

## Cursos

Medwave. Año IX, No. 11, Noviembre 2009. Open Access, Creative Commons.

# Complicaciones crónicas de la *Diabetes Mellitus* II: retinopatía, neuropatía, complicaciones macrovasculares

**Autora:** María Gabriela Sanzana<sup>(1)</sup>

**Filiación:**

<sup>(1)</sup>Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile

**doi:** <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2009.11.4262>

## Ficha del Artículo

**Citación:** Sanzana MG. Complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus II: retinopatía, neuropatía, complicaciones macrovasculares. *Medwave* 2009 Nov;9(11) doi: 10.5867/medwave.2009.11.4262

**Fecha de publicación:** 1/11/2009

## Resumen

Este texto completo es una transcripción editada de una conferencia dictada en el Curso de Educación Continua Actualización en Medicina Interna 2009, organizado por el Departamento de Medicina del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y realizado entre el 29 de mayo y el 26 de septiembre de 2009. Su directora es la Dra. María Eugenia Sanhueza.

## Introducción

En la primera parte de esta presentación publicada en la edición octubre de Medwave, se analizaron los elementos fisiopatológicos asociados a las complicaciones crónicas de la diabetes *mellitus* en general y a la nefropatía diabética en particular, con énfasis en el manejo de ésta. En esta segunda parte se hablará sobre fisiopatología y manejo de la retinopatía, la neuropatía y las complicaciones macrovasculares propias de la diabetes.

## Retinopatía diabética

La retinopatía es la complicación microvascular más frecuente en los diabéticos y la principal causa de ceguera adquirida en el mundo. Su incidencia aumenta con la duración de la diabetes y 99% de los pacientes presenta algún grado de retinopatía a los veinte años de evolución. En el momento del diagnóstico, 15 a 20 % de los pacientes tiene retinopatía y a los 15 años de evolución, 25% de los individuos con DM tipo 1 y 10% de los diabéticos tipo 2 tiene retinopatía diabética proliferativa. Esta complicación está presente en 30% de la población de diabéticos en Chile.

La patogenia de la retinopatía diabética se caracteriza por aumento progresivo de la membrana basal endotelial asociada a pérdida de los pericitos, con conservación de las células endoteliales; además se produce hiperpermeabilidad de los capilares y zonas de menor resistencia de la pared, lo que provoca exudación. La hiperglicemia aumenta los niveles de PKC- $\beta$ , la que determina aumento de la producción de factor de crecimiento endotelial (VEGF) y factor de permeabilidad vascular (VPF); el primero estimula la proliferación de vasos sanguíneos anómalos, filiformes, que entregan mala perfusión, se rompen fácilmente y originan hemorragia

retinal; el segundo factor provoca exudación capilar y edema retinal. Por otra parte ocurre glicosilación del colágeno presente en el vítreo y en la membrana basal de los capilares, lo que puede alterar la calidad y capacidad de renovación de las proteínas y conducir a engrosamiento de las membranas basales, entre otras alteraciones. En resumen, las alteraciones fisiopatológicas de la retinopatía diabética son: permeabilidad vascular alterada, hipoxia retinal y formación de vasos sanguíneos anómalos.

El riesgo de retinopatía diabética depende de los siguientes factores: data de la diabetes; calidad del control metabólico; presencia de hipertensión arterial mal controlada, que determina mayor exudación y riesgo de sangrado retinal; proteinuria y nefropatía; hipertrigliceridemia, que puede provocar exudados céreos; y embarazo, condición que se asocia a aumento de factores de crecimiento como IGF-1, que también puede estimular la proliferación de vasos anómalos.

El tratamiento general incluye el manejo de la hipertensión arterial, las dislipidemias y la glicemia, evitando fluctuaciones en los niveles de ésta, además del fomento de estilos de vida saludable y del cese del tabaquismo, si corresponde. Se debe derivar al oftalmólogo retinólogo a los pacientes con cualquier nivel de edema macular, retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) grave o retinopatía diabética proliferativa (RDP). La fotocoagulación láser está indicada en pacientes con alto riesgo de RDP, para reducir el riesgo de pérdida total de la visión, no para mejorarla, concepto muy importante de comprender y transmitir a los pacientes, ya que el láser quema zonas retinianas isquémicas para evitar que éstas continúen sintetizando factores de crecimiento y estimulando la proliferación de los vasos anómalos;

incluso puede disminuir la visión nocturna, ya que se queman áreas periféricas de la retina. El láser también está indicado en pacientes con edema macular significativo y en algunos casos de graves RDNP. La presencia de retinopatía no es una contraindicación para la terapia con Aspirina® en dosis bajas ya que no aumenta el riesgo de hemorragia retiniana, salvo que el paciente sea portador de una diátesis hemorrágica o alergia a la Aspirina®.

## Neuropatía diabética

La neuropatía diabética se define por la presencia de una serie de síntomas o signos de disfunción en nervio periférico, que constituyen un conjunto polimorfo de síndromes neurológicos agudos, reversibles o crónicos, irreversibles, después de excluir otras causas en un paciente con diabetes. Con frecuencia coexiste compromiso sensitivo, motor y autonómico. La prevalencia en el curso de la DM es alta, entre 50% y 80%. La neuropatía diabética es el principal factor etiológico del pie diabético y puede ser responsable de casos de muerte súbita en diabéticos tipo 2, debido a neuropatía cardiovascular.

La clasificación más utilizada de las neuropatías diabéticas es la que propuso P.K. Thomas, Profesor del Instituto de Neurología del Royal Free Hospital, que las agrupa en:

- Neuropatía rápidamente reversible, como por ejemplo la neuropatía hiperglicémica, que ocurre en descompensaciones agudas y se caracteriza por dolor intenso en extremidades inferiores e hiperalgesia muy invalidante, pero transitoria.
- Polineuropatía simétrica generalizada, que se subclasifica en sensitivo-motora, sensitiva y autonómica.
- Neuropatías focales y multifocales, que se subdividen en: compromiso de pares craneanos; neuropatías focales radiculares y proximales y amiotrofia diabética, que ocurre principalmente en pacientes con DM 2 y se caracteriza por compromiso del estado general, baja de peso, miopatía proximal tanto escapular como de cadera y dolor difícil de tratar.
- Neuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas: son muy complejas y requieren estudio y tratamiento por neurólogo.

Las neuropatías diabéticas también se clasifican según el territorio que afectan, en dos grandes grupos: somáticas y viscerales. Las neuropatías diabéticas somáticas pueden ser: polineuropatías, radiculopatías, mononeuropatías y neuropatías amiotróficas; las polineuropatías se caracterizan por hipoestesia cutánea frente a dolor, temperatura y vibración, que afecta simétricamente a ambos pies y manos o por una neuropatía hiperálgica. Entre las neuropatías diabéticas viscerales están las neuropatías autonómicas, que afectan: al sistema gastrointestinal, con gastroparesia o enteropatía; al sistema sistema genitourinario, con vejiga neurogénica o disfunción sexual; y al sistema cardiovascular, manifestándose por hipotensión ortostática o neuropatía autonómica cardíaca.

En la patogenia de la neuropatía diabética convergen los efectos deletéreos de la hiperglicemia que ya se mencionaron, factores hemodinámicos como la disminución del flujo capilar con la consecuente hipoxia neural, y factores genéticos. La acción de estos elementos en conjunto provoca el fenómeno de desunión-axoglial, que es un punto de no retorno que se caracteriza por disminución de la velocidad de conducción nerviosa y alteración de las funciones sensitiva y autonómica. Todo esto genera daño estructural del nervio con axonopatía y desmielinización, que son la base patogénica de la neuropatía diabética (Fig. 1).



### 1. Hipótesis patogénica de la neuropatía diabética.

El tratamiento de la neuropatía diabética tiene como pilares la mejoría del control metabólico, terapias específicas etiológicas y neurotróficas y el tratamiento sintomático. El buen control metabólico mejora la velocidad de conducción motora-sensitiva y en ocasiones el dolor, pero no logra la reversibilidad estructural; en pacientes trasplantados se logra detener la progresión. El dolor se puede tratar con una serie de medicamentos, que se resumen en la Tabla I.

| Drug Class       | Drug          | Daily Dose (mg) | Side Effects |
|------------------|---------------|-----------------|--------------|
| Tricyclics       | Amitriptyline | 25-150          | ++++         |
|                  | Imipramine    | 25-150          | ++++         |
| SSRIs            | Paroxitene    | 40              | +++          |
|                  | Citalopram    | 40              | +++          |
| Anticonvulsants  | Gabapentin    | 900-1,800       | ++           |
|                  | Pregabalin    | 160-600         | ++           |
|                  | Lamotrigine   | 200-400         | ++           |
|                  | Carbamazepine | up to 800       | +++          |
| Antiarrhythmics* | Mexilitene    | up to 450       | +++          |
| Opioids          | Tramadol      | 50-400          | +++          |
|                  | Oxycodone CR† | 10-60           | ++++         |

Tabla I

En la práctica los fármacos más eficientes como analgésicos son la pregabalina, la gabapentina, la carbamazepina y la duloxetina. El paracetamol se puede asociar con los medicamentos anteriores para potenciar su efecto y disminuir sus dosis. La amitriptilina se indica menos en la actualidad debido al riesgo de complicaciones como alteraciones del ritmo, en especial en pacientes diabéticos de larga data, añosos y con otras patologías cardiovasculares. Los antidepresivos tricíclicos inhiben la captación de norepinefrina y serotonina y actúan sobre los canales de sodio y los receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA), modulando de esta forma la percepción del dolor a nivel central. Otros antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la duloxetina funcionan bastante bien, pero tienen como inconveniente su alto valor comercial, ya que por lo general son tratamientos prolongados. Entre los antiepilépticos el topiramato es muy efectivo, pero también tiene un precio elevado al igual que los parches con lidocaína que se aplican localmente. Todos los fármacos descritos se deben usar por un tiempo prolongado, sólo son sintomáticos y tienen alto costo. Los analgésicos opiáceos no se usan en forma habitual. Otro medicamento que se destaca es la crema de capsaicina, que se aplica sobre la piel sana y disminuye el dolor. Para minimizar las dosis de estos medicamentos se puede utilizar paracetamol o combinaciones de éstos. La carbamazepina es una buena alternativa ya que es un medicamento eficaz y de bajo costo.

## Neuropatía diabética autonómica

La neuropatía diabética autonómica es la complicación menos estudiada y reconocida, pero tiene un impacto muy negativo en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes. Las lesiones del sistema nervioso autónomo se presentan en forma de alteraciones motoras, sensoriales y reflejas que repercuten sobre el sistema visceral; su patogenia es multifactorial y están involucradas alteraciones metabólicas, insuficiencia neurovascular, daño autoinmune, deficiencia de factores neurohormonales y un componente genético. La prevalencia de este tipo de neuropatía es muy variable, debido a la multiplicidad de sus manifestaciones clínicas y a la dificultad para llegar al diagnóstico; pero se sabe que aumenta con la edad del paciente y con el tiempo de evolución de la diabetes. Algunas publicaciones señalan que 35% de los diabéticos tiene lesiones neuropáticas autonómicas, pero la cifra es variable según diferentes autores.

Esta entidad puede ser asintomática y la pesquisa en este caso requiere de una búsqueda e interrogación dirigida al paciente. Las formas sintomáticas aparecen en diabéticos con más de 10 años de evolución; si bien por la ubicuidad de la enfermedad sus manifestaciones son diversas, las más frecuentes son la hipotensión postural, la diarrea nocturna y la disfunción sexual. Las manifestaciones clínicas que se puede encontrar, por sistemas, son las siguientes:

- En el área cardiovascular: taquicardia de reposo, intolerancia al ejercicio por dificultad para ajustar el

ritmo cardíaco a la demanda, hipotensión ortostática e isquemia silente.

- En el área gastrointestinal: dismotilidad esofágica, gastroparesia, constipación, diarrea e incontinencia fecal.
- Manifestaciones urológicas: vejiga neurogénica, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada y disfunción sexual femenina manifestada como pérdida de lubricación vaginal.
- En el área metabólica destaca la hipoglicemia inadvertida causada por la asociación de una alteración de la contrarregulación y un trastorno de la motilidad gástrica.
- Otras alteraciones autonómicas son los cambios en la sudoración, como la anhidrosis diabética y la intolerancia a temperaturas elevadas con hiperhidrosis de la mitad superior del cuerpo.

La vejiga neurogénica se encuentra en 50% de los diabéticos de larga data según algunas publicaciones. Se manifiesta por ausencia de deseo de orinar debido a pérdida de sensibilidad frente a la distensión del músculo detrusor cuando la vejiga está llena y por incremento de la capacidad vesical, definida como un volumen urinario mayor a 400 cc en la primera orina de la mañana. Se estudia con ecografía pre y post-miccional, flujometría urinaria y medición de potenciales evocados en los nervios uretrales y esfínteres. El diagnóstico precoz es muy importante porque evita complicaciones infecciosas y desarrollo de reflujo vesicoureteral, que puede ocasionar pielonefritis y daño renal.

La disfunción sexual masculina, en forma de disfunción eréctil, tiene una prevalencia de 35 a 75% de los diabéticos. Su etiología es multifactorial, tanto neuropática como por vasculopatía y también se asocian factores endocrinos, psicológicos, polifarmacia, consumo de tabaco y alcohol. Los síntomas son graduales y progresivos; en un comienzo se manifiesta por una erección con falta de rigidez, pero con tumescencia completa, que ocurre con parejas distintas. Su estudio es complejo, pero incluye evaluación de la tumescencia peneana, *eco-doppler* de la arteria dorsal del pene y cuerpos cavernosos y realización de pruebas con diferentes sustancias vasoactivas, como papaverina, fentolamina y prostaglandina E. La disfunción sexual femenina ha sido poco estudiada debido a las dificultades para realizar su evaluación; se describe principalmente dispareunia y disminución o ausencia de lubricación vaginal.

La neuropatía autonómica gastrointestinal se diagnostica por descarte de otras etiologías mediante un estudio adecuado. Sus manifestaciones son muy diversas, pero las más frecuentes son diarrea y constipación; también existe la enteropatía esofágica, que se caracteriza por trastorno del peristaltismo y disfunción del esfínter esofágico inferior. En la *gastroparesia diabeticorum* hay actividad propulsiva gástrica sin obstrucción, bradi o taquigastria y piloroespasmo. La diarrea se puede deber a alteración de la motilidad del intestino delgado, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano o incremento de la

actividad secretora; la constipación puede ser causada por una disfunción intrínseca y extrínseca de las neuronas intestinales o una disminución o ausencia del reflejo gastrocólico. También puede haber incontinencia fecal por una alteración del tono del esfínter anal interno o externo. Por último, puede existir dilatación y atonía de la vesícula biliar.

El estudio de la neuropatía autonómica gastrointestinal se realiza después de efectuar la estabilización metabólica previa y una acuciosa revisión de los fármacos que el paciente está ingiriendo. Dentro de los estudios disponibles está la endoscopia digestiva alta, que tiene como función descartar otras patologías, por ejemplo, cáncer gástrico en caso de sospecha. El primer estudio para evaluar la neuropatía autonómica propiamente tal es la electrogastrografía digestiva y en segundo lugar, la cintigrafía y la manometría; en pacientes con diarrea o constipación hay que dirigir el estudio a la parte distal del tubo digestivo. La colonoscopia es útil para descartar cáncer de colon u otras patologías. También se cuenta con manometría anorrectal, tránsito intestinal, endoscopia digestiva distal y examen pélvico.

## Complicaciones macrovasculares

Las complicaciones macrovasculares se deben a una aterosclerosis acelerada de los vasos sanguíneos medianos y grandes. La aterosclerosis es una inflamación de la capa íntima, con depósitos extracelulares de colesterol y migración de células musculares de la capa media. La principal estructura dañada por la hiperglicemia es el endotelio, debido a un desbalance entre la vasoconstricción y la vasodilatación mediada por óxido nítrico, que ocasiona la disfunción endotelial. La etiología es multifactorial y las alteraciones comienzan en forma precoz, aún en etapa de intolerancia a la glucosa. El daño macrovascular es generalizado, comienza antes que el daño microvascular y se manifiesta cuando existe intolerancia a la glucosa, es decir, hiperglicemia postprandial más precoz, mientras que el daño microvascular aparece cuando la hiperglicemia se hace más constante. Los pacientes con diabetes sufren una aterosclerosis más rápida, extensa, con compromiso de diferentes vasos y mayor número de segmentos vasculares lesionados que las personas sin diabetes. Los mecanismos que posibilitan el desarrollo de aterosclerosis en la diabetes son la hiperglicemia y otros factores que potencian este daño, como la hipertensión arterial y la dislipidemia aterogénica, que implica tanto la hipertrigliceridemia como el colesterol LDL, que puede ser normal en cuanto a número, pero es más aterogénico por su pequeño tamaño y mayor densidad. También participan la disfunción endotelial con disminución de óxido nítrico, obesidad, insulinoresistencia, hiperglicemia y trombogénesis aumentada, debido al aumento de PAI-1 y factor de Von Willebrand, entre otros.

A continuación se resumen las principales complicaciones macrovasculares.

La *enfermedad coronaria* tiene una mortalidad cardiovascular dos a cuatro veces mayor en los individuos

con diabetes que en los que no tienen diabetes. Aproximadamente 65% muere por patología cardiovascular y 40%, específicamente por patología coronaria. La diabetes tipo 2 duplica el riesgo coronario en el hombre y lo cuadruplica en la mujer premenopáusicas. Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen enfermedad coronaria precoz en la tercera y cuarta década de la vida. Existe un estudio clásico realizado por el grupo del Dr. Haffner de San Antonio, Texas, que comparó la frecuencia de infarto del corazón en un grupo de pacientes con diabetes con otro grupo de personas sin diabetes. Después de 7 años de seguimiento, los pacientes sin diabetes tuvieron una frecuencia de infarto del corazón de 3,5% y en aquellos con diabetes la frecuencia de infarto del corazón fue de 20%. La frecuencia de re-infarto en personas sin diabetes que ya han tenido un infarto también es de 20%, en otras palabras, los pacientes con diabetes tipo 2 se comportan como pacientes ya infartados.

El *accidente cerebrovascular* es dos a cuatro veces más frecuente en los diabéticos que en la población general. Estudios realizados en diabéticos tipo 2 muestran que existe una correlación directa entre el grosor de la media e íntima carotídea y el grado de resistencia a insulina, hiperglicemia e hipertrigliceridemia post-prandial. Otros factores de riesgo asociados son el colesterol LDL pequeño y denso, el tabaquismo y la hipertensión arterial sistólica.

La *enfermedad vascular arterial periférica* es quince veces más frecuente en los pacientes con DM, afecta a ambos sexos y aumenta con la edad y duración de la diabetes. La incidencia acumulativa de enfermedad vascular periférica es 15% a los 10 años de evolución y aumenta hasta 45% a los 20 años. El tratamiento es similar al de las complicaciones microangiopáticas: controlar la hipertensión y las dislipidemias cuando están presentes, iniciar tratamiento con aspirina, abandonar el hábito tabáquico, optimizar el control metabólico y fomentar la actividad física.

El *pie diabético* es una complicación mixta, de origen neuropático y vascular, determinada por una neuropatía diabética periférica con cierto grado de compromiso microangiopático y macroangiopático del pie. La neuropatía diabética motora produce alteración de los puntos de apoyo del pie y la neuropatía autonómica altera el flujo sanguíneo, lo que mantiene una vasodilatación persistente y modifica las glándulas sudoríparas; el resultado es un pie seco, con pérdida de elasticidad, que se erosiona fácilmente y tiene alto riesgo de infección por la alteración de los mecanismos defensivos. También se pueden asociar factores externos como el traumatismo por zapatos inadecuados o traumas internos provocados, por ejemplo, por la cabeza del primer metatarsiano cuando se apoya mal el pie, lo que genera la úlcera neurotrófica típica en la base del primer orjejo. Por otra parte, la alteración de la dermis cambia la flora bacteriana normal, por lo que el pie está más expuesto a que cualquier agente patógeno penetre en estas soluciones de continuidad y se produzca la infección. También son frecuentes las infecciones micóticas de las uñas. Por todo

lo anterior es muy importante el examen físico del pie en cualquier paciente diabético. Dentro de las alteraciones que sugieren un pie neuropático está la falta de dolor; la claudicación intermitente y el dolor de reposo que se atenúa con la posición de la pierna sugiere una insuficiencia vascular periférica. El pie neuropático es rosado, tibio, con pulsos arteriales presentes, pero con grietas y queratosis. El pie con compromiso vascular es pálido, con piel fina, brillante y adherida a planos profundos, con ausencia de vellos en los dedos y dorso del pie. Si hay mayor compromiso se encontrará un pie frío y sin pulsos pedios ni tibiales. Cuando ya existe isquemia crítica el paciente presenta dolor intenso diurno y

nocturno y el pie se ve rosado, frío y sin pulsos. Entre los estudios disponibles está el cultivo de la úlcera, radiografías de pie, estudio vascular no invasivo, tomografía computada, resonancia nuclear y angiografía en caso de que se planifique una cirugía de revascularización. El tratamiento consiste en evitar el apoyo en los pies ulcerados e indicar reposo en cama con prevención de escaras de decúbito; en las úlceras grado 1 y 2 se puede usar antibióticos orales por 10 a 15 días para cubrir cocos grampositivos, además de curaciones locales; en caso de úlceras grado 3 en adelante se debe hospitalizar al paciente.



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.