

DIABETES Y ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

DIABETES AND PERIPHERAL VASCULAR DISEASE

DR. RODRIGO JULIO A. (1), DR. IVÁN GALLEGUILLOS O. (2)

1. CIRUJANO VASCULAR PERIFÉRICO, HOSPITAL DEL SALVADOR.
2. CIRUJANO VASCULAR PERIFÉRICO, ASOCIACIÓN DE DIALIZADOS DE CHILE (ASODI).

RESUMEN

La importancia de las alteraciones vasculares del diabético está dada por su prevalencia, los costos biológicos, sociales y económicos tanto para los pacientes como para el Estado. Los mecanismos fisiopatológicos más relevantes en la enfermedad vascular del diabético comprenden la disfunción de la célula endotelial que resultan en un estrés oxidativo mantenido y que se traducen en la alteración de los mecanismos vasodilatadores y la migración anormal de células al subendotelio con compromiso progresivo del lumen vascular. La calcificación de la capa media de las arterias y la neuropatía del diabético alteran la clínica habitual de la enfermedad vascular. El estudio de la enfermedad se realiza mediante test funcionales y anatómicos y el tratamiento de la enfermedad vascular incluye terapia farmacológica, ejercicio y cirugía la cual se presenta con mayor morbi mortalidad peri operatoria si la comparamos con pacientes no diabéticos, pero con tasas de éxito que suponen beneficio para su calidad de vida.

Palabras clave: Diabetes mellitus, enfermedades vasculares, disfunción endotelial.

SUMMARY

The importance of the vascular alterations of the diabetic patient is given by the high number of cases, as well as

by the social and economic costs for both the patient and the State. A relevant physiopathological mechanisms in the vascular disease of the diabetic patient includes the dysfunction of the endothelial cell that results in a sustained oxidative stress which translates into the alteration of the vasodilator mechanisms. Another important mechanism is the abnormal migration of cells to the subendothelial layer, thus progressively affecting the vascular lumen. The study of the disease is done by means of functional and anatomical tests and the treatment of the vascular disease includes pharmacological therapy, exercise and surgery with a high incidence of perioperative morbidity and mortality but with rates of success that would entail a benefit in the quality of life of diabetic patients.

Key words: Diabetes mellitus, vascular diseases, endothelial dysfunction.

INTRODUCCIÓN

Las consecuencias de la diabetes mellitus (DM) como enfermedad están determinados por anomalías metabólicas caracterizadas por la hiperglicemia dada por alteraciones en la secreción de la insulina, o por defectos en su acción o ambos. En el ámbito vascular la hiperglicemia mantenida crónicamente establece una secuencia de fenómenos bioquímicos que se traducen en la alteración del endotelio como órgano, disfunción del músculo liso vascular, alteraciones de los elementos fi-

gurados y de la coagulación, deficiente metabolismo de los lípidos que finalmente se manifiestan como enfermedades micro y macrovasculares. Como consecuencia de esto nos encontramos con complicaciones como la nefropatía y la retinopatía (enfermedades microvasculares) y las enfermedades vasculares de diversos territorios como corazón, cerebro y extremidades inferiores. Si a esto le agregamos otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión o dislipidemia dan por consecuencia tasas de evolución más aceleradas con aparición a edades más tempranas de estas patologías (2). Las enfermedades vasculares tanto micro como macro son los principales determinantes de la alteración de la calidad de vida, de mortalidad y de los altos costos sociales y económicos de la enfermedad. Una pesquisa temprana mediante pruebas de tamizaje, adecuado control metabólico, control de la presión arterial, evitar el consumo de tabaco asociados a terapia antiagregante e hipolipemiente inciden en el futuro de estos pacientes alterando la evolución natural retardando la aparición de estas complicaciones.

ELEMENTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Al año 2000, se estimó que más de 35 millones de personas sufrían de DM en nuestro continente americano. El 54% correspondía a América Latina y el Caribe. La estimación para el año 2025 es que este porcentaje va a aumentar a 62% , con 64 millones de pacientes (9).

La prevalencia global de DM en Chile, demostrada por la Encuesta Nacional de Salud 2003, fue de 4,8% en hombres y 3,8% en mujeres, la cual se eleva a 9,4% en el grupo de 45 a 64 años y a 15,2% en los de 65 y más años. La prevalencia es significativamente más alta en el nivel socioeconómico bajo que en los niveles más altos, (4,3% y 5,3% en los niveles D y E, respectivamente, comparado con 1,7% en el grupo ABC1). De acuerdo a los últimos datos disponibles, no se ha podido frenar la tendencia ascendente (9).

La prevalencia de la patología vascular en pacientes diabéticos ha sido motivo de varios trabajos de investigación permitiendo casuísticas con alto número de pacientes; considerando que estos trabajos habitualmente nacen de centros de derivación terciaria lo que puede significar un sesgo. La prevalencia promedio descrita de pacientes diabéticos que son sometidos a revascularización de extremidades inferiores, cirugía de aneurisma de aorta abdominal y endarterectomía (ECA) carotídea es de 19% con una media de edad de 60 años. Dicha prevalencia varía a la hora de desglosar los reportes de cada patología dando entre un 36,1% a un 82,6% de diabéticos sometidos a revascularización de extremidades inferiores, un 11 a un 40% de a ECA y 2,3 a un 11% de a cirugía de aneurisma aórtico (22).

El costo de la diabetes para el estado es de aproximadamente 300.000 (US\$ 550) pesos anuales en pacientes sin complicaciones asociadas. Este aumenta a 6.000.000 (US\$ 10000) de pesos anuales en el contexto de la diabetes con complicaciones asociadas entre la incapacidad laboral, los gastos hospitalarios, el consumo de medicamentos y curaciones (36).

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD VASCULAR EN DIABÉTICOS

La célula endotelial poco a poco ha ido ganando espacio en los modelos de investigación de la enfermedad vascular pasando a ser desde un simple endotelio que separa la sangre de los tejidos circundantes a ser el principal responsable, por su disfunción, de la mayoría de los fenómenos relacionados con la enfermedad arterioesclerótica y sus consecuencias. Junto con ocupar una posición estructural anatómicamente estratégica en la interrelación de la sangre y la pared del vaso, y a través de ésta con los tejidos, cumple un conjunto de funciones destinadas a mantener la homeostasis del sistema estableciendo un delicado equilibrio mediante la activación de una maquinaria citoplasmática que es capaz de producir tanto sustancias biológicamente activas que modifican la hemodinamia del sistema, así como la expresión de receptores de membrana que modifican las capacidades de los elementos figurados para adherirse, migrar o aglutinarse. Es así que la disfunción endotelial en términos generales se traduce en alteraciones de la regulación del flujo sanguíneo, migración anormal de células entre las capas de la pared del vaso, alteraciones en la diapedesis de células inmunológicas y fenómenos trombóticos (1, 8, 10, 24, 25, 27).

Los fenómenos fisiopatológicos que se producen en la disfunción endotelial en el contexto de la diabetes se resumen en los siguientes eventos:

- Alteración en la biodisponibilidad del Óxido nítrico.
- Aumento en la producción de vasoconstrictores.
- Alteración en la función del músculo liso vascular.
- Expresión anormal de receptores de membrana que aumentan la adhesión y migración celular y estimulan la agregación plaquetaria.
- Aparición de fenómenos inflamatorios en la pared vascular.

Óxido nítrico, endotelio y diabetes

Una de las moléculas principalmente sintetizadas por el endotelio es el óxido nítrico (NO). El NO deriva de la conversión del aminoácido L-arginina a L-citrulina + NO, dicha reacción es catalizada por una familia de enzimas llamada óxido nítrico sintetasa (NOS) donde se genera la oxidación de un nitrógeno del grupo guanidino de L-arginina (24).

Una vez producido el NO difunde desde la célula endotelial hacia el músculo liso vascular subyacente. Al interior de la célula muscular lisa se une al hierro de la enzima guanilato ciclasa soluble activándola para catalizar la producción de guanosina monofosfato cíclica (GMPc). Éste al poseer actividad de segundo mensajero, activa diferentes procesos biológicos, en este caso dilatar arterias, ejerciendo su función a través de una cascada de proteincinasas que reducen el calcio intracelular modulando los canales de calcio de membrana celular junto con estimular la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico. De este modo la vía NO-GMPc (Figura 1) es la mediadora de los efectos relajadores de muchas hormonas, incluyendo histamina, nitro-vasodilatadores, acetilcolina, estrógenos, isoproterenol e insulina (3, 24, 27, 28).

Alteraciones en la biodisponibilidad del NO

Hiper glucemia y óxido nítrico: La hiper glucemia reduce la cantidad total de óxido nítrico mediante varios mecanismos. Por una parte se produce la inhibición de la NOS por lo que existe una disminución en la producción de NO total y al mismo tiempo hay un incremento en la degradación por aumento en la disponibilidad de radicales libres con los que el NO reacciona, fundamentalmente el anión superóxido (O⁻), principal responsable de una cadena de eventos citoplasmáticos que se traducen en una mayor producción de radicales libres (por retroalimentación positiva) generando un stress oxidativo que se mantiene mientras persista el estado hiperglicémico (8, 10). Hay que agregar que el aumento en la síntesis de anión superóxido por parte de la mitocondria que estimula la producción de productos finales de la glicosilación avanzada (AGE; *advanced glycosylation end-products*), que a su vez estimulan la producción de anión superóxido perpetuando el stress oxidativo hacia el tejido (8) (10).

Existen dos efectos notables en la reducción del NO. Por una parte se altera el efecto vasodilatador, el cual es inmediato y, en forma más tardía, actúa como un inhibidor de la mitosis de la célula muscular lisa del subendotelio, por lo que su reducción se traduce en un progresivo compromiso del lumen no sólo por la arteroesclerosis sino por el crecimiento hiperplásico de la célula muscular lisa, especialmente de los vasos más distales, siendo ésta una de las explicaciones del por qué el enfermo con diabetes y enfermedad arterial oclusiva presenta patrones que comprometen territorios más distales (24, 25).

Ácidos grasos libres y NO endotelial: Un fenómeno que es consecuencia y al mismo tiempo potenciador de los efectos deletéreos de la hiper glucemia en la función endotelial es la participación de los ácidos grasos libres que al igual que ésta, estimula una proteína kinasa c que genera el aumento en la tasa de producción de anión superóxido y disfunción en la producción de NO por inhibición a través de la disminución de factores transcripcionales que actúan sobre la NOS y al mismo tiempo reducen la expresión de receptores de insulina en la membrana (10).

Resistencia a la insulina y NO: La insulina en condiciones fisiológicas genera aumento de la biodisponibilidad del NO a través del aumento de la actividad de la NOS por la activación de kinasas específicas. En los sujetos con resistencia a la insulina se observa una reducción de vasodilatadores dependientes de endotelio que tiende a mejorar con el uso de terapia que aumenta la sensibilidad de la célula a la insulina como es la metformina. Otros efectos de la insulina sobre la célula se mantienen intactos como son las señales de estimulación de la mitosis vía kinasas activadoras, además hay aumento en la producción de endotelina y mayores niveles de inflamación y trombosis. Estos efectos se suman a los efectos que la hiper glucemia genera por sí sola (4, 10).

Producción de vasoconstrictores

La disfunción endotelial en la diabetes no sólo se caracteriza por la reducción en la producción de óxido nítrico sino que también actúa

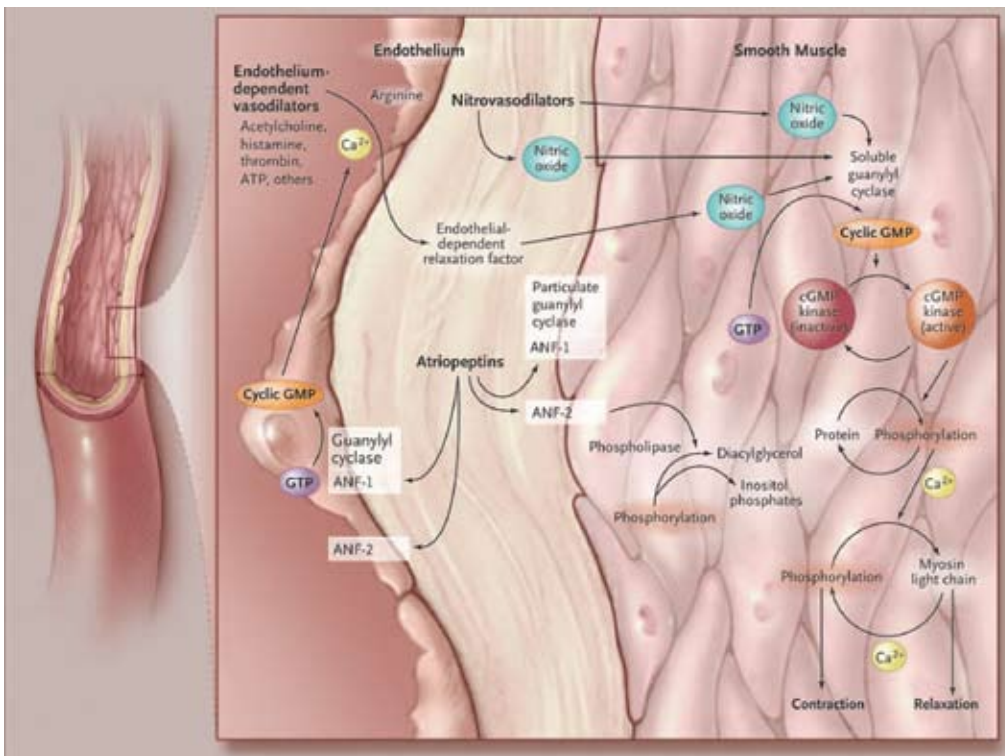


Figura 1. Los vasodilatadores endoteliales producen óxido nítrico que activa la guanilatociclasa soluble para formar GMP cíclico. Este activa las proteinquinas dependientes produciendo fosforilación proteica, disminución del calcio del citoplasma, desfosforilación de la cadena liviana de la miosina y relajación muscular. Imagen obtenida de: Murad F. Nitric Oxide and Cyclic GMP in Cell Signaling and Drug Development NEJM: 355:2003-2011.

sobre la síntesis de prostanoides vasoconstrictores y endotelina dado por un aumento en la expresión de la ciclooxigenasa 2. La endotelina es particularmente relevante en la fisiopatología de la enfermedad vascular en la diabetes ya que promueve la inflamación, la contracción y crecimiento de la célula muscular lisa (10).

Alteración de la función de la célula muscular lisa de la pared del vaso

La participación de la célula muscular lisa en la patología vascular en la diabetes está dada fundamentalmente por una alteración en el equilibrio entre los mecanismos relajadores dados por el endotelio y la estimulación simpática con efecto vasoconstrictor. La existencia de una disfunción endotelial en los pacientes diabéticos hay un desplazamiento del péndulo a favor de la actividad simpática por lo que se genera vasoconstricción, hiperplasia y migración anormal de miocitos como se ha visto en las placas de ateroma (24, 25).

Diabetes, trombosis y coagulación

No sólo la pared del vaso se ve alterada con la hiperglicemia y la resistencia insulínica. En la plaqueta se replican los fenómenos de stress oxidativo de la célula endotelial con alteración del metabolismo del NO lo que afecta la homeostasis del calcio alterando la capacidad de la plaqueta en lo referente a la activación y agregación. Hay aumento de expresión de receptores Ib y IIb/IIIa y por lo tanto aumento en la interacción del factor von Willebrand con mayor tendencia a fenómenos trombóticos (26).

El equilibrio normal de los factores de la coagulación está alterado, observando aumento de factores que desencadenan o mantienen la coagulación y disminución de factores anticoagulantes que modulan el proceso, es así como hay aumento del factor VII y trombina así como del factor tisular y disminución de la proteína C y de la trombo-modulina con aumento del inhibidor del activador del plasminógeno 1 y de inhibidores de la fibrinólisis; la sumatoria de estas condiciones establece un estado procoagulante que explica las tasas de accidentes de placa observados en los pacientes diabéticos (10, 26).

Inflamación y diabetes en enfermedad vascular periférica

El rol de la inflamación en la enfermedad arterial periférica está claramente reconocido especialmente si se considera el sinergismo entre la inflamación, la diabetes y la resistencia insulínica. Se han reconocido una serie de marcadores inflamatorios relacionados con la arterioesclerosis y eventos cardiovasculares, estos son la proteína c reactiva (PCR), interleukina 6 (IL6), factor de necrosis tumoral α , P-selectinas, moléculas de adhesión intracelular soluble (sICAM-1) las moléculas de adhesión vasculo-celular (VCAM-1), E selectina y el ligando CD40 (12-15, 23).

El ligando CD 40 es una proteína transmembrana expresada en una variedad de células que incluyen la célula endotelial, el músculo liso vascular, y las plaquetas activadas, títulos elevados de esta molécula se han asociado a tasas elevadas de eventos cardiovasculares y el

control estricto de factores de riesgo cardiovascular se asocian a su disminución. Uno de los mecanismos propuestos en la arterioesclerosis en el contexto de la diabetes es que la hiperglicemia aumenta la expresión del ligando CD40 que participaría como activador de la célula endotelial y en el reclutamiento de monocitos hacia la pared arterial (16, 23).

La relación entre los marcadores inflamatorios y la diabetes es controversial, está claro que la presencia de hiperglicemia con aumento de los títulos de marcadores inflamatorios está asociada a aumento de eventos cardiovasculares y mayor tasa de fracasos en las iniciativas de revascularización (23).

CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA EN DIABÉTICOS

ENFERMEDAD CAROTÍDEA

El patrón clínico de la enfermedad cerebro-vascular en diabéticos no parece ser diferente que en no diabéticos. En el estudio "Multiple Risk Factor Intervention Trial" (30) se demostró una incidencia 3 veces más alta de Accidente Cerebro Vascular (ACV), en pacientes diabéticos que en no diabéticos. En pacientes menores de 44 años se observó una frecuencia 10 veces más alta de ACV con tasas de mortalidad y recurrencia del doble (30, 11).

Se reporta entre un 11 y un 40% de diabéticos sometidos a endarterectomía carotídea (ECA), observándose variabilidad en cuanto a los reportes de complicaciones perioperatorias (definida como TIA, ACV no fatal e infarto no fatal). Sin embargo la DM no se ha reportado como una condición de riesgo por sí sola que permita contraindicar la cirugía. Se observa un incremento de la mortalidad tardía relacionado con eventos cardiovasculares coincidente con la frecuencia observada en pacientes diabéticos no sometidos a ECA.

ANEURISMA DE LA AORTA ABDOMINAL (AAA)

Clínicamente, no se reporta en la literatura, ni en la experiencia diferencias entre pacientes diabéticos y no diabéticos en cuanto a la sintomatología o la presentación de los aneurismas de la aorta abdominal, y es llamativo en la literatura que la prevalencia del AAA es menor o no significativo comparado con el no diabético. Se reporta entre un 2.3 a un 14% de prevalencia de diabéticos en pacientes operados de AAA sin encontrar grandes diferencias en cuanto a morbilidad y mortalidad peri operatorias en ambos grupos de pacientes (22).

ENFERMEDAD ARTERIAL OCLUSIVA DE EEII EN PACIENTES DIABÉTICOS

La enfermedad arterial oclusiva de extremidades inferiores (EAO) es la disminución de la perfusión sanguínea a las extremidades inferiores producto de la arterioesclerosis; ésta progresivamente estrecha el lumen arterial llegando finalmente a la oclusión y la consecuente isquemia del tejido (Figura 2). Es el segundo territorio arterial que se compromete en frecuencia después de las arterias coronarias.

Independientemente del adecuado manejo de la patología, entre un 40 a un 65% de las revascularizaciones de extremidad son en pacientes diabéticos (36, 37). La isquemia en coexistencia con la neuropatía permite elaborar la siguiente estadística:

- La prevalencia de la EAO en diabéticos es de 2 a 4 veces más frecuente que en pacientes no diabéticos, siendo variable dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad (11, 22, 23).
- Un 20% de las hospitalizaciones en pacientes diabéticos son por lesiones del pie.
- Un 8% a 10% de las personas con diabetes presentará en su vida lesiones del pie.
- Un 5% a 10% será amputado.
- Un 50% de los amputados volverá a amputarse al cabo de 5 años.
- Las úlceras son responsables de aproximadamente el 85% de las amputaciones (2).
- El 50% de los amputados fallecerá dentro de los 3 años que siguen a la amputación (2).

El pie diabético:

Las infecciones del pie constituyen la infección de partes blandas más frecuente en el diabético y pueden llevar a osteomielitis, amputación o a la muerte. El espectro de infecciones va desde la celulitis localizada a infecciones profundas con fasciitis necrotizante y/u osteomielitis. La presencia de inflamación local, supuración o crepitación indica infección, pero su ausencia no la descarta y puede observarse osteomielitis bajo una úlcera no inflamatoria. Por otra parte la existencia de signos inflamatorios en un pie no ulcerado puede corresponder a una artropatía (Charcot). Síntomas sistémicos como fiebre o calofríos, al igual que leucocitosis, sólo se presentan en un tercio de los casos de infección en cambio la hiperglicemia es común (36, 39, 41, 42).

La neuropatía del diabético es el componente común en el inicio de las lesiones del pie diabético es de curso crónico, afecta al 10% de los diabéticos en el momento del diagnóstico y a casi la mitad de los casos con 25 años de evolución. Se afectan las fibras somáticas (sensitivomotoras) y autonómicas y finalmente las motoras. Inicialmente

se alteran las fibras nerviosas desmielinizadas, provocando la pérdida de la sensación de dolor y temperatura y más tarde se compromete la vibración y la sensibilidad superficial. La neuropatía motora produce atrofia de los músculos intrínsecos del pie, que conduce a una contractura dinámica de los flexores y extensores largos apareciendo los dedos en martillo y en garra, que favorecen la protrusión de las cabezas de los metatarsianos y una distribución anormal de las cargas en el pie y aparición de los síndromes de sobrecarga de metatarsianos y el mal perforante plantar (41, 42).

La neuropatía autónoma se caracteriza por afectación de las fibras simpáticas posganglionares tanto de las glándulas sudoríparas y por lo tanto anhidrosis y sequedad del pie y de los esfínteres precapilares con aumento del flujo sanguíneo, (por apertura de comunicaciones arteriovenosas) que disminuyen la perfusión de la red capilar y aumentan la temperatura de la pie condicionando una respuesta inflamatoria anormal frente a la agresión a los tejidos frecuentemente asociado a edema neuropático y aumento de la presión venosa. La neuropatía, con o sin isquemia asociada, está implicada en la fisiopatología de la úlcera del pie diabético en el 85% a 90% de los casos. Por tanto, el pie insensible, sea bien perfundido o isquémico, debe considerarse como de alto riesgo de úlcera (1, 39, 41, 42).

En ausencia de úlceras, el 60% de las infecciones comienza en los espacios interdigitales, seguido de la región periungueal en 30% y el restante 10% en otras zonas.

La respuesta inmune inespecífica está disminuida en estos pacientes, observándose menor actividad leucocitaria en aspectos tales como adherencia, migración, quimiotaxis y actividad bactericida, en especial en presencia de acidosis.

Neuropatía, hipoxia y deficiencias inespecíficas del sistema inmune, probablemente en ese orden de importancia, se combinan para favorecer la aparición y rápida progresión de la infección en el pie diabético (41, 42).

Diagnóstico de EAO:

La sintomatología descrita clásicamente de la EAO incluye la claudicación intermitente, la ausencia de pulsos, la frialdad de extremidades, luego los cambios tróficos de la piel hasta llegar al dolor de reposo y la aparición de necrosis. A esta altura llegamos a una condición denominada **isquemia crítica** que implica derivación inmediata u hospitalización por la amenaza inminente de pérdida de la extremidad. La pesquisa de estos síntomas y signos permiten, con cierto grado de certeza, la elaboración de un diagnóstico y al mismo tiempo, la aplicación de criterios de derivación para la salud primaria o secundaria o la indicación de estudio complementario en la salud terciaria. Sin embargo en los diabéticos la clínica puede ser engañosa (11), observando tanto sobrederivación como derivación en estados tardíos de la enfermedad, es por esto que es necesario tener en cuenta las siguientes condiciones:



Figura 2.- Pie diabético con isquemia crítica con necrosis de 4° y 5° orjejo.

Ausencia de pulsos: Depende de la experiencia del operador a la hora de detectar un pulso, especialmente si el paciente es obeso o si existe edema, existiendo además cierta variabilidad anatómica que hace poco sensible el examen, generando un volumen de falsos negativos no despreciable (11, 34, 39).

Un signo clásico en las radiografías de los pies de los pacientes diabéticos es el dibujo de los trayectos arteriales interdigitales. La correlación anatómo-patológica fue descrita por Johann G. Mönckeberg (1839-1908) en 1903 (33), (por lo que se conoce como esclerosis de Mönckeberg) que es la calcificación de la capa media de las arterias que frecuentemente no ocluye la luz arterial aunque disminuye la elasticidad de los vasos reduciendo las probabilidades de palpación de los pulsos sin que necesariamente indique un grado de estenosis, y generando esta intranquilizadora imagen radiopaca a la radiografía. (Figura 3).

Claudicación intermitente: Sin duda que la presencia de este síntoma es determinante, sin embargo con cierta frecuencia los pacientes diabéticos presentan neuropatía sensitiva y dolor neuropático que se confunde con claudicación intermitente, en el otro extremo ocasionalmente estos pacientes debutan con la necrosis de un oratejo sin que la claudicación aparezca como aviso previo.

TEST DE DIAGNÓSTICO Y TAMIZAJE

Estudio arterial no Invasivo (EVNI): El estudio que refleja objetivamente el volumen de sangre que perfunde los territorios más distales en la extremidad inferior se conoce como Estudio Arterial No Invasivo (EVNI); está compuesto por la medición de presiones segmentarias, los índices tobillo/brazo (ITB) o dedo/ brazo (Figura 4), la curva doppler simple (Figura 5), el registro de volumen de pulso (PVR) (Figura 6), la fotopleiismografía (PPG) (Figura 7). A esto es posible agregar una caminadora y evaluar los parámetros de presión, PVR y PPG en ejercicio aumentando la sensibilidad y dando un adecuado pronóstico de cicatrización en el contexto de una herida. De estos parámetros los únicos que están estandarizados son los índice tobillo – brazo (Presión arterial del tobillo/ brazo) (normal 0.9 - 1.1) y dedo – brazo (normal 0.7) y las presiones segmentarias, donde una caída de más 30 mmHg de un segmento al siguiente sugiere una estenosis hemodinámicamente significativa así como la presión absoluta del oratejo mayor a 50 mmHg que orienta a un buen pronóstico de cicatrización. Frecuentemente en los pacientes diabéticos se observan cifras de ITB paradójicamente altas (1.5 a 2), esto se explica por calcificación de la capa media de las arterias (especialmente más distales) haciendo que estas se transformen en tubos con mayor rigidez que un vaso normal haciéndolo menos compresible, por lo que la presión necesaria para su colapso es superior a la presión arterial detectada en el brazo haciendo que dicho índice pierda valor diagnóstico, en estos casos la presión absoluta de oratejo mayor y el índice dedo - brazo son los que adquieren importancia diagnóstica ya que rara vez se ven alterados por la esclerosis. En estos casos y habiendo establecido objetivamente los parámetros que indican la presencia de enfermedad arterial oclusiva, permite una derivación oportuna al Cirujano Vasculor Periférico para un adecuado seguimiento, el inicio de terapia médica para los casos no críticos y completar el estudio con angiografía para los casos severos y la eventual revascularización según corresponda (34, 39).

El ECO doppler arterial: (Figura 8) provee información importante en manos expertas sobre la anatomía y la morfología de las curvas. La sensibilidad es de 80% y la especificidad es de 90-95% sin embargo, en arterias tibiales y peronea la sensibilidad cae a menos del 60% (34, 39). La utilidad de este examen es en un contexto en que no se tenga



Figura 3. Imagen radiográfica que muestra el trayecto arterial dibujado en la región interdigital, su correlación anatomopatológica fue descrita por Johann G. Mönckeberg en 1903 por lo que se conoce como esclerosis de Mönckeberg.

EXAMEN ARTERIAL NO INVASIVO		
Presiones Segmentarias con Doppler:		
Region	Derecha	Izquierda
BRAQUIAL	140	140
MUSLO	190	200
SUPRARROTULIANO	200	190
INFRARROTULIANO	120	110
TOBILLO	100	100
IT/B	0.71	0.78

Figura 4. Presiones segmentarias medidas en niveles sucesivos de la extremidad inferior y brazo con cálculo del índice Tobillo-brazo (IT/B).

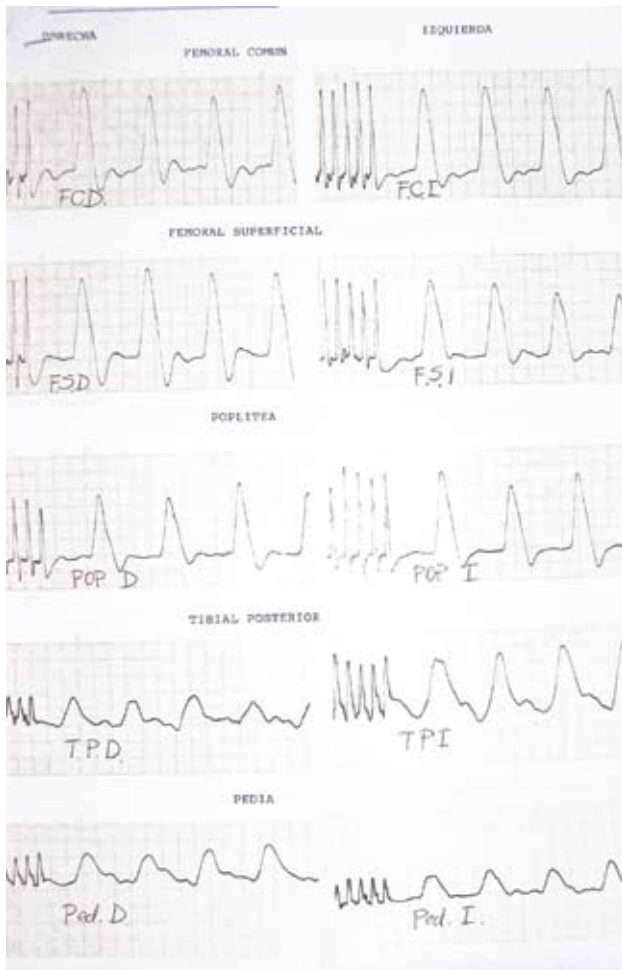


Figura 5. Curva Doppler simple, la evaluación de la fisonomía de la curva permite observar el grado de pérdida de la elasticidad de la arteria, su amplitud y resistencia. FCD: Femoral común derecha, FCI: Femoral común izquierda, FSD-FSI: Femoral superficial derecha e izquierda, POPD-POPI: Poplitea derecha e izquierda, TPD-TPI: Tibial posterior derecha e izquierda. PedD- PedI: Pedia derecha e izquierda.

otra posibilidad de un test diagnóstico y en presencia de curvas con amplitud y de morfología adecuada normales en las arterias distales lo cual reducen la posibilidad de tener una lesión que desencadene una gangrena.

Angio TAC y angio Resonancia(angio RNM): Provee información relevante en cuanto a anatomía especialmente a la hora de planificar una estrategia de revascularización especialmente cuando existen lesiones arterioescleróticas en el segmento aorto iliaco y arterias supra-geniculares, en el contexto de pacientes con contraindicación de medio de contraste (por alergia o insuficiencia renal) se recomienda angio RNM (34, 39). En pacientes con nefropatía diabética e insuficiencia renal crónica el Gadolinio (medio de contraste usado para la angio-resonancia) presenta el riesgo de generar un cuadro llamado Fibrosis

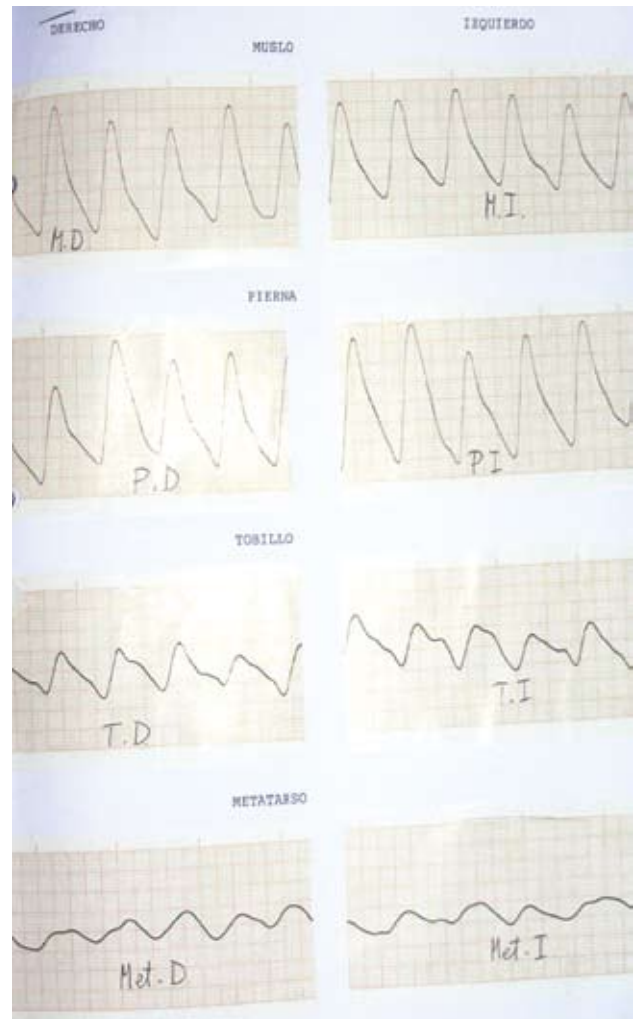


Figura 6. Registro de Volumen de Pulso o PVR detecta los cambios de volumen en cada segmento que se producen con cada sístole cardiaca, su amplitud es un reflejo del volumen de sangre que llega a los tejidos en cada segmento. MI-MD: Muslo derecho e izquierdo, PD-PI: Pierna derecha e izquierda, TD-TI: Tobillo derecho e izquierdo. MetD-MetI: Metatarsiano derecho e izquierdo.

sistémica nefrogénica o dermatopatía fibrosante nefrogénica similar a la esclerodermia y potencialmente fatal dosis dependiente, que hasta el momento se desconoce la tasa exacta (40).

Angiografía: Es un método invasivo considerado como el patrón de oro en el diagnóstico de la patología arterial de extremidades inferiores. Permite ver la localización exacta de las lesiones incluyendo vasos distales hasta el pie, evalúa la morfología de las lesiones permitiendo clasificarlas estableciendo las opciones de revascularización. Su virtud además de la sensibilidad es la posibilidad de ser terapéutico mediante las técnicas de cirugía endovascular, su desventaja es que no está exento de complicaciones tanto por la punción arterial (hematomas y pseudoaneurismas) como por el medio de contraste (alergia y nefrotoxicidad).

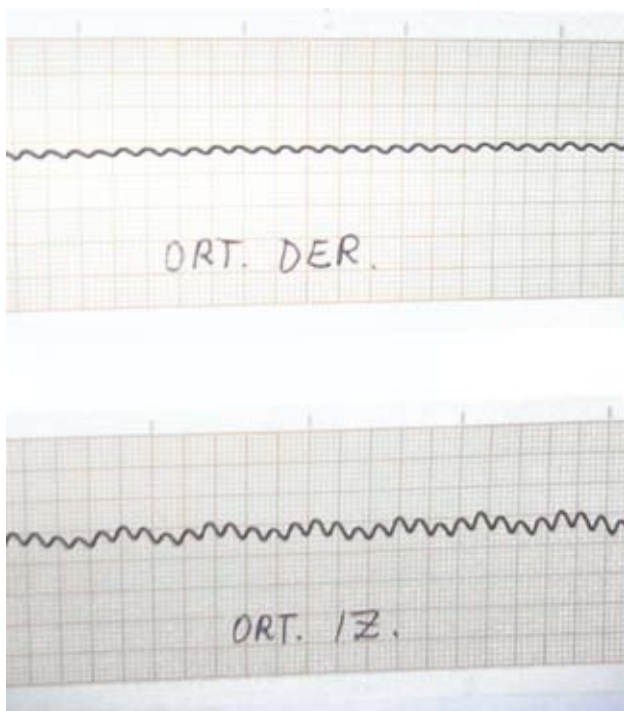


Figura 7.- Fotopletismografía o PPG, detecta los cambios colorimétricos en los tejidos más distales que son reflejo del volumen de glóbulos rojos que llegan al tejido. Ort der: Primer Ortejo derecho e izquierdo.

TRATAMIENTO DE LA EAO EN LA DIABETES

Manejo médico

El adecuado control metabólico de la diabetes asociada a modificación de estilos de vida con dieta adecuada y ejercicio lleva a una normalización de la función endotelial, la normalización de los valores de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) (menos de 7%) se asocian a una reducción significativa de la patología microvascular (nefropatía y retinopatía) con disminución hasta de un 41% de eventos cardiovasculares mayores (11, 36).

1. Control de factores de riesgo asociados: El cese del consumo de tabaco y el control de la presión arterial son básicos en el manejo adecuado del diabético portador de EAO. El consumo de tabaco se asocia a un riesgo 16 veces más alto desarrollar EAO a edades más tempranas en pacientes diabéticos y su suspensión reduce las posibilidades de amputación así como amplía las tasas de éxito de la revascularización (38). La reducción de los niveles de presión arterial a una media de 128/ 75 mmHg se asocia a una reducción de un 25% el número de eventos cardiovasculares (37).

2. Terapia farmacológica:

• **Terapia antiplaquetaria:** La terapia con ácido acetil salicílico (ASS) en el manejo de los pacientes con enfermedad arterial oclusiva está recomendada sin embargo en diabéticos con mal control metabólico asociada a bajos niveles HDL y altos de colesterol total se produce un

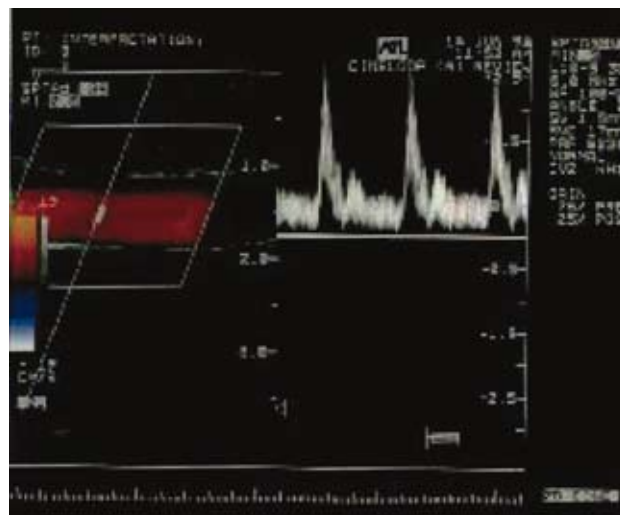


Figura 8. Imagen de una ECO Doppler arterial, se observa la morfología de la curva, el cálculo de las velocidades de flujo y la anatomía arterial.

disminución se la sensibilidad de la plaqueta al efecto del AAS, se han propuesto aumentar las dosis de ASS o reemplazarla por clopidogrel sin evidencias concluyentes al respecto. No se ha demostrado que su consumo se asocie a reducción de la progresión de la EAO (36).

• **Hipolipemiantes:** Algunos estudios han demostrado beneficio con el uso de estatinas y benzofibrato en la progresión de la EAO por lo que su uso está recomendado.

• **Cilostazol:** El cilostazol es actualmente el fármaco más eficaz en el tratamiento de la EAO, actúa como un inhibidor de la fosfodiesterasa III, por lo que tiene efectos relajantes de la musculatura lisa vascular e inhibición de la agregación plaquetaria junto con inhibir la proliferación de la célula muscular lisa. La dosis recomendada es de 50 -100 mg dos veces al día (38).

3. Ejercicio: Caminar ha sido el tratamiento no quirúrgico más recomendado a los pacientes con EAO no crítica en los últimos 40 años. El tipo de ejercicio es variable no existiendo evidencia concluyente sobre cuál es la mejor forma en que se realice el ejercicio, la recomendación es la terapia de marcha (caminar distancias conocidas diariamente) en la cual el paciente pueda controlar las distancias. La evidencia demuestra hasta un 230% de mejoría en la distancia de marcha (32).

Cirugía de revascularización en el paciente diabético:

Las técnicas de revascularización arterial clásica, que incluyen tanto puentes arteriales como endarterectomía del territorio femoral no son diferentes que en los pacientes no diabéticos. En la práctica los puentes confeccionados con vena presentan mejor permeabilidad que los elaborados con prótesis.

Respecto del pronóstico de revascularización de los pacientes diabéticos, en una revisión sistemática de la literatura del 2005 no se demostró diferencias estadísticamente significativas en el salvataje de

la extremidad entre pacientes diabéticos y no diabéticos, con discreto aumento en la morbilidad y la mortalidad peri operatoria en pacientes diabéticos alcanzando tasas de éxito de 80% a 5 años. En suma, la diabetes no constituye una contraindicación para la revascularización (22, 23, 31, 34).

Rol de la cirugía endovascular

Las actuales técnicas de cirugía endovascular ofrecen al clínico alternativas de tratamiento menos invasivas que los tradicionales puentes arteriales con menores tiempos de hospitalización, menos costosas y lo más importante con menos repercusión fisiológica que una cirugía tradicional. Estas técnicas día a día se actualizan ampliando el campo de acción a patologías antes impensadas para esta área. La eficacia de la angioplastia del territorio aortoiliaco está universalmente aceptada e incorporada cada vez más en el arsenal de la mayoría de los cirujanos vasculares sin embargo el rol de la angioplastia transluminal percutánea (ATP) en los territorios infrainguinales aun es motivo de discusión e investigación ya que sus resultados son más discretos que en la enfermedad aortoiliaca. La aparición de los stent de nitinol, y los stent liberadores de droga así como balones más rígidos y largos, perfiles más pequeños han permitido ampliar el campo de acción endovascular. El resultado de la angioplastia en pacientes diabéticos no es claro. Algunos autores no han encontrado ninguna diferencia en resultados para pacientes de DM que sufren enfermedad femoropoplítea, mientras que los otros han encontrado peores resultados en pacientes de DM. Se han descrito mayores tasa de reestenosis en pacientes sometidos a ATP en territorio femoro popliteo que, siendo diabéticos, requieren altas dosis de insulina al igual que en angioplastia coronaria (23, 35).

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus actúa como un factor de riesgo mediante un conjunto de alteraciones metabólicas que parten de la hiperglicemia mantenida.

El adecuado control de la enfermedad y la corrección de otros factores de riesgo asociados retrasan la aparición de la patología vascular periférica. Sin embargo, el aumento de la expectativa de vida mantiene la prevalencia en la aparición de las alteraciones macrovasculares. La detección precoz mediante un examen físico completo, la aplicación criteriosa de pruebas diagnósticas y la derivación temprana al especialista facilitan el manejo de estos pacientes, evitando complicaciones mayores como las amputaciones, los accidentes cerebro vasculares y reduciendo finalmente la morbimortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18: 258–268.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk

factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.

3. J.-C. Drapier, C. Ducrocq: Molecular and functional modifications by nitric oxide and its derivatives. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 55 (1999) 1001–1002.

4. Iribarra P V, Germain A A, Cuevas AM, Faúndez L G, Valdés G S. Disfunción endotelial como alteración primaria en las patologías vasculares. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 659-70.

5. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Brit Med J* 2000; 321: 412-419.

6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Brit Med J* 2000; 321: 405-412.

7. Arana-Conejo V, Méndez J D. Fisiopatología de las complicaciones vasculares del pie diabético. *Gac Méd Méx* 2003; 139: 254-264.

8. Velarde MS., Prado MM, Carrizo TR., Abregú AV, Sánchez SS., Evaluación de disfunción endotelial en pacientes con diabetes tipo 2. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2007; 41 (4): 491-7.

9. Ministerio de salud. Guía Clínica GES, Diabetes Mellitus tipo 2. <http://www.redsalud.gov.cl/>

10. Creager M.A., Lüscher T.F., Cosentino F., Beckman J.A. Diabetes and Vascular Disease Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. *Circulation* 2003;108:1527-1532.

11. Lüscher T.F., Creager M.A., Beckman J.A., Cosentino F. Diabetes and Vascular Disease Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part II. *Circulation* 2003;108:1655-1661.

12. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-72.

13. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101: 2149-53.

14. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001;103:491-5.

15. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto

- AM Jr, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96:4219-25.
- 16.** Vishnevetsky D, Kiyani VA, Gandhi PJ. CD40 ligand: a novel target in the fight against cardiovascular disease. *Ann Pharmacother* 2004;38:1500-8.
- 17.** Lim HS, Blann AD, Lip GY. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin, interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention. *Circulation* 2004; 109:2524-8.
- 18.** Jinchuan Y, Zonggui W, Jinming C, Li L, Xiantao K. Upregulation of CD40-CD40 ligand system in patients with diabetes mellitus. *ClinChim Acta* 2004;339:85-90.
- 19.** Cipollone F, Chiarelli F, Davi G, Ferri C, Desideri G, Fazia M, et al. Enhanced soluble CD40 ligand contributes to endothelial cell dysfunction in vitro and monocyte activation in patients with diabetes mellitus: effect of improved metabolic control. *Diabetologia* 2005.
- 20.** Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194-7.
- 21.** Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Nikowitsch R, et al. Inflammation and Carotid Artery--Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS). *Circulation* 2005;111:2203-9.
- 22.** Weiss J.S., Sumpio B.E..Review of Prevalence and Outcome of Vascular Disease in Patients with Diabetes Mellitus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* : 31, 143-150.
- 23.** Nguyen L. Percutaneous treatment of peripheral vascular disease: The role of diabetes and inflammation. *J Vasc Surg* 2007;45:149A-157A.
- 24.** Arnala J.-F., Dinh-Xuanb A.T., Pueyoc M., Darbladea B., Ramia J. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* Vol. 55, 1999.
- 25.** Furchgott R. F., Zawadski J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 228: 373 - 376. 1980.
- 26.** Quintana-González S. Nuevos conceptos en la fisiología de la coagulación. *Gac Méd Méx.* 2002:138-1, S47 - S51.
- 27.** Boucher J. L., Moali C., Tenu J. P. Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* Vol. 55, 1999.
- 28.** Drapier J.C., Ducrocq C.: Molecular and functional modifications by nitric oxide and its derivatives. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 55 (1999) 1001-1002.
- 29.** Suarez P. Liberación de óxido nítrico inducida por el flujo sanguíneo. *Novedades y perspectivas de investigación. Arch Inst Cardiol Mex Vol* 70: 197-202, 2000.
- 30.** Faries PL, Teodorescu VJ. , Morrissey NJ, Hollier LH, Marin ML. The role of surgical revascularization in the management of diabetic foot wounds. *Am Jour Surg.* 2004: 187 345-375.
- 31.** Calle-Pascual A, Durán A, Diaz A, Monux G, Serrano F, Garcia de la Torre N et al. Comparison of peripheral arterial reconstruction in diabetic and non-diabetic patients: a prospective clinic-based study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;53:129-136.
- 32.** L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy, M.R. Nehler, K.A. Harris, F.G.R. Fowkes on behalf of the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33, S1eS70 (2007).
- 33.** J.G.Mönckeberg: Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, und für klinische Medicin, Berlin*, 1903, 171: 141-167.
- 34.** Jaff M R. Lower extremity arterial disease diagnostic aspects. *Cardiol Clin* 20. 2002: 491-500.
- 35.** Faglia E., Clerici G., Clerissi J., Gabrielli L., Losa S., Mantero M., Caminiti M., Curci V., Lupattelli T. Morabito A. Early and Five-year Amputation and Survival Rate of Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia: Data of a Cohort Study of 564 Patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* . 2006: 32, 484-490.
- 36.** Heikkinen M. Salmenpera M. Lepantalo A. Lepantalo M. Diabetes Care for Patients with Peripheral Arterial Disease *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007: 33, 583-591.
- 37.** Mehler P, Coll J, Estacio R, Esler A. Schirer RW, Hiatt WR, Intensive blood pressure reduces the risk of cardiovascular events in patient with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107: 753-6.
- 38.** Orgaz A., Doblaz M., Lopez P., Foncuberta JM, Flores A. Tratamiento conservador de la claudicación intermitente. *Angiología* 2003; 55 S79-s99.
- 39.** *Cirugía Vascular, Sexta edición, Rurherforf RB, 2006, Editorial Elsevier.*

40. Kay J. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: The evidence of things not seen. *Cleve Clin J Med* 2008; 75:112-117.

41. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones en el pie del diabético. SEACV. *Rev Esp Quimioterap*, Marzo 2007; Vol. 20 (Nº 1):77-92.

42. Tratado de pie diabético. J.Marinel.lo Roura, I.Blanes Mompó, JR Escudero Rodríguez, V. Ibáñez Esquembre, J.Rodríguez Olay. Centro de Documentación del Grupo Esteve. 2002.

Los autores declaran no tener conflictos de interés con los laboratorios.