicación de sus componentes estructurales.
3. Depósito de diversas proteínas plasmáticas.
4. Disminución de la electronegatividad de membrana.

Alteraciones funcionales

1. Aumento del flujo sanguíneo capilar.
2. Alteración de la autorregulación microvascular.
3. Aumento de la permeabilidad capilar.
4. Alteraciones hemorreológicas:
 - disminución de la deformabilidad eritrocitaria;
 - aumento de la agregabilidad plaquetaria;
 - aumento de factores de la coagulación;
 - disminución de factores fibrinolíticos.

TABLA III.- TIPOS DE GLOMERULOESCLEROSIS DIABÉTICA

Difusa

- Engrosamiento de la membrana basal glomerular.
- Expansión mesangial.
- Engrosamiento hialino subintimal de arteriolas aferente y eferente.

Nodular (Kimmestiel-Wilson)

- Acúmulos mesangiales PAS positivos en la periferia del ovillo glomerular.

Lesiones exudativas

- Gota capsular.
- Capuchón de fibrina.

TABLA V.- VALORES NORMALES Y PATOLÓGICOS DE EXCRECIÓN URINARIA DE ALBUMINA
(Adaptado de Mogensen, 1995)

	<i>Orina en 24 horas (mg/día) o Índice Alb/Cr** (mg Alb/gr Cr)</i>	<i>Orina de 12 horas (µg/minuto)*</i>
Normoalbuminuria	< 30	< 20
Microalbuminuria	30-300	20-200
Proteinuria	> 300	> 200

* La recogida nocturna de 12 horas evita las variaciones inducidas por el ortostatismo y el ejercicio.

** Excreción fraccional de albúmina: albuminuria (mg/l)/Cr orina (gr/l). Se determina en una muestra de orina de la mañana.

TABLA VI.- RECOMENDACIONES ACTUALES EN EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DEL DIABETICO

	<i>MODIFICAR ESTILO VIDA</i>	<i>FARMACO</i>	<i>OBJETIVOS</i>
DIABETES MELLITUS	SIEMPRE	IECA, ARA-II ALFA-BLOQ ANT Ca++ DIURETICO	<130/85 (VI JNC 1997- Consenso Español, 1998-ADA 1997) <150/85 (UKPDS 1998)
DIABETES MELLITUS + NEFROPATIA	SIEMPRE	1°.- IECA 2°.- ARA-II 3° OTROS	

TABLA VII.- FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA UTILES EN LA DM

<i>GRUPO</i>	<i>FARMACO</i>
IECAS	Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quinapril
ARA-II	Candesartán, Ibersartán, Losartán, Valsartán
DIURETICOS	
Tiazidas	Clortalidona, Hidroclorotiazida, Indapamida
Diuréticos del asa	Bumetanida, Furosemida, Torasemida
Ahorradores de K ⁺	Amilorida, Espironolactona, Triamterene
INHIBIDORES ADRENERGICOS	
Alfa-bloqueantes	Doxazosina, Prazosina
Beta-bloqueantes	Atenolol, metoprolol, propranolol
ANTAGONISTAS DEL Ca ⁺⁺	
Hidropiridinas	Amlodipino, Felodipino, Nicardipino, Nifedipino
No hidropiridinas	Diltiazem, verapamilo

TABLA VIII.- CLASIFICACIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

1.- NEUROPATIA DIABETICA SOMATICA

Neuropatía difusa

Polineuropatía distal simétrica.

Neuropatía focal

Neuropatía de pares craneales.

Radiculopatía.

Plexopatía.

Mononeuropatía:

a) simple

b) múltiple.

2.- NEUROPATIA DIABETICA AUTONOMICA

N. sudomotora.

N. cardiovascular.

N. gastrointestinal.

N. genitourinaria.

TABLA IX.- CLINICA DE LA NEUROPATIA AUTONOMICA DIABETICA

1. DISFUNCIÓN PUPILAR:

- a) Reducción de diámetro pupilar
- b) Deterioro de la adaptación visual a la oscuridad
- c) predisposición al glaucoma.

2.- DISFUNCIÓN SUDOMOTORA

- a) Anhidrosis
- b) Hiperhidrosis

3. DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL

- a) *Esófago: Disfagia.*
- b) *Estómago: Gastroparesia diabética*
- c) *Pancreas y vesícula biliar: Colelitiasis por atonía de la vesícula; Insuficiencia pancreática exocrina*
- d) *Intestino (enteropatía diabética): estreñimiento, diarrea, incontinencia fecal.*

4. DISFUNCIÓN GENITO-URINARIA

- a) *Cistopatía diabética: Dificultad en el vaciado vesical, pérdida de la sensación de repleción vesical, disminución del número de micciones y de la fuerza del chorro, aumento de la capacidad vesical y residuo postmiccional.*
- b) *En el varón: Disfunción eréctil y eyaculación retrógrada*
- c) *En la mujer: Atrofia vaginal, dispareunia y anorgasmia.*

5. DISFUNCIÓN ADRENAL: Disminución en la liberación de catecolaminas (pérdida de los mecanismos defensivos en caso de hipoglucemia).

6. DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR

- a) *Hipotensión ortostática*
- b) Mayor incidencia de muerte súbita
- c) Falta de dolor isquémico
- d) Frecuencia cardíaca alta y fija y falta de respuestas reflejas

Adaptado de Pfeifer *et al*, 1991; Feldman *et al*, 1994.

TABLA X.- TEST DE RESPUESTA CARDIACA DE EWING PARA LA NEUROPATIA DIABETICA AUTONOMICA

1.- VALSALVA:	Respuesta normal	Disminución TA compensada por aumento de ritmo cardíaco
	Respuesta NPD	No cambia ritmo cardíaco y la TA tarda en recuperarse
	Estudio	Sentado soplar en barómetro a 40 mmHg 15 seg. Medir 3 veces el RR más largo y más corto en los próximos 20 latidos.
	Relación de Valsalva	media de RR-largo/RR-corto
2.- ORTOSTATISMO	Respuesta normal	Aumento ritmo cardíaco
	Respuesta NPD	No aumenta ritmo cardíaco
	Estudio	Decúbito supino. Adoptar ortostatismo sin ayuda. Medir RR más corto alrededor del latido 15, y el más largo alrededor del latido 30 tras ortostatismo.
	Relación 30:15	RR-largo/RR-corto
3.- RESPIRACION PROFUNDA	Respuesta normal	Cambio de ritmo cardíaco
	Respuesta NPD	No cambios de ritmo cardíaco
	Estudio	Sentado respirar a 6 resp/mim profundamente (5 seg inspirar y 5 seg expirar). Frecuencia cardíaca máxima y mínima durante 10 segundos en 3 ocasiones
	Ritmo cardíaco máximo-minimo	Medias de las diferencias de frecuencia cardíaca en ciclos respiratorios sucesivos.

TABLA XI.- TEST DE RESPUESTA TENSIONAL DE EWING PARA LA NEUROPATIA DIABETICA AUTONOMICA

1.- ORTOSTATISMO	Respuesta normal:	La TA queda corregida por vasoconstricción periférica
	Respuesta NPD:	TA cae y no sube adecuadamente
	Estudio:	Ortostatismo. Acostar 1 min. Ortostatismo. Medir diferencia de TA sistólica
2.- PRESION MANUAL (Opcional)	Respuesta normal:	Aumento TA
	Respuesta NPD:	No aumenta adecuadamente TA
	Estudio:	Presión manual al 30% de contracción máxima manual voluntaria 5 minutos con dinamómetro. Medir TA cada minuto.

TABLA XII.- VALORACION DE LOS TESTS DE NEUROPATIA AUTONOMICA

	NORMAL	BORDERLINE	ANOMALO
<i>Respuesta cardiaca</i>			
R. Valsalva	$\geq 1,21$	----	$\leq 1,2$
Respiracion profunda	≥ 15 lpm	11-14	≤ 10
Ortostatismo	$\geq 1,04$	1,01-1,03	≤ 1
<i>Respuesta TA</i>			
Ortostatismo	≤ 10 mmHg	11-29	≤ 30

TABLA XIII.- FÁRMACOS DISPONIBLES PARA LA NPD DISTAL

FARMACO	DOSIS
Crema de capsaicina 0,025% (capsidol®)	Inicio: 4 aplicaciones/día Mantenimiento: 2 veces/día.
Amitriptilina (Tryptizol®) Imipramina (Tofranil®) Doxepina (Sinequan®)	Inicio: 25 mg nocturna, aumentando 10 mg cada 3 días hasta dosis máxima (150 mg/día)
Carbamazepina (Tegretol®)	Inicio: 100 mg 2 veces/día, aumentando 100 mg semanales hasta dosis total de 200 mg/8 horas
Metocarbamol con analgésicos (Robaxisal compuesto®)	1 g/día en varias tomas.
Mexiletina (Mexitil®)	Inicio: 150 mg en dosis única, subiendo con monitorización ECG hasta dosis total de 10 mg/kg/día en 3-4 tomas
Tetrazepam (Myolastan®)	100 mg/día en varias tomas.
Ibuprofeno (Neobrufen®)	600 mg 4 veces/día
Sulindac (Sulindal®)	200 mg 2 veces/día

TABLA XIV.- FÁRMACOS DISPONIBLES PARA LA NPD AUTONOMICA

DISFUNCION	FARMACO	DOSIS
GASTROPARESIA	Metoclopramida (Primeprán®) Cisaprida (Fisiogastrol®) Domperidona (Motilium®)	10 mg antes de las comidas y antes de acostarse
	Betanecol (Myo-Hermes®)	50 mg antes de las comidas
	Eritromicina (Pantomicina®)	
ENTEROPATIA	Lactulosa (Duphalac®)	1-3 cucharadas/día
	Tetraciclina (Tetra-Hubber®):	250 mg/6 horas.
	Resincolestiramina	
	Codeína (Codeisan®)	
	Difenoxilato	
	Loperamida (Fortasec®)	2 mg/12 horas.
	Clonidina (Catapresan®)	0,2 mg/12 horas.
Octreotide (Sandostatin®)	50 mg/8 horas	
HIPOTENSION ORTOSTATICA	DDAVP (Minurín®)	
	Fluorhidrocortisona (Astonin®)	0,1-0,4 mg/día.
	Fenilefrina in Mitodrina	
CISTOPATIA	Betanecol	
DISFUNCION ERECTIL	- Sildenafil (Viagra®)	25-50 mg en una dosis
	- Alprostadil®	

TABLA XV.- CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE LA ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA DEL DIABÉTICO Y NO DIABÉTICO

	DIABÉTICOS	NO DIABÉTICOS
CARACTERÍSTICAS GENERALES	<ul style="list-style-type: none"> • Más frecuente • Evolución más rápida y aparición precoz • Incidencia alta mujeres 	<ul style="list-style-type: none"> • Menos frecuente • Pacientes mayores • Predomina varones.
ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación multisegmentaria, colaterales afectas • mayor incidencia en vasos tibiales, peroneos y pequeños vasos 	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación de un solo segmento, colaterales respetadas • Mayor incidencia en aorta y vasos iliofemorales
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas atípicos (isquemia silente) • Mayor mortalidad, • Lesiones más distales • Doble incidencia en varones y triple en mujeres en relación con el no diabético. 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas típicos • Menor mortalidad • Lesiones más proximales • Menor incidencia
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	<ul style="list-style-type: none"> • 2-3 veces mayor incidencia que en el no diabético. 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor incidencia

Adaptado de Levin, 1991.

TABLA XVI.- MANEJO DEL PIE DIABÉTICO

1. Evaluación

A) *Diagnóstico precoz* de neuropatía, arteriopatía, deformidades, callosidades y úlceras en el pie

C) *Exploraciones complementarias*: Rx del pie, Gammagrafía con leucocitos marcados, cultivos del exudado, cultivos del exudado.

2. Tratamiento

A) *Control metabólico de la diabetes mellitus*

B) *Desbridamiento y limpieza*

C) *Antibioterapia*

D) *Descarga del pie*

E) *Mejorar la circulación* (técnicas de revascularización)

F) *Tratamiento sintomático* (analgésicos para el dolor)

Tabla XVIII.- FALLOS DE LA RESPUESTA DE DEFENSA A LA HIPOGLUCEMIA EN LOS DIABÉTICOS

- 1.- Neuropatía autonómica diabética
- 2.- Hipoglucemia asociada a fallo autonómico
- 3.- En otras circunstancias:
 - DM en alcoholismo
 - DM en tratamientos beta-adrenérgicos no selectivos
 - Tratamientos con sulfonilureas
 - Hipotiroidismo
 - Hipoadrenalismo
 - Anorexia
 - Tumores secretores de insulina

FIG 2.- ESQUEMA DE MANEJO DE LA MICROALBUMINURIA EN DM

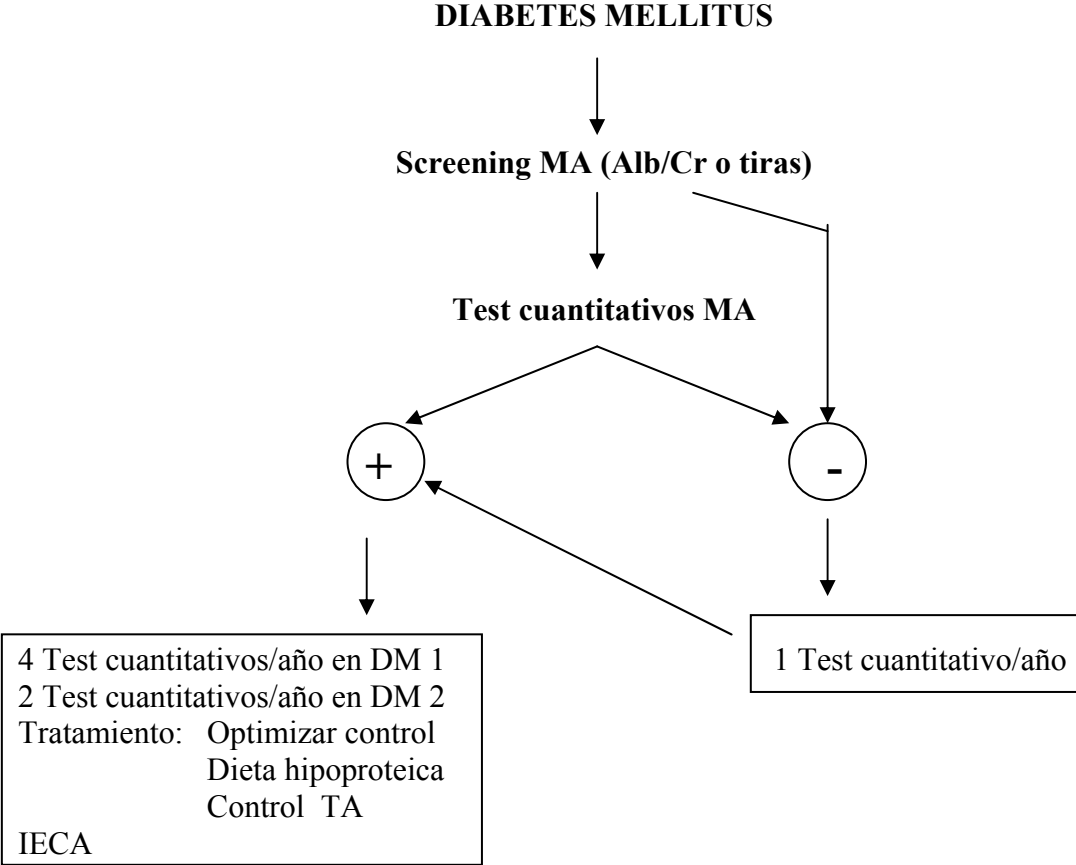
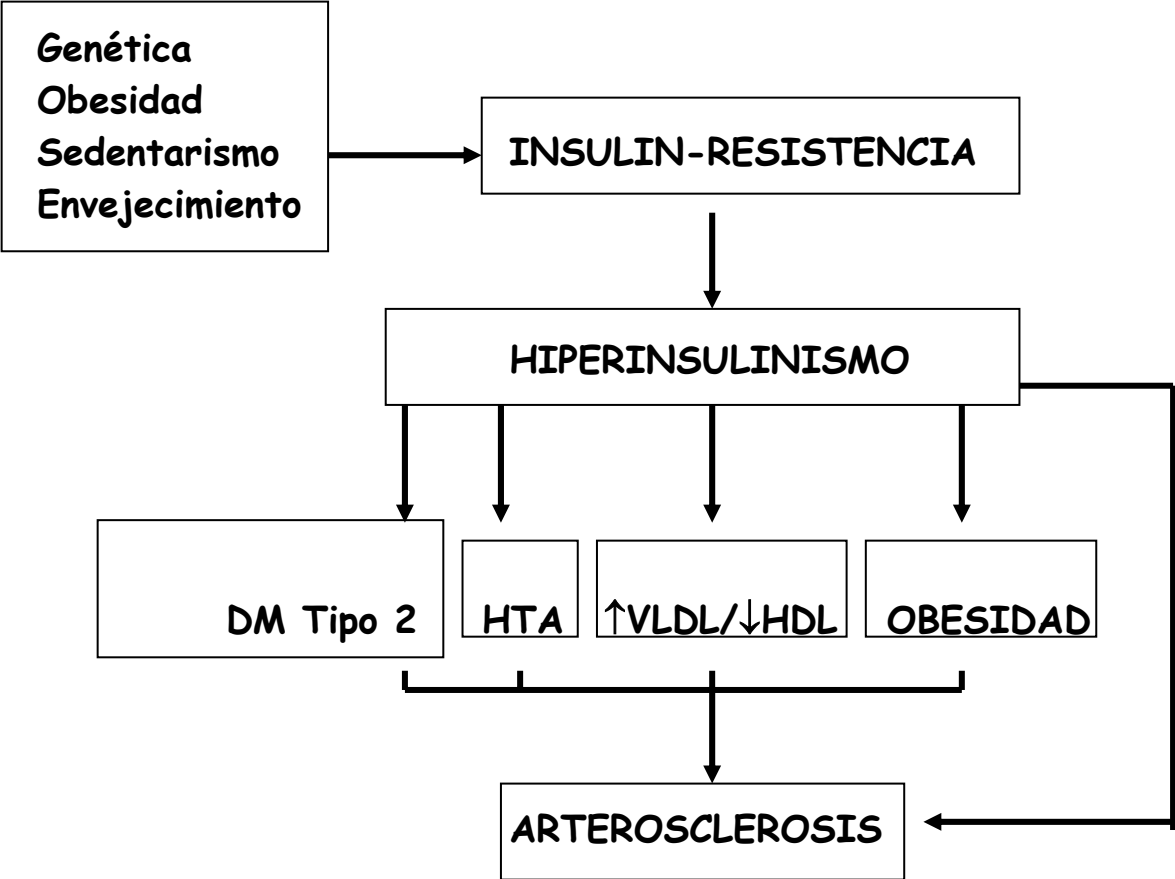
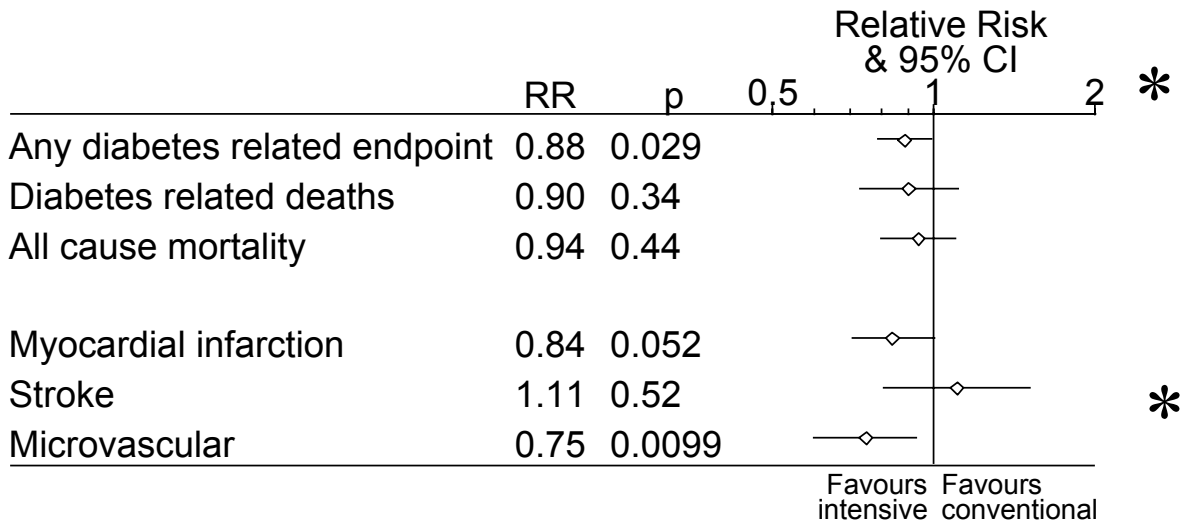


FIGURA 3 .- EL HIPERINSULINISMO EN LA ETIOPATOGENIA DE LA MACROANGIOPATIA DIABÉTICA



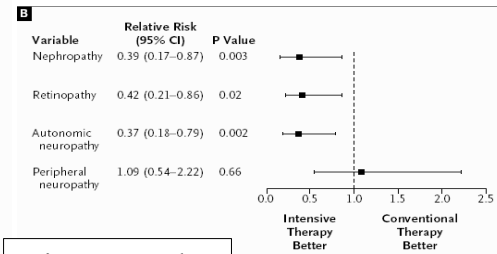
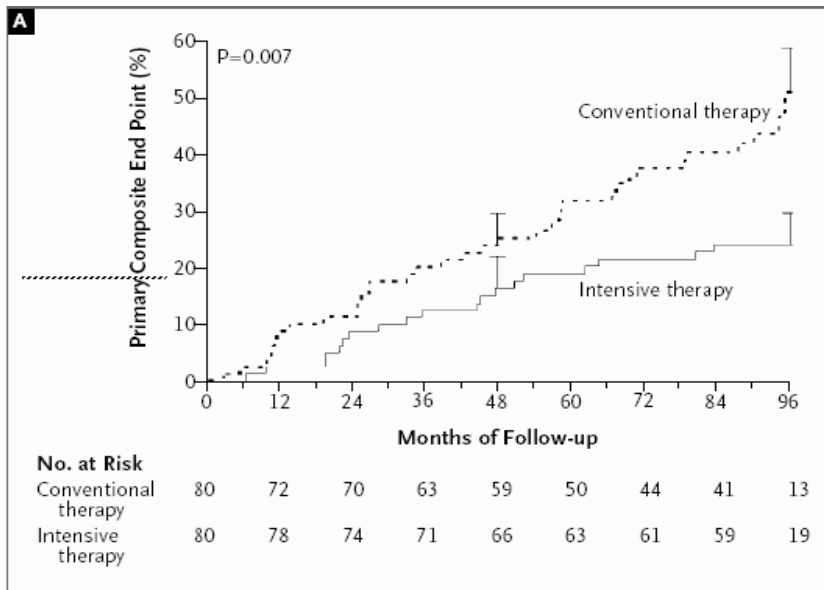
Reducir HbA1C reduce riesgo: Estudio UKPDS



El grupo de intensivo UKPDS tenía en promedio HbA1C 0,9% menor que el convencional

En el estudio UKPDS el tratamiento intensivo versus convencional beneficia los eventos relacionados con diabetes mellitus en general y microvasculares en particular, pero no la mortalidad relacionada con diabetes mellitus u otras causas de mortalidad. Los eventos macrovasculares tienen sólo un beneficio marginal a pesar de ser más frecuentes en el estudio que los microvasculares

Intervención multifactorial en diabetes : STENO 2



macrovascular

*80 pacientes por rama
Edad 55,1 años
Seguimiento 7,8 años
Gaede cols, 2003*

El Steno-2 Study compara el efecto de una intervención multifactorial intensificada comparada con un tratamiento convencional de los factores de riesgo cardiovascular modificables en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria, es decir con un riesgo cardiovascular aumentado. Someten a 80 pacientes a un tratamiento intensivo de hábitos de vida y farmacológico para conseguir objetivos de glucemia, Tensión Arterial, lípidos y microalbuminuria óptimos, y antiagregación con aspirina y tratamiento con IECAs. Tomaban metformina o sulfonilureas, y si no era suficiente añadían insulina para un objetivo de HbA1C 6,5%. Otros tantos enfermos se dejan a un tratamiento convencional por su médico. Al cabo de 7,8 años los pacientes en tratamiento intensivo tienen menos riesgo de enfermedad cardiovascular, nefropatía, retinopatía, y neuropatía autonómica, reduciendo portante el riesgo macro y microvascular en alrededor del 50%. La diferencia encontrada es mayor que la de otros estudios dirigidos a un solo factor de riesgo. Evitamos un evento si tratamos a 5 pacientes durante estos 8 años. No parece que el tratamiento de alguno de los factores sea mejor que otro.