

## 6. Complicaciones macrovasculares de la DM

*Dra. Karen Milena Feriz Bonelo  
Médica Internista. Endocrinóloga. Servicio de  
Endocrinología Fundación Valle del Lili. Miembro de  
Número y Presidente del Capítulo Suroccidente de la  
Asociación Colombiana de Endocrinología. Cali.*

### Enfermedad cardiovascular

La diabetes, como patología crónica, está ligada al desarrollo de múltiples complicaciones tanto micro como macrovasculares. A pesar de que existe suficiente evidencia que soporta la relación entre el menor riesgo de aparición y/o progresión de las complicaciones microvasculares con el buen control glucémico (en términos de reducción de HbA1c), no ocurre lo mismo con las complicaciones macrovasculares que siguen siendo (fundamentalmente la enfermedad coronaria, EC) la causa del 80% de la mortalidad relacionada con diabetes. La etiología multifactorial de la aterosclerosis (proceso fisiopatológico inicial de todas las complicaciones macrovasculares) y factores como la edad, la raza, la duración de la diabetes, las comorbilidades (principalmente HTA y dislipidemia) y otros que quizás aún no se conocen, contribuyen a la expresión de diferentes patrones de la enfermedad macrovascular aun en pacientes con grados similares de control glucémico.

La hiperglucemia, expresada en niveles de HbA1c, se relaciona directamente con el desarrollo de enfermedad cerebrovascular y cardiovascular (CV), aun cuando la HbA1c se encuentre por debajo de los puntos de corte para diagnóstico de diabetes. El riesgo de mortalidad por EC en población prediabética es dos veces más que el de la población general y 2,5 veces más en diabéticos diagnosticados según el *Paris Prospective Study*<sup>(67)</sup>; de igual manera, el riesgo de sufrir un evento CV es mayor en aquellos pacientes con DM2 de inicio temprano cuando se compara con los diabéticos de inicio tardío.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el mecanismo más aceptado como causa de la angiopatía (proceso de aterosclerosis acelerado, oxidación de LDL subendotelial) y la disfunción endotelial (compromiso de la vasodilatación dependiente del endotelio) relacionadas a la hiperglucemia crónica, es un aumento del estrés oxidativo ligado principalmente a daño mitocondrial, que puede ocasionar daño directo de los diferentes componentes celulares y activación de múltiples vías

relacionadas con inflamación y apoptosis. Por otro lado, el paciente con diabetes tiene, además, disminución de la actividad de los sistemas de defensa antioxidante, lo cual empeora la respuesta al estrés oxidativo.

A pesar de que una HbA1c elevada conduce a mayor riesgo de eventos y mortalidad CV, no se ha logrado demostrar que reducciones de la misma tengan un impacto CV clínicamente significativo, como se observa en los recientemente publicados estudios ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (*Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) y VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*), en los cuales no se encontraron beneficios CV significativos en el grupo de pacientes del control glucémico intensivo frente al control estándar e, incluso, uno de ellos (ACCORD) reportó mayor mortalidad en el grupo de intervención intensiva. Un punto importante que debe tenerse en cuenta es la mayor tasa de hipoglucemias en el grupo de tratamiento intensivo de los tres estudios, lo cual pudo aumentar el riesgo de desenlaces CV mortales y mortalidad global, aunque el papel exacto de ésta no está del todo claro. Debe anotarse también que los pacientes de dichos estudios tenían edad avanzada, DM2 de larga evolución (8 – 11 años), EC establecida (>1/3 del total de la muestra) o múltiples factores de riesgo CV, lo cual pudo haber influenciado los resultados ya que pudiera pensarse que se logró un control glucémico intensivo demasiado tarde en personas que ya tenían instaurada la enfermedad CV, apoyando la premisa de que el manejo intensivo temprano, como lo demostró el seguimiento a diez años luego de la finalización del UKPDS (DM2) y el EDIC (DM1, cohorte de pacientes del DCCT), reduce el desarrollo de enfermedad macrovascular<sup>(67,68)</sup>. De estos datos surge la propuesta de que pacientes con características similares a las descritas, deben tener como meta una HbA1c de alrededor de 7% (no tratamiento agresivo) y, en cambio, para todos aquellos con menor edad, menor duración de la diabetes, menor riesgo de hipoglucemia y sin EC establecida es aconsejable un manejo más agresivo, buscando <7% o incluso <6,5% (debe individualizarse) de HbA1c.

La intervención multifactorial (tratamiento agresivo de todos los factores de riesgo CV en el diabético: HTA, dislipidemia, suspensión de tabaquismo, control del peso corporal, administración de ASA y de inhibidor de la ECA y/o ARA II si están indicados (**tabla 2**) ha demostrado, de manera contundente, ser hasta ahora la única manera de reducir morbilidad y mortalidad CV en el paciente con diabetes según múltiples estudios<sup>(69)</sup>.

## Pie diabético

Es una complicación de la diabetes relacionada con alteraciones micro y macroangiopáticas. Su desenlace final, la amputación es una

de las complicaciones más devastadoras en términos de reducción de calidad de vida, morbilidad e incapacidad en el paciente con diabetes. El riesgo relativo para una amputación de miembro inferior es 1,26 (IC 95% 1,16– 1,36) por cada punto de aumento en la HbA1c en individuos diabéticos sin úlcera aguda y sin historia de amputaciones previas<sup>(70)</sup>.

**TABLA 2. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO MULTIFACTORIAL EN ADULTOS CON DIABETES PARA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES MACROVASCULARES.**

| Recomendación     |   |
|-------------------|---|
| Diabetes          | HbA1c < 7%*   |
| HTA               | <130/80 mmHg  |
| LDL               | <100 mg/dL o <70 mg/dL si tiene muy alto riesgo CV  |
| ASA (dosis bajas) | <u>Prevención primaria:</u> hombres > 50 años, mujeres > 60 años con un factor de riesgo CV adicional (HTA, dislipidemia, albuminuria, tabaquismo, historia familiar). Considerar en hombres <50 años o mujeres <60 años si tienen múltiples factores de riesgo o en mayores sin factores de riesgo <sup>(71)</sup> .<br><u>Prevención secundaria:</u> todos. |
| IECA – ARA II     | En todos aquellos con micro-macroalbuminuria, independientemente de la PA.  |

HTA: hipertensión arterial, LDL: colesterol de baja densidad, ASA: ácido acetil-salicílico, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina.

Todos los pacientes con diabetes deben tener por lo menos una revisión anual completa de sus pies (inspección, búsqueda de pulsos, test que evalúen pérdida de sensibilidad protectora: monofilamento de 10 g + vibración con diapasón de 128 Hz/reflejo aquiliano/sensación de pinchazo) que le permita al médico identificar factores de riesgo para ulceración/amputación y tomar las medidas necesarias para evitarlas. Dentro de los factores de riesgo para úlceras o amputación se encuentran: historia previa de úlcera y/o amputación, historia de neuropatía diabética, historia de enfermedad vascular periférica, deformidad articular, nefropatía diabética (paciente en diálisis), compromiso de la agudeza visual, tabaquismo y mal control glucémico.

El paciente con ulceración o pie de alto riesgo, principalmente aquel con historia de úlcera previa o amputación, necesita ser manejado de manera interdisciplinaria (endocrinólogo, podiatra, cirujano vascular, ortopedista), para evitar a toda costa una eventual amputación. La re-

misión a un cirujano vascular debe hacerse también en todo paciente que refiera claudicación intermitente, tenga ausencia o disminución de pulsos pedios o alteraciones en el índice tobillo/brazo.

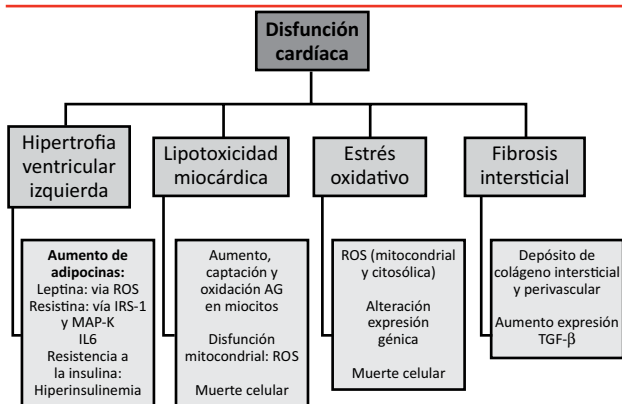
Finalmente, la educación constituye una herramienta que mejora el pronóstico a largo plazo de las extremidades y debe hacerse al paciente o a quien lo cuida para que sepan cómo prevenir lesiones en los pies o manejar de manera adecuada las ya instauradas.

## Cardiomiopatía

La cardiomiopatía diabética constituye una entidad descrita desde 1972 que se caracteriza por la presencia de un conjunto de alteraciones en la estructura y función del miocardio, que llevan al desarrollo de falla cardíaca en el paciente con diabetes. Es importante aclarar que estos cambios ocurren en relación directa con la diabetes y de manera independiente de patologías como HTA y EC tan prevalentes en el paciente diabético.

Los mecanismos moleculares a través de los cuales se desarrolla la cardiomiopatía aún no se conocen con exactitud. En la **figura 4** se describen los principales cambios en la estructura y en las vías de señalización celular involucrados en la génesis de los cambios funcionales cardíacos evidenciados en esta patología<sup>(71)</sup>.

**FIGURA 4. MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE CARDIOMIOPATÍA DIABÉTICA.**



ROS: especies reactivas de oxígeno, IRS-1: sustrato de respuesta a la insulina - 1, MAP-K: MAP cinasa, IL6: interleucina 6, AG: ácidos grasos, TGF-β: factor de crecimiento tumoral β.

Desde el punto de vista clínico y de diagnóstico, se manifiesta inicialmente por disfunción diastólica, que es el hallazgo típico de este tipo de afección cardíaca y constituye la alteración más frecuente con una prevalencia reportada de 40 a 75% en la literatura. Posterior, y casi invariablemente de manera tardía, se presenta la disfunción sistólica (que incluso puede no ser detectada por técnicas estándar de ecocardiograma bidimensional) con una prevalencia de 24%. Debe anotarse que antes de la detección de estas dos anomalías, y de manera subclínica, puede identificarse compromiso de la reserva contráctil cardíaca en respuesta al ejercicio, lo cual podría ser usado como herramienta de detección precoz; sin embargo, la falta de estandarización de los métodos diagnósticos (fundamentalmente puntos de corte de normalidad de respuesta cardíaca al ejercicio, específicos para edad y sexo) hace que en la actualidad éste no sea un parámetro usado de manera rutinaria.

La cardiomiopatía diabética contribuye, entonces, al aumento de riesgo de ICC y de mortalidad cardiovascular de los pacientes con diabetes, de manera independiente del mecanismo aterosclerótico ampliamente reconocido en dicha población.