

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad:
DIABETES MELLITUS

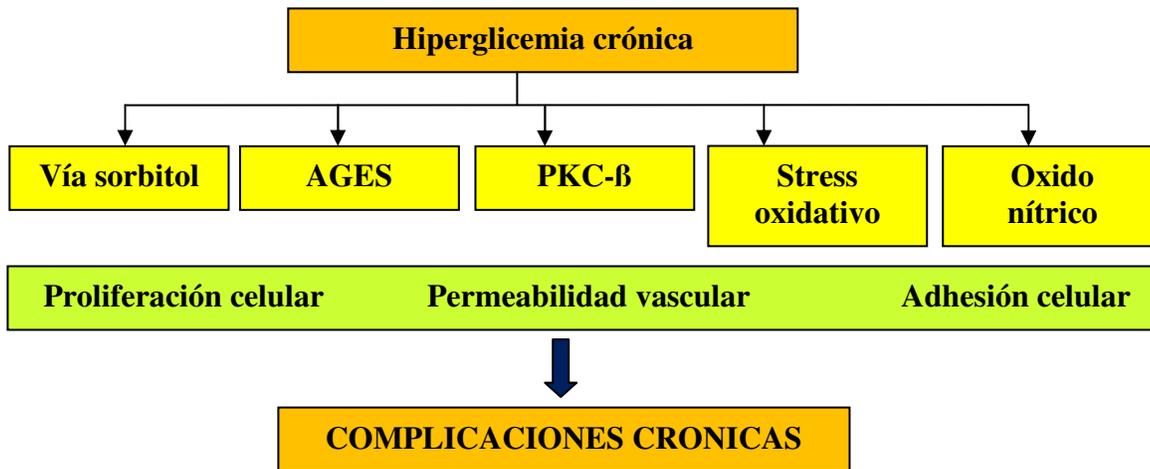
Tema:
COMPLICACIONES CRÓNICAS

Dr. Néstor Soto I.



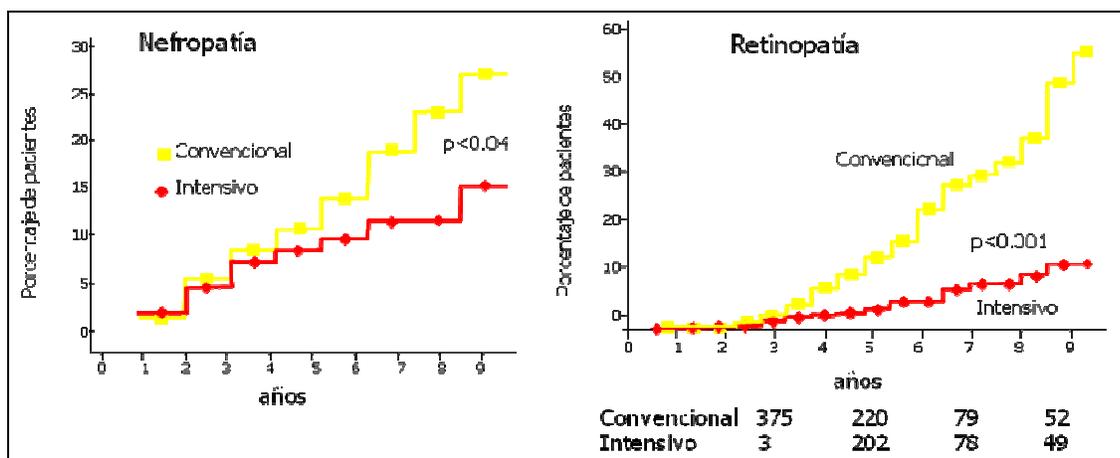
Las complicaciones crónicas de la diabetes están directamente relacionadas con la hiperglicemia crónica. Los mecanismos que explican el daño tisular mediado por la hiperglicemia se resumen en la figura 1.

Figura 1
Patogenia de las complicaciones crónicas



La relación entre la hiperglicemia crónica y las complicaciones crónicas se pudo establecer categóricamente con el estudio DCCT, en diabéticos tipo 1, en que con un tratamiento intensivo de la diabetes, que se tradujo en una reducción de 2% en HbA1c en el grupo de terapia intensiva con insulina, fue posible obtener una reducción de 76% en la retinopatía, 54 en nefropatía y 60% en neuropatía.

Figura 2
Tratamiento intensivo y complicaciones microvasculares en DM1



DCCT.: *NEJM* 1993; 329:977-986

RETINOPATIA DIABÉTICA

Definición

La retinopatía diabética (RD) es una microangiopatía en personas con Diabetes caracterizada por lesiones progresivas, que se inician con el engrosamiento de la membrana basal y alteraciones del endotelio retinal, que provocan filtración a alteraciones isquémicas de la retina que llevan a la formación de neovasos, hemorragias y desprendimiento de retina.

Aspectos epidemiológicos de la retinopatía diabética

Es la primera causa de ceguera adquirida en el mundo y en Chile. Después de 20 años de enfermedad casi el 100% de los pacientes con DM1 y aproximadamente el 80% de DM 2 presentarán diversas etapas de esta complicación. Al momento del diagnóstico, 15-20% de los pacientes con DM2 presentará algún grado de RD. En DM1 a los 5 años de enfermedad aproximadamente un 25% presentará RD.

Estudios recientes en USA han determinado que el número de americanos mayores de 40 años con RD se triplicará en 2050, desde 5.5 millones actuales a 16 millones y el número de pacientes con amenaza visual aumentará desde 1.2 millones en 2005 a 3.4 millones. El aumento en los mayores de 65 años será más pronunciado, desde 2,5 millones a 9,9 millones para RD, además de un incremento en el riesgo de glaucoma y cataratas. (Saaddine JB, Arch Ophtalmol 2008;126 (12):1740-7). En Chile, un estudio de prevalencia realizado en un solo día en 2001 encontró una prevalencia de 28.5% de RD en diversas etapas.

Clasificación

Se clasifica en: retinopatía diabética no proliferante (RDNP), que a su vez distingue 4 formas (leve, moderada, severa y muy severa) y retinopatía proliferante (RDP).

RDNP

- **RDNP leve:** microaneurismas, exudados céreos, manchas algodonosas, hemorragias retinianas.
- **RDNP moderada:** anormalidades intraretinales microvasculares (IRMA) mínimo o rosarios venosos sólo en un cuadrante.
- **RDNP severa:** hemorragias/microaneurismas severos en los 4 cuadrantes o rosarios venosos en 2 o más cuadrantes o IRMA en por lo menos un cuadrante o más.
- **RDNP muy severa:** coexisten 2 de los 3 criterios de RDNP severa.

RDP

Presencia de vasos de neoformación por isquemia retinal, los cuales carecen de barrera hematorretinal, sangran con facilidad y crecen en tejido fibroso. Son responsables de la filtración extravascular, hemorragias prerretinales o vítreas y desprendimiento de retina, así como del glaucoma neovascular.

El edema macular se produce por filtración capilar y puede presentarse en cualquier momento de la evolución de RD. Es la principal causa de pérdida de visión por RD y se divide a su vez en focal o difuso.

Diagnóstico de retinopatía diabética

Factores de riesgo: mayor tiempo de evolución de la enfermedad, mal control metabólico, hipertensión arterial mal controlada, embarazo (todos con nivel de evidencia A). Además se consideran factores de riesgo la pubertad, enfermedad renal, dislipidemia, obesidad y anemia.

Recomendación de pesquisa:

- Debe realizarla una persona entrenada.
- Examen oftalmológico: agudeza visual, fondo de ojo con pupila dilatada, tonometría.
- La detección, control y tratamiento debe ser efectuado por oftalmólogo (A).
- Adultos y adolescentes con diabetes tipo 1 dentro de 5 años después del inicio de diabetes (B).
- Pacientes con diabetes tipo 2 deberían tener un examen ocular inicial con pupila dilatada y completo por oftalmólogo pronto después del diagnóstico de diabetes (A).
- Subsecuentes exámenes para pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 deberían repetirse anualmente por un oftalmólogo. Exámenes menos frecuentes (cada 2–3 años) pueden ser considerados siguiendo uno o más exámenes oculares normales. Se requerirán exámenes más frecuentes si la retinopatía está avanzando (B).
- Mujeres con diabetes pre-existente que planifican un embarazo o están embarazadas deberían tener un examen ocular completo, el cual se debe realizar en el primer trimestre con estricto seguimiento durante el embarazo y por un año postparto (B)
- Exámenes complementarios: considera la angiografía fluoresceínica en pacientes con RD y edema macular difuso, en pacientes con sospecha de neovascularización no definida con el fondo de ojo y en pacientes que se van a someter a fotocoagulación.

Tratamiento

Recomendaciones generales:

- Reducir el riesgo o enlentecer la progresión de retinopatía, optimizar control glicémico. (Evidencia A)
- Reducir el riesgo o enlentecer la progresión de retinopatía, optimizar el control de presión arterial. (Evidencia A)
- Ningún tratamiento farmacológico es efectivo para prevenir o tratar la retinopatía diabética en humanos.
- La derivación oportuna al oftalmólogo permite determinar momento adecuado para iniciar fotocoagulación (prevención terciaria).

Tratamiento de retinopatía. Recomendación ADA 2009

Referir rápidamente a pacientes con cualquier nivel de edema macular, RDNP severa o RDP a un oftalmólogo con experiencia en el manejo de retinopatía diabética (A).

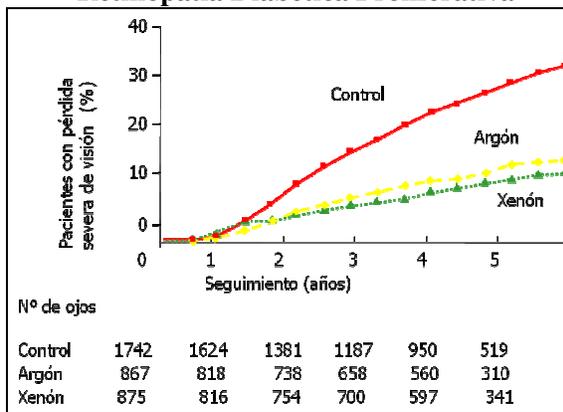
La terapia de fotocoagulación con láser está indicada para reducir el riesgo de pérdida de visión en pacientes con RDP de alto riesgo, edema macular clínicamente significativo y en algunos casos de RDNP severa (A).

La presencia de retinopatía no es una contraindicación a terapia con aspirina para cardioprotección, esta terapia no aumenta el riesgo de hemorragia retinal (A).

Figuras 3 y 4.

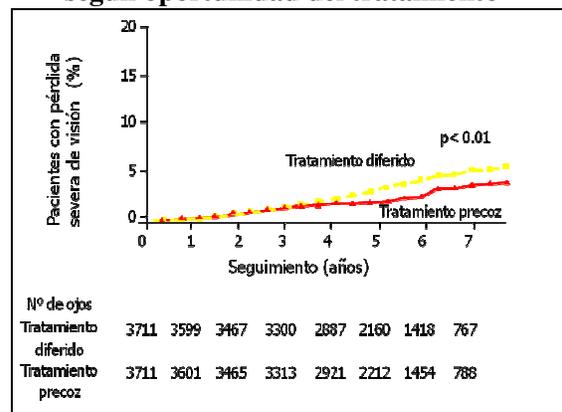
Estudios de terapia de fotocoagulación con láser: Diabetic Retinopathy Study en DM1 y Early Treatment Diabetic Retinopathy Study en DM2

Eficacia de la fotocoagulación en la Retinopatía Diabética Proliferativa



DRS. Ophthalmology 1981; 88:583-600

Incidencia de pérdida severa de visión según oportunidad del tratamiento



ETDRS. Ophthalmology 1991; 98:766-795

NEFROPATÍA DIABÉTICA

Definición

Aumento de la excreción urinaria de proteínas (> 500 mg/24 h) en la presencia de retinopatía y sin otras causas.

Entre los factores hemodinámicos que participan podemos destacar:

- Aumento del flujo plasmático renal
- Aumento de la presión intraglomerular
- Alteración sustancias vasoactivas: ↑ Angiotensina II, ↑ aldosterona, ↑ tromboxano, ↓ óxido nítrico, ↑ endotelina.
- Vasodilatación arteriola aferente y vasoconstricción arteriola eferente lo que condiciona hipoxia y aumento de permeabilidad vascular.
- Hiperfiltración
- Aumento de excreción urinaria de albúmina.

Historia natural de la nefropatía diabética

En DM1 la incidencia de microalbuminuria es de 20-40/1000 pacientes-año, a partir de los 5 años de evolución de la DM. A los 20-30 años de evolución 50% de los pacientes la presenta. Esta fase es reversible hasta un 50% de los casos. Entre 40 y 80% de los pacientes pueden progresar a proteinuria.

En presencia de proteinuria la velocidad de filtración glomerular cae VFG 12-15 ml/min/año. Hay una nefropatía establecida en 15-40% a los 20-30 años de evolución de la DM.

En diabéticos tipo 2 la historia natural es menos clara, los pacientes tienen diabetes de data no precisable, son añosos e hipertensos. El estudio UKPDS mostró una tasa de progresión de 20-30/1000 pacientes-año de un estadio al siguiente de nefropatía.

La microalbuminuria es una fase potencialmente reversible, un 20-40% de los pacientes progresa a nefropatía clínica y de éstos, un 20% llega a IR terminal a los 20 años. Confiere un mayor riesgo cardiovascular y es un marcador de disfunción endotelial.

Etapas de Nefropatía Diabética:

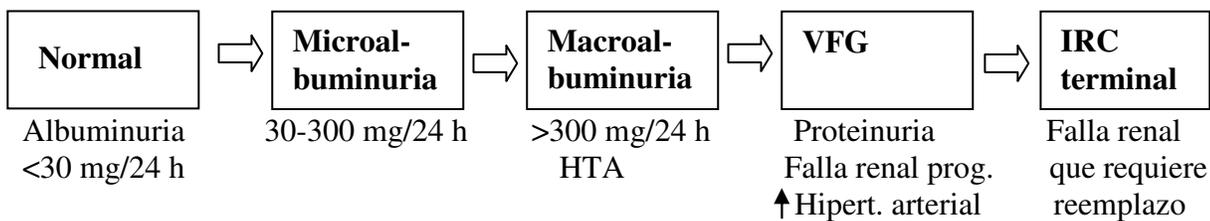


Tabla 1
Niveles de excreción urinaria de albúmina

DEFINICIÓN	En orina aislada Índice alb/creat (mg/g)	En orina de 24 h (mg/24 h)	En orina minutada (µg/min)
Normal	< 30	< 30	< 20
Microalbuminuria	30-299	30-299	20-199
Proteinuria	≥ 300	≥ 300	≥ 200

Si el primer resultado es positivo: repetir antes de hacer el diagnóstico (gran variabilidad de la excreción urinaria). Si negativa: repetir una tercera vez. Dos resultados positivos de 3 en un intervalo de 3 meses = diagnóstico.

La pesquisa no debe realizarse en presencia de: Infección urinaria, hipertensión arterial no controlada, Insuficiencia cardíaca congestiva, fiebre, ejercicio intenso, hematuria, haber tenido relaciones sexuales el día previo.

Fórmulas para la determinación del clearance de creatinina a partir de creatininemia

Fórmula de Cockcroft y Gault:

$$\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)} \times 72}$$

Si es mujer multiplicar por 0,85

“Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD)

$$\text{VFG (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{Edad})^{-0.203}$$

x 0.742 (mujer)
x 1.210 (afroamericano)

Puede haber nefropatía no diabética en paciente con DM (hasta 10%). Se debe sospechar en las siguientes situaciones: Si no hay retinopatía asociada o si se produce un incremento de creatininemia superior al 50% al introducir IECA o ARA II.

Entre las medidas para prevenir el progreso de la nefropatía diabética podemos destacar:

- Obtener el mejor control glucémico posible (HbA1c < 7,0 %)
- Mantener la presión arterial \approx 125/75 mmHg
- Reducir el nivel de proteinuria (< 1,0 g/24 h)
- Reducir el nivel de colesterol-LDL < 100 mg/dl
- Suspender el cigarrillo
- Restringir la ingestión proteica a < 0,8 g/kg.

Uso de iECA en nefropatía diabética: pueden ser usados en DM >55 años con algún otro factor de riesgo cardiovascular asociado, aún sin microalbuminuria ni HTA. También en nefropatía temprana o clínica, aún sin HTA. Se puede asociar a ARA II (manejo de microalbuminuria) y se puede combinar con antagonista de canales de calcio especialmente no dihidropiridínicos (manejo de HTA)

Criterios de derivación:

Derivar a especialista con experiencia en el manejo del diabético con nefropatía si hay inadecuado control de la presión arterial o con Creatinina > 2mg/dl o VFG <60 ml/min.

Derivar a nefrólogo si: VFG es <30 ml/min o la creatininemia es > de 3.0 mg/dl, existe hiperkalemia, rápida progresión de proteinuria, caída rápida de la filtración glomerular (mayor de 5 ml/min en 6 meses), cuando el médico tratante no tenga experiencia.

Tabla 2.

Recomendaciones de uso de hipoglicemiantes orales en insuficiencia renal moderada a severa

Clase	Droga	Etapa 3-5	Diálisis	Complicación
SU 1ª Generación	Clorpropamida	Contraindicada	Contraindicada	Hipoglicemia
	Tolbutamida	Evitar	Evitar	Hipoglicemia
SU 2ª Generación	Glibenclamida	Evitar	Evitar	Hipoglicemia
	Glipizide	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	
	Glimepirida	Dosis 1mg/día	Evitar	Hipoglicemia
Inhibidor de α- glucosidasa	Acarbosa	Creat.>2 mg/dl	Evitar	Toxicidad hepática
Biguanidas	Metformina	Contraindicada	Contraindicada	Acidosis Láctica
Tiazolidinedionas	Pioglitazona Rosiglitazona	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	Retención de volumen
Meglitinidas	Repaglinida	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	
Incretinomiméticos	Nateglinida	Dosis 60mg	Evitar	Hipoglicemia
	Exenatide	No requiere ajuste dosis	No requiere ajuste dosis	
Inhib.DPP IV	Sitagliptina	50% dosis	25% dosis	Hipoglicemia

KDOQI Clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. AJK 49:S1-180, 2007

NEUROPATÍA DIABÉTICA

Es la complicación más frecuente de la DM, aunque su prevalencia depende del método de diagnóstico utilizado y varía entre 5-80 %. En sujetos con más de 25 años de enfermedad es mayor de 50% y en un alto porcentaje existen síntomas al momento del diagnóstico.

La neuropatía periférica es la principal causa de ulceración y amputación.

Clasificación de neuropatía:

- Polineuropatías generalizadas simétricas.
 - Sensitiva aguda
 - Crónica sensorio-motora
 - Autonómica
- Polineuropatías focales o multifocales:
 - craneal, troncal, focal de una extremidad, motora proximal (amiotrofia diabética), polirradiculopatía crónica inflamatoria desmielinizante.

(Vinik A. J Clin Endocrinol Metab, 2005)

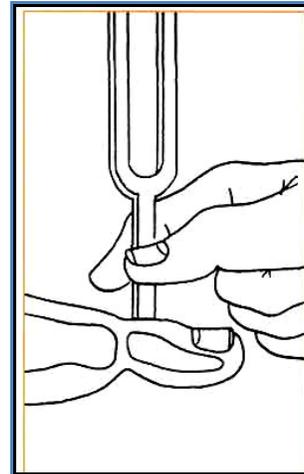
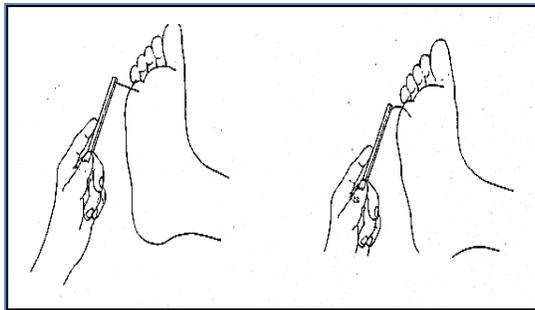
Clasificación según el tipo de fibra comprometida

- Fibras mielinizadas gruesas: Mayor sensibilidad a daño isquémico
- Fibras mielinizadas delgadas y no mielinizadas: Mayor sensibilidad a daño por hiperglicemia.

Cuadro clínico

Síntomas: asintomáticos, adormecimiento, parestesias, hiperestesia, dolor.

Signos: disminución de sensibilidad vibratoria, algésica o térmica, debilidad, disminución de reflejos rotuliano y aquiliano, investigación de capacidad funcional: atrofia muscular y modificación de líneas de fuerza del pie.



Tratamiento

El tratamiento más importante es lograr un buen control metabólico. Se han utilizado múltiples terapias lo cual da cuenta que ninguna es completamente satisfactoria.

Se han usado anticonvulsivantes como carbamacepina, ácido valproico, gabapentina, pregabalina, lamotrigina y topiramato, antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina y nortriptilina) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (fluoxetina, paroxetina, citalopram y duloxetina), opiáceos (tramadol), calcitonina, terapia tópica lidocaína, capsaicina.

Un estudio realizado en Chile comparó en diabéticos DM2 con polineuropatía dolorosa con insulino terapia intensificada y antineuríticos con diversas series con sólo terapia antineurítica. Se observó una mejoría rápida y significativa del control metabólico asociado a la terapia antineurítica, obtiene una reducción más precoz y significativa del dolor. (Rev Méd Chile Olmos P. Dic. 2006)

Figura 5
Intervención Multifactorial y complicaciones crónicas en Diabetes tipo 2: Steno-2

