

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus se puede considerar un síndrome de etiología multifactorial caracterizada por un aumento de los valores de glucemia, debido a alteraciones de la secreción o la acción de la insulina. Esta hiperglucemia mantenida es la causa de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía de los miembros inferiores) asociadas a la diabetes mellitus. Las complicaciones macrovasculares son la causa más frecuente de mortalidad de los pacientes diabéticos tipo 2, y son responsables del 80% de la mortalidad de estos pacientes.

PATOGENIA DE LAS COMPLICACIONES MACROVASCULARES

La arteriosclerosis es más frecuente, temprana, extensa y de evolución más rápida en los pacientes diabéticos y sus características clínicas son diferentes. Sin embargo, la anatomía patológica del proceso es idéntica. La diabetes mellitus induce una serie de alteraciones en los lípidos séricos que podrían explicar, en parte, el exceso de riesgo cardiovascular de estos pacientes, aunque parecen estar implicados otros factores, puesto que para valores similares de colesterol la incidencia de cardiopatía isquémica es superior en pacientes diabéticos que en no diabéticos¹. Los factores propuestos para explicar este exceso de mortalidad cardiovascular son la hipercoagulabilidad sanguínea², la resistencia insulínica³ y la glucosilación de las proteínas⁴.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MACROANGIOPATÍA

Cardiopatía isquémica

La incidencia de cardiopatía isquémica en pacientes diabéticos es el doble en varones y el triple en mujeres frente a la población no diabética, y es la primera causa de mortalidad en estos pacientes. Ésta puede manifestarse de forma atípica e incluso cursar de forma silente. Se debe descartar un infarto agudo de miocardio siempre que un paciente diabético presente signos repentinos de insuficiencia ventricular izquierda, incluso en ausencia de dolor torácico. Por otra parte, la mortalidad por enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos es mayor, debido a la presencia de lesiones coronarias más dis-

tales, que hacen que las técnicas de revascularización sean mucho menos eficaces y con una alta incidencia de reestenosis. Asimismo, se ha demostrado que el control estricto de la glucemia durante la fase aguda del infarto de miocardio reduce la mortalidad hasta 3 años después del episodio⁵.

Enfermedad cerebrovascular

Su frecuencia es de 2 a 3 veces superior en estos pacientes, sin diferencias en cuanto al sexo, y se relaciona con el tiempo de evolución de la diabetes mellitus. Las lesiones más frecuentes son las trombosis de los territorios carotídeo y vertebrobasilar.

Arteriopatía periférica

Su frecuencia en pacientes diabéticos es mucho mayor que en la población general (4 veces mayor en varones y 6 en mujeres). La diabetes mellitus es la causa más frecuente de amputaciones del miembro inferior de origen no traumático⁶, especialmente si la insuficiencia arterial se asocia a neuropatía diabética⁷. Por otro lado, los pacientes con arteriopatía periférica presentan un aumento del riesgo de desarrollar episodios isquémicos por la presencia concomitante de enfermedad coronaria y cerebrovascular⁸. Típicamente, la arteriopatía periférica en los pacientes diabéticos presenta una distribución multisegmentaria, con afectación de las arterias colaterales, que compromete aún más la irrigación del miembro. A diferencia de la población no diabética, en la que se afectan de forma predominante los grandes vasos, en los pacientes diabéticos lo hacen con mayor frecuencia los vasos tibiales, los vasos peroneos y los pequeños vasos distales, por lo que la revascularización quirúrgica es más difícil de realizar. En cuanto a su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular, la arteriopatía de los miembros inferiores en el paciente diabético parece estar más relacionada con el tabaquismo y la hipertensión arterial que con la dislipemia, generalmente más asociada a la arteriopatía coronaria⁹. Los síntomas más frecuentes son la claudicación intermitente y el dolor nocturno y en reposo. Los signos acompañantes son frialdad de pies, ausencia de pulsos periféricos, pérdida de color al elevar la extremidad, atrofia de la piel y los anexos cutáneos, y engrosamiento de las uñas. En estadios más avanzados, se encuentran úlceras habitualmente digitales o plantares que se pueden complicar con la aparición de gangrena seca o húmeda y comprometer el miembro e incluso la vida del paciente.

DIAGNÓSTICO DE LAS COMPLICACIONES MACROANGIOPÁTICAS

Se basa en la historia clínica y la exploración física, y en determinados casos se debe recurrir a la ayuda de exploraciones complementarias.

Correspondencia: Dra. E. Solá Izquierdo.
Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset.
Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia, España.
Correo electrónico: solaeva@yahoo.es

Cardiopatía isquémica

Se debe realizar semestralmente una evaluación clínica rigurosa y un electrocardiograma (ECG) anual a todo paciente diabético. Dado que éste puede presentar muchos falsos negativos, se recomienda realizar una prueba de esfuerzo en casos de sospecha de enfermedad coronaria (enfermedad arterial periférica o carotídea, 2 o más factores de riesgo cardiovascular asociados, estilo de vida sedentario con edad superior a 35 años y planes de empezar programa de ejercicio enérgico), así como en caso de ECG en reposo anormal¹⁰.

Enfermedad cerebrovascular

Se debe realizar semestralmente una exploración neurológica completa y detallada, en la que se incluya la auscultación de soplos carotídeos. Ante la presencia de cualquier anomalía, se deben realizar exploraciones complementarias (tomografía computarizada [TC] o resonancia magnética [RM] cerebral, eco-Doppler carotídea y arteriografía).

Arteriopatía periférica

Semestralmente, se debe llevar a cabo una exploración física de los miembros inferiores que incluya pulso y oscilometría. El índice tobillo-brazo, o índice de Yao, es un método no invasivo con una sensibilidad y una especificidad altas para el diagnóstico de la arteriopatía periférica¹¹. Consiste en la determinación de la presión sistólica arterial en el brazo y en diferentes puntos del miembro inferior, utilizando la sonda Doppler, con un manguito de presión. Valores inferiores a 0,9 son indicativos de afección arterial. En caso de calcificación de la pared arterial, ésta no es compresible, y por ello el índice se eleva anormalmente por encima de 1,3, sin ser valorable. Si un paciente muestra alteraciones del índice tobillo-brazo, se debe sospechar una arteriopatía periférica y hay que realizar una arteriografía.

Seguimiento global de la macroangiopatía diabética

- Cada 6 meses: peso, talla, presión arterial, auscultación cardiovascular, inspección y palpación de los miembros inferiores, oscilometría, exploración neurológica. Glucemia, hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), colesterol total y sus fracciones, triglicéridos.
- Anual: electrocardiograma, microalbuminuria, función renal.
- Si se sospecha afección de un órgano determinado, se realizarán las pruebas complementarias correspondientes.

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES MACROANGIOPÁTICAS

Control de la glucemia

Diversos estudios, como el UKPDS¹² y el Kumamoto¹³ han demostrado que un mejor control glucémico reduce la aparición de episodios cardiovasculares. Esta relación es mucho más importante en diabéticos tipo 2, en los que una disminución de la HbA_{1c} del 1% conlleva una reducción del riesgo de infarto agudo de miocardio del 18% y de los accidentes cardiovasculares del 15%. Por ello, se debe perseguir el buen control glucémico ($HbA_{1c} < 7\%$) en todo paciente diabético, fundamentalmente si presenta complicaciones microangiopáticas o macroangiopáticas.

Tratamiento del resto de los factores de riesgo cardiovascular

Es primordial realizar un estricto control del resto de los factores de riesgo implicados en la génesis de las complicaciones

macrovasculares, esencialmente el tabaco, la dislipemia y la hipertensión arterial. La intervención debe ser temprana, agresiva y mantenida, puesto que la asociación de estos factores a la diabetes mellitus empobrece mucho el pronóstico de la enfermedad, y su correcto tratamiento y control es con frecuencia más sencillo que el de la diabetes mellitus.

Hipertensión arterial

Se recomienda que, en prevención primaria de la cardiopatía isquémica, los pacientes diabéticos mantengan cifras de presión arterial inferiores a 130/80 mmHg, o inferiores a 125/75 mmHg si, además, presentan insuficiencia renal y proteinuria superior a 1 g diario¹⁴. Esto disminuye notablemente el riesgo de muerte relacionada con infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardíaca¹⁵, incluso más que un buen control glucémico.

Tratamiento no farmacológico. Es recomendable mantener un peso corporal normal y realizar ejercicio físico aeróbico regular. Por otra parte, la ingesta de sal debe ser inferior a 6 g diarios (equivalente a 2,4 g de sodio diarios). Se debe moderar el consumo de café (máximo 2 tazas diarias) y de alcohol (menos de 30 g diarios en varones y 20 g diarios en mujeres).

Fármacos. Son de elección los siguientes fármacos:

- Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Diversos estudios han demostrado el efecto protector cardiovascular^{15,16} y renal¹⁷ de los IECA en pacientes diabéticos. Los efectos adversos más habituales son la tos seca y la hiperpotasemia.
- Antagonistas de los receptores de angiotensina-II (ARA-II). Han demostrado igualmente su efecto nefroprotector en diabetes mellitus tipo 2. Su eficacia es similar a la de los IECA, pero presentan mejor tolerancia, por su menor incidencia de tos. El bloqueo del sistema renina-angiotensina, ya sea con IECA o con ARA-II, se considera el tratamiento de primera elección en el paciente diabético.
- Diuréticos. Este grupo ha demostrado su eficacia como antihipertensivo y en la prevención de episodios cardiovasculares¹⁸. Son muy utilizados asociados a IECA o ARA-II cuando no se logran los objetivos de presión arterial sólo con éstos. Además, son muy útiles en casos de hipertensión sistólica aislada. Las tiazidas no son eficaces en insuficiencia renal, y en este caso se deben utilizar diuréticos de asa.
- Bloqueadores beta. Se ha demostrado su efecto cardioprotector¹⁵, y en pacientes con infarto agudo de miocardio han demostrado reducir la mortalidad. En determinadas ocasiones, pueden causar deterioro del control glucémico o enmascaramiento de la hipoglucemia, por lo que se recomienda los cardioslectivos (metoprolol, atenolol, bisoprolol y acebutolol). No se debe retirar el tratamiento en un paciente diabético con enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca, excepto en casos de hipoglucemia grave comprobada.
- Antagonistas del calcio. Son útiles como fármacos de segunda o tercera línea, combinados con otros antihipertensivos.
- Bloqueadores alfa. No se consideran fármacos de elección en el paciente diabético, dados los datos que sugieren un mayor riesgo de episodios cardiovasculares en estos pacientes, pero pueden usarse como fármacos de segunda línea, debido a su efecto beneficioso en la glucemia y el metabolismo lipídico.

Tabaquismo

Es fundamental convencer al paciente de que consiga una abstinencia absoluta del consumo de tabaco; para ello se le deberá proporcionar el soporte médico y psicológico adecuado y se le remitirá a unidades especializadas si fuese necesario.

Dislipemia

El tratamiento de las dislipemias disminuye el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos^{19,20}. El objetivo, en pacientes diabéticos, es lograr cifras de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) inferiores o iguales a 100 mg/dl en prevención primaria, e inferiores o iguales a 70 mg/dl en prevención secundaria. El valor de triglicéridos que se persigue en los pacientes diabéticos es inferior o igual a 150 mg/dl, y el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) debe ser superior a 40 mg/dl en varones y 50 mg/dl en mujeres¹⁰.

— Dieta baja en grasas y modificaciones en el estilo de vida. Se debe limitar el consumo de colesterol dietético a 200 mg diarios, y de grasas saturadas y transaturadas al 7-10% de las calorías totales de la dieta. Es igualmente recomendable una pérdida de peso moderada y una actividad física regular.

— *Fármacos*. Para el control de la hipercolesterolemia, se recomienda utilizar estatinas, habitualmente potentes y a altas dosis, y si no se logran los objetivos se deberá asociar ezetimiba o resinas de intercambio. Los efectos secundarios son infrecuentes y consisten en miopatía y citólisis hepática. En caso de hipertrigliceridemia o valores de cHDL bajos, los fármacos de elección son los fibratos.

Antiagregación plaquetaria

Ácido acetilsalicílico²¹

— Indicaciones en prevención primaria: edad superior a 40 años; historia familiar de enfermedad cardiovascular; tabaquismo; hipertensión arterial; microalbuminuria o macroalbuminuria, y dislipemia.

— Dosis y preparados: 75 a 162 mg/día de preparado gastroresistente.

— Contraindicaciones: alergia, diátesis hemorrágica, tratamiento anticoagulante, hemorragia gastrointestinal reciente, enfermedad hepática clínicamente activa. No está recomendado en menores de 21 años por el riesgo de síndrome de Reye. No se han demostrado sus beneficios en menores de 30 años.

— Efectos secundarios: episodios de hemorragia menores (epistaxis, sangrado gingival).

Clopidogrel

A una dosis de 75 mg diarios, está indicado en casos de contraindicación o intolerancia al ácido acetilsalicílico.

TRATAMIENTO

Cardiopatía isquémica

Tratamiento farmacológico

Ácido acetilsalicílico, nitratos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio.

Tratamiento de revascularización

Debe considerarse esta posibilidad del mismo modo que en la población general. Sin embargo, el predominio de placas pequeñas como lesiones causantes de la mayoría de los infartos agudos de miocardio resalta aún más la importancia del tratamiento médico. El buen control glucémico antes y durante las intervenciones de reperfusión coronaria mejora el pronóstico de estos pacientes²².

Arteriopatía periférica

Tratamiento médico

La mejor forma de tratar la claudicación leve o moderada es el control de los factores de riesgo, en especial la abstinencia

tabáquica. Ocasionalmente, se pueden utilizar fármacos antiagregantes plaquetarios, aunque su eficacia no se ha confirmado en ensayos clínicos. El empleo de agentes hemorrológicos, como la pentoxifilina, para reducir la viscosidad de la sangre tampoco ha demostrado tener resultados beneficiosos.

Tratamiento quirúrgico

Se han empleado técnicas endovasculares (angioplastia con balón, endarterectomía), con poco éxito, dada la afección arterial difusa. Los resultados son mejores con las técnicas de revascularización. Las indicaciones de cirugía son: claudicación invalidante, dolor isquémico de reposo, dolor nocturno, ulceración de tejidos, gangrena y falta de cicatrización tras una intervención quirúrgica a causa de isquemia asociada.

CONCLUSIÓN

La macroangiopatía es la principal causa de morbilidad en los pacientes diabéticos. Su tratamiento es más difícil que en el paciente no diabético, por la afección vascular generalmente difusa. Diversos estudios han demostrado la importancia del control de la glucemia y de los demás factores de riesgo cardiovascular en la prevención de las complicaciones macrovasculares del paciente diabético. Por ello, no sólo se debe perseguir un buen control glucémico, sino que, además, se deben tratar enérgicamente los factores de riesgo cardiovascular asociados a la diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Usitupa MJ, Niskanen LK, Siitonen O, Vourilainen E, Pyörälä K. 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetes and non-diabetic subjects. *Circulation*. 1990;82:27-36.
2. Ganda OMP, Arkin CE. Hyperfibrinogenemia: an important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care*. 1992;15:1245-50.
3. Ferrarini E, Haffner SM, Mitchel BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34:416-22.
4. Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Role of advanced glycosylation products in complications of diabetes. *Diabetes Care*. 1988;11:73-9.
5. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999;99:2626-32.
6. Most SR, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care*. 1983;6:87-91.
7. Bild D, Selby JV, Sinnock P, Browner WS, Braveman P, Showstack JA. Lower-extremity amputation in people with diabetes: epidemiology and prevention. *Diabetes Care*. 1989;12:24-31.
8. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1239-312.
9. Homer D, Ingall TJ, Baker HL, O'Fallon WM, Kottke BA, Whisnant JP. Serum lipids and lipoproteins are less powerful predictors of extracranial carotid artery arteriosclerosis than are cigarette smoking and hypertension. *Mayo Clin Proc*. 1991;66:259-67.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care*. 2006;29:S4-42.
11. Chanteleau E, Lee KM. Ankle/arm pressure index in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1994;37:223.
12. Statton IM, Adler A, Neil A, Matthews D, Manley S, Cull C, et al. on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412-9.
13. Schichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23:21-9.
14. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII). *JAMA*. 2003;289:2560-72.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ*. 1998;317:703-13.

16. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE study. *Lancet*. 2000;355:253-9.
17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RE. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-62.
18. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Paarving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
19. Pyörälä K, Olsson AG, Pedersen TR. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care*. 1997;20:614-20.
20. CARE Trial. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998;98:2513-9.
21. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2004;27:S72-3.
22. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1007-21.