

TESIS  
DOCTORAL

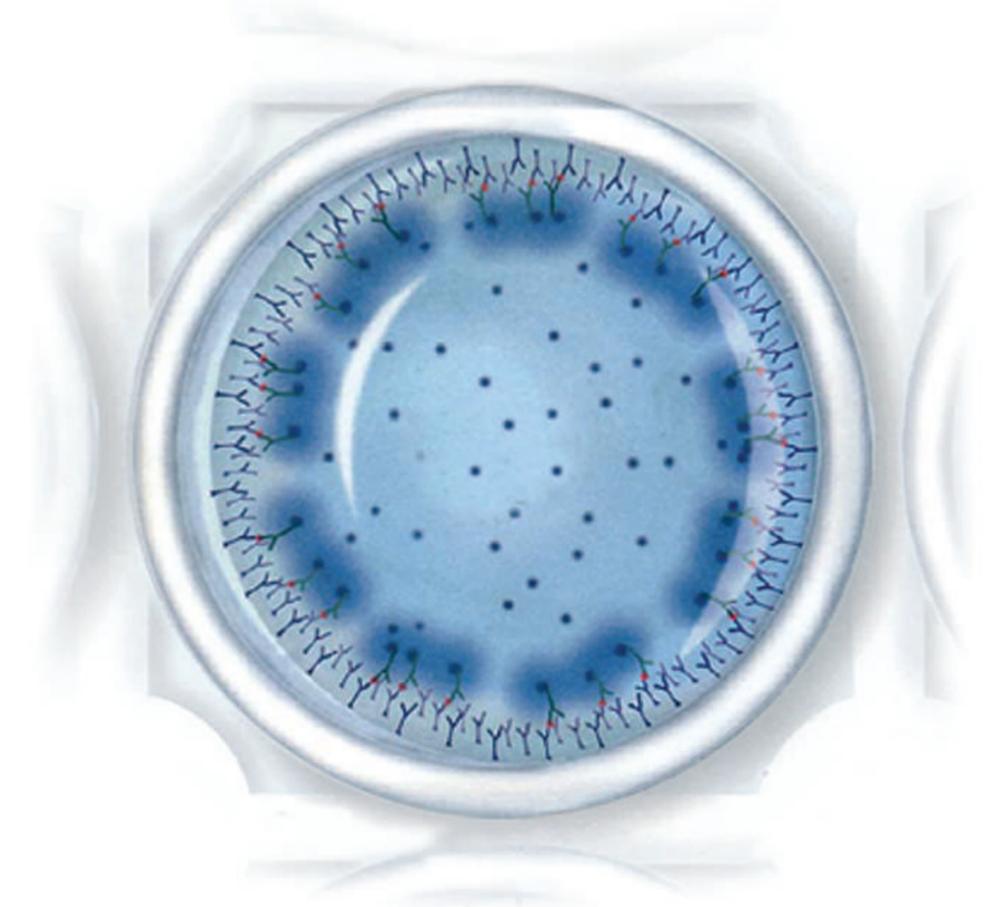
Estudio cuantitativo de la permeabilidad de la  
barrera hematoacuosa ocular como índice de  
actividad de la retinopatía diabética proliferativa

**Javier  
Elizalde**

Institut  
Universitari  
Barraquer

# Estudio cuantitativo de la permeabilidad de la barrera hematoacuosa ocular como índice de actividad de la retinopatía diabética proliferativa

TESIS DOCTORAL



**Javier Elizalde Montagut**

Institut Universitari Barraquer

***“Dichoso es aquel que tiene una profesión  
que coincide con su afición”***

George Bernard Shaw  
Dramaturgo irlandés  
(1856 – 1950)

EL PROFESOR JOAQUÍN BARRAQUER MONER, CATEDRÁTICO DE CIRUGÍA OCULAR DE LA UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

CERTIFICA que el trabajo titulado "**Estudio cuantitativo de la permeabilidad de la barrera hematoacuosa ocular como índice de actividad de la retinopatía diabética proliferativa**", ha sido realizado bajo su dirección por el licenciado Don Javier Elizalde Montagut, y considera que puede ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Barcelona, 15 de Mayo de 2003

A handwritten signature in blue ink, reading "Joaquín Barraquer". The signature is written in a cursive, flowing style.

Profesor Joaquín Barraquer  
Director de la Tesis Doctoral

**Estudio cuantitativo de la permeabilidad  
de la barrera hematoacuosa ocular como índice de actividad  
de la retinopatía diabética proliferativa**

**Javier Elizalde Montagut**

Barcelona, Junio de 2003

A Ana y a María,  
dos regalos del cielo

A mis padres,  
ejemplo de bondad, generosidad y dedicación a sus hijos

A todos los familiares, compañeros, personal del Centro de Oftalmología Barraquer y amigos que se han interesado en el proyecto y realización de esta Tesis doctoral.

Su simple enumeración no expresaría mi gratitud.

Mi especial reconocimiento a todo el equipo de profesionales que ha colaborado desinteresadamente en la realización de esta Tesis doctoral



**Joaquín Barraquer**  
Catedrático de Cirugía Ocular  
Barcelona



**Jordi Reverter**  
Endocrinólogo  
Barcelona



**Joan Huguet**  
Departamento de Inmunología  
Laboratorios Echevarne. Barcelona



**Susanna García**  
Directora del Departamento  
de Investigación Bioestadística  
Harvard School. Boston (USA)



**Olga Riera**  
Bióloga  
Barcelona



**Rodolfo Carretié**  
Técnico de quirófano  
Barcelona



**El equipo de Chilli Design**  
Diseño y maquetación  
Terrassa (Barcelona)



**Joan Romani "Scaramuix"**  
Ilustrador  
Barcelona



**Álex Barrios**  
Técnico en audiovisuales  
Barcelona



**Jordi Jordà**  
Tratamiento de la imagen  
Barcelona

Y un recuerdo muy especial para el Sr. D. Joan Fors i Làzaro, excepcional ilustrador y virtuoso del aerógrafo. Que en paz descanse.

# Nota del autor

## Justificación de la estructura de la Tesis Doctoral

---

*“Seis honrados servidores me enseñaron cuanto sé;  
sus nombres son cómo, cuándo, dónde, qué, quién y por qué”*

Joseph Rudyard Kipling  
Escritor inglés de origen indio  
(1865 – 1936)

El conocimiento de la clínica, la interpretación de los diferentes métodos de diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento adecuado de las complicaciones oculares que acontecen en el contexto de la diabetes mellitus es de extraordinaria importancia para el oftalmólogo, puesto que diversos estudios han estimado que el riesgo potencial de ceguera legal en estos pacientes puede llegar a ser hasta 20 veces superior que en la población no afecta de esta disfunción metabólica.

De entre todas las complicaciones oculares de esta enfermedad la retinopatía diabética constituye, sin duda alguna, la afectación más frecuente y severa. Casi todos los pacientes diabéticos desarrollan algún grado de retinopatía diabética a lo largo de su vida. Sin embargo, gracias a los diferentes estudios multicéntricos nacionales e internacionales en el ámbito de la oftalmología y de la endocrinología, a la protocolización de las pautas de actuación en estos casos, y al desarrollo tecnológico de la microcirugía ocular, actualmente se consigue el control y la estabilización adecuada de la enfermedad en una gran proporción de casos.

Consciente de este carácter multidisciplinario de la diabetes mellitus, para el desarrollo de este estudio específico sobre la “Evaluación cuantitativa de la permeabilidad de la barrera hematoacuosa ocular como índice de actividad de la retinopatía diabética proliferativa” -cuyo diseño, resultados y conclusiones se especifican en la sección “Estudio clínico” de este trabajo-, ha sido imprescindible para mí revisar una serie de conceptos básicos de bioquímica, fisiopatología y también de diabetología general que he decidido finalmente incluir en un primer apartado de esta Tesis doctoral bajo la denominación global de “Fundamentos. Introducción teórica”.

# ÍNDICE

## FUNDAMENTOS E INTRODUCCIÓN TEÓRICA

### 1. | La diabetes mellitus como enfermedad multisistémica

- 1.1. Introducción
  - 1.1.1. Hechos relevantes en la historia de la diabetes
  - 1.1.2. Impacto sanitario de la diabetes mellitus
- 1.2. Concepto y clasificación de la diabetes mellitus
  - 1.2.1. Diabetes mellitus tipo 1
    - 1.2.1.1. Mediada por un mecanismo inmunitario
    - 1.2.1.2. Diabetes idiopática
  - 1.2.2. Diabetes mellitus tipo 2
  - 1.2.3. Otros tipos específicos de diabetes
  - 1.2.4. La diabetes gestacional
  - 1.2.5. Intolerancia a la glucosa y glucosa basal alterada
- 1.3. Clínica y diagnóstico de la diabetes mellitus
  - 1.3.1. Manifestaciones clínicas
  - 1.3.2. Criterios diagnósticos para la diabetes mellitus
- 1.4. Tratamiento
  - 1.4.1. Dieta (hábito bromatológico)
  - 1.4.2. Ejercicio y hábitos de vida
  - 1.4.3. Tratamiento con hipoglucemiantes por vía oral
    - 1.4.3.1. Sulfonilureas
    - 1.4.3.2. Biguanidas
    - 1.4.3.3. Inhibidores de las alfa-glucosidasas
    - 1.4.3.4. Otros antidiabéticos orales
  - 1.4.4. Insulinoterapia
    - 1.4.4.1. Tipos de insulina
    - 1.4.4.2. Administración de insulina
    - 1.4.4.3. Bombas de infusión de insulina
  - 1.4.5. Trasplante de páncreas e islotes
  - 1.4.6. Educación diabetológica

- 1.5. Monitorización del paciente diabético
  - 1.5.1. Control glucosúrico y cetonúrico
- 1.6. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus
  - 1.6.1. Hipoglucemia: causas y manifestaciones clínicas
  - 1.6.2. Complicaciones agudas hiperglucémicas
- 1.7. Complicaciones crónicas
  - 1.7.1. Concepto y clasificación
  - 1.7.2. Retinopatía diabética
  - 1.7.3. Nefropatía diabética
    - 1.7.3.1. Aspectos clínicos
    - 1.7.3.2. Fisiopatología
  - 1.7.4. Macroangiopatía diabética (patología cardíaca y pie diabético)
  - 1.7.5. Neuropatía diabética
    - 1.7.5.1. Neuropatía periférica
    - 1.7.5.2. Neuropatía vegetativa
  - 1.7.6. Complicaciones cutáneas

## 2. | Retinopatía diabética: aspectos fisiopatogénicos y clasificación

- 2.1. Anatomía y fisiología básica de la retina
- 2.2. Bases fisiopatogénicas de la retinopatía diabética
  - 2.2.1. Anomalías bioquímicas
    - 2.2.1.1. Vía del sorbitol
    - 2.2.1.2. Vía de la glicosilación no enzimática de las proteínas
  - 2.2.2. Disfunciones fisiológicas
    - 2.2.2.1. Deterioro de la autorregulación del flujo sanguíneo
    - 2.2.2.2. Disminución de la velocidad sanguínea
    - 2.2.2.3. Vasodilatación compensatoria
    - 2.2.2.4. Anomalías en la pared vascular

2.2.3. Disfunciones hematológicas

2.2.3.1. Alteraciones en los eritrocitos

2.2.3.2. Anomalías en la coagulación

2.2.4 Factores inductores de neovascularización

2.2.4.1. Hipótesis de la neovascularización mediada por factores vasoproliferativos

2.2.4.2. Mediadores candidatos capaces de inducir neovasos

- Factor básico de crecimiento de los fibroblastos (bFGF)
- Hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1)
- Factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF)
- Angiostatina y endostatina
- Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)
- El papel de la proteína quinasa (PKC)

2.2.5. Cambios anatómicos

2.2.5.1. Pérdida de las células murales (pericitos)

2.2.5.2. Alteraciones de la membrana basal capilar

2.3. Representación gráfica (diagramas) de los posibles mecanismos de desarrollo del edema macular y de las formas no proliferativa y proliferativa de la retinopatía diabética

2.4. Clasificación de la retinopatía diabética

### 3. | La barrera hematoacuosa ocular

3.1. Concepto de barrera hemato-ocular

3.2. La barrera hematoacuosa ocular

3.2.1. Concepto y estructura

3.2.2. Sistemas actuales de evaluación clínica de la integridad de la barrera hematoacuosa ocular

3.2.2.1. Valoración subjetiva: el efecto tyndall y la celularidad en la cámara anterior

3.2.2.2. Valoración objetiva: la tyndallometría

## ESTUDIO CLÍNICO

### 4. | Hipótesis y objetivos del estudio

- 4.1. Hipótesis del estudio
- 4.2. Objetivos

### 5. | Diseño del estudio, material y metodología

- 5.1. Muestra
  - 5.1.1. Selección de pacientes
    - 5.1.1.1. Criterios de inclusión
    - 5.1.1.2. Criterios de exclusión
  - 5.1.2. Cálculo del tamaño muestral
  - 5.1.3. Cálculo del poder estadístico
  - 5.1.4. Muestra del estudio
- 5.2. Protocolo de estudio y obtención de las muestras
  - 5.2.1. Formulario de recogida de datos
  - 5.2.2. Obtención de las muestras a analizar
    - 5.2.2.1. Humor acuoso
    - 5.2.2.2. Humor vítreo
  - 5.2.3. Procesamiento de las muestras
    - 5.2.3.1. Recepción de muestras y conservación
    - 5.2.3.2. Reactivos y material general
    - 5.2.3.3. Metodología para el análisis de las muestras (protocolo)
  - 5.2.4. Datos reclutados (45 pacientes)
- 5.3. Variables
  - 5.3.1. Creación de variables
    - 5.3.1.1. Índice de masa corporal
    - 5.3.1.2. Rangos de normalidad de los parámetros analíticos de control metabólico

- 5.3.1.3. Tyndallometría homogénea / heterogénea
  - 5.3.1.4. Tyndallometría normal / anormal
  - 5.3.1.5. VEGF en el humor acuoso y vítreo
  - 5.3.1.6. Lesiones en el segmento posterior
  - 5.3.1.7. Agudeza visual
- 5.4. Métodos de análisis estadístico
- 5.4.1. Examen del supuesto de normalidad para las variables cuantitativas
  - 5.4.2. Pruebas de significación estadística
    - 5.4.2.1. Estadística descriptiva univariante
    - 5.4.2.2. Estadística bivariante: relaciones entre variables

## 6. | Resultados

- 6.1. Datos epidemiológicos
- 6.1.1. Datos antropométricos
  - 6.1.2. Estado metabólico
  - 6.1.3. Control metabólico general
  - 6.1.4. Complicaciones sistémicas asociadas
  - 6.1.5. Retinopatía diabética proliferativa
  - 6.1.6. Agudeza visual, presión intraocular y tyndallometría
  - 6.1.7. VEGF en humor acuoso y VEGF en el humor vítreo (análisis peroperatorio)
- 6.2. Relación entre la tyndallometría preoperatoria y el VEGF
- 6.2.1. Relación tyndallometría – VEGF en el humor acuoso
  - 6.2.2. Relación tyndallometría – VEGF en el humor vítreo
  - 6.2.3. Relación VEGF en el humor acuoso – VEGF en el humor vítreo
- 6.3. Efecto de la fotocoagulación previa sobre los valores de tyndallometría y de VEGF en el humor acuoso y humor vítreo
- 6.4. Relación entre el estado general del paciente y los valores de tyndallometría preoperatoria y de VEGF en el humor acuoso y humor vítreo
- 6.4.1. Tipo de diabetes
  - 6.4.2. Control metabólico
  - 6.4.3. Complicaciones sistémicas asociadas

**FUNDAMENTOS E  
INTRODUCCIÓN TEÓRICA**



# **LA DIABETES MELLITUS COMO ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA**

## 1. 1. | Introducción

### 1.1.1. | Hechos relevantes en la historia de la diabetes

Si bien la palabra “diabetes” (que en griego significa “correr a través”) fue introducida por Aretaus en el Siglo II a. c., los síntomas se conocían desde muchos siglos antes. Así, la primera descripción histórica la hallamos en el papiro de Ebers, hace ahora unos 3.500 años. Fue en siglo XI cuando Avicena introdujo el conocimiento de algunas complicaciones como la gangrena, y en el siglo XVI Paracelso estudió la química de la orina diabética. En 1675 Thomas Willis describió esta orina “como si estuviera impregnada de miel o de azúcar”, propiedad que en aquel tiempo solamente se podía comprobar mediante el paladar ... La comprobación química de que la orina contenía glucosa la realizó Dobson poco después, lo que introdujo el tratamiento dietético de la enfermedad. El carácter hereditario de la enfermedad fue demostrado por Morton en 1686, si bien sesenta años antes ya había sido intuido por Rodelet, que escribió aquella frase afortunada de que “la diabetes persigue a las familias”. En 1859 Claude Bernard fue el primero en determinar la glucosa en sangre, señalando que la hiperglucemia era el signo fundamental de la enfermedad. Diez años después, Langerhans describía los islotes pancreáticos que posteriormente recibieron su nombre. En 1889 Minkowsky conseguía inducir experimentalmente un cuadro de diabetes en perros mediante la pancreatectomía total, y simultáneamente iniciaba los primeros intentos de trasplante de páncreas. Con sus trabajos se demostraba por primera vez que el páncreas era capaz de producir una sustancia cuya carencia era responsable de la diabetes. Por su supuesto origen en los islotes de Langerhans se denominó a esta sustancia “isletina”, la cual no obstante no pudo ser aislada hasta 1921 por Banting y Best en Toronto, y utilizada en clínica humana hasta principios de 1922.

La historia ha atribuido los honores del descubrimiento de la insulina a estos dos investigadores, aunque en realidad existen dos precedentes que merecen ser recordados. Uno de ellos es Zuelzer que, en 1908, publicó que un extracto pancreático por él conseguido provocaba “convulsiones” (probablemente se trataba de hipoglucemias que no fueron interpretadas). El otro es Poulescu que en Rumania obtuvo un preparado pancreático que tenía efectos hipoglucémicos en perros. La guerra retrasó la publicación de sus resultados hasta julio de 1921, momento en el que culminaban las experiencias de Banting y Best.

El descubrimiento de la insulina y su utilización terapéutica revolucionó absolutamente la diabetología, cambiando de forma radical su pronóstico, de modo que, a modo de ejemplo, en el caso de la diabetes juvenil se ha pasado de una esperanza de vida de dos años en la era preinsulínica a más de 35 años actualmente. No obstante, este aumento de la supervivencia ha conllevado un incremento paralelo de las complicaciones vasculares. Expresiones populares del tipo “la insulina produce ceguera” constituyen interpretaciones causales erróneas de una observación correcta: el número de ciegos diabéticos ha aumentado de forma muy notable desde 1920 hasta la actualidad.

La incidencia global de la diabetes mellitus ha aumentado progresivamente en las últimas décadas. En el caso de la diabetes mellitus tipo 1, por factores genéticos y ambientales aún no bien definidos, y en el caso de la diabetes tipo 2 por el envejecimiento de la población, la mayor esperanza de vida del diabético, la mayor fecundidad actual de las mujeres diabéticas, el aumento de la obesidad, el aumento del consumo de azúcares refinados y, probablemente, también por factores todavía desconocidos en la actualidad.

### 1.1.2. | Impacto sanitario de la diabetes mellitus

La diabetes mellitus es uno de los mayores problemas sanitarios en el mundo occidental, afectando a personas de todas las edades de todos los países. En Europa se considera que la padecen no menos de diez millones de personas y su tasa de incidencia anual va en aumento. Estudios realizados en Cataluña y Madrid muestran una incidencia, sólo para la diabetes mellitus tipo 1, de alrededor de unos 10.000 nuevos casos por 100.000 habitantes y año.

Cualquiera de los pacientes con diabetes mellitus está expuesto a complicaciones degenerativas que pueden afectar a la visión, a la función renal, desarrollar fenómenos patológicos macrovasculares, comprometer al sistema nervioso periférico y vegetativo, e incluso conducir a una disminución de su esperanza de vida.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se ha observado que a los 9 años de evolución de la enfermedad un 3 % desarrollan retinopatía proliferativa, porcentaje que aumenta hasta el 14 % cuando se analiza la prevalencia de esta forma grave de retinopatía en pacientes con más de 20 años de enfermedad. Existe además otro estudio que demuestra que en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, la retinopatía severa a los 30 años de evolución clínica afecta al 70 % de ellos. Este problema puede asociarse, además, a otras complicaciones mayores, como es el caso de las lesiones macrovasculares. Estas últimas aumentan considerablemente el riesgo de mortalidad entre la población diabética, cuyo índice puede oscilar entre de 2,7 y 3,2 por 1.000 habitantes y año.

Por todos estos motivos, tanto los profesionales de la salud como los propios enfermos, a través de diversas asociaciones e incluso de estamentos gubernamentales, promueven

esfuerzos para lograr reducir la incidencia de la enfermedad y también sus complicaciones. En 1992, en San Vicente (Italia) se propuso una declaración que define el impacto sanitario y los programas de actuación frente a una enfermedad que en Europa afecta a diez millones de ciudadanos. Este programa (**ver Tabla 1**) pretende incidir tanto en la mejora y mantenimiento de la salud con los medios actuales al alcance, como lograr la prevención y cura de la enfermedad diabética. Entre sus objetivos destacan los siguientes:

- Elaborar, iniciar y evaluar programas para la detección y control de la diabetes y sus derivaciones a través de la autoatención y el apoyo comunitario.
- Elevar el nivel de conocimientos de la población y de los profesionales de la salud en cuanto a las posibilidades actuales y las necesidades futuras para prevenir los efectos de la diabetes y la diabetes misma.
- Organizar la formación sobre el cuidado de la diabetes en personas afectadas de todas las edades, para sus familias, amigos, compañeros de trabajo, así como el equipo sanitario.
- Asegurar que la atención a los niños diabéticos es prestada por personas y equipos especializados en el tratamiento de la diabetes y en el tratamiento pediátrico, y que las familias con niños diabéticos reciben apoyo social, económico y emocional.
- Reforzar los centros existentes de atención a diabéticos, educación e investigación. Crear nuevos centros donde fuera necesario.
- Promover la independencia, la igualdad y la autosuficiencia para todas las personas con diabetes, ya sean niños, adolescentes, adultos en edad laboral o ancianos.
- Promover medidas para fomentar la mayor integración posible de los diabéticos en la sociedad.

**TABLA 1. Declaración de San Vicente (1992)**

## 1. 2. | Concepto y clasificación de la diabetes mellitus

Gracias al notable aumento de conocimientos que se han ido acumulando sobre esta enfermedad, cada vez se ha hecho más evidente que la diabetes no es una afección única, sino un síndrome dentro del cual deben individualizarse diferentes entidades nosológicas, cuyo nexo común es la hiperglucemia y la existencia de complicaciones. Con todas estas reservas la diabetes podría definirse como un trastorno crónico de base genética caracterizado por tres tipos de manifestaciones<sup>2,3</sup>:

- a) un **síndrome metabólico** consistente en hiperglucemia acompañada de glucosuria, polifagia, polidipsia, poliuria en la fase aguda o descompensada, y alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas como consecuencia de un déficit absoluto o relativo en la acción de la insulina;
- b) un **síndrome vascular** que puede ser macro o microangiopático y que afecta a todos los órganos, pero especialmente al corazón, circulación cerebral y periférica, riñones y retina, y
- c) un **síndrome neuropático** que puede comprometer al sistema nervioso autonómico y/o periférico.

La gran mayoría de los casos de diabetes se pueden englobar dentro del contexto de dos grandes grupos o categorías<sup>3</sup>: la diabetes tipo 1, en la que la causa de la hiperglucemia es una deficiencia absoluta de secreción de insulina y los individuos con más riesgo de desarrollar este tipo de diabetes pueden identificarse mediante la evidencia serológica de un proceso autoinmune que ocurre en los islotes pancreáticos y también por marcadores genéticos; y una segunda categoría, de prevalencia muy superior (la diabetes tipo 2),

en la que la causa de la hiperglucemia es la combinación de la resistencia a la acción de la insulina y de una respuesta inadecuada a la secreción compensatoria de insulina. En esta última categoría, y durante un largo período de tiempo antes de que se diagnostique la diabetes, puede estar presente un grado de hiperglucemia suficiente para causar cambios patológicos y funcionales en diversos tejidos, incluso sin síntomas clínicos. Durante este período asintomático es posible demostrar una disfunción en el metabolismo de los carbohidratos midiendo la glucosa plasmática basal o tras una prueba de sobrecarga de glucosa.

Mientras han aparecido numerosas formas de clasificar, nomenclaturas diferentes y criterios diagnósticos variados para definir la diabetes, no se aceptó una categorización sistemática hasta que la National Diabetes Data Group (NDDG) publicó su clasificación en 1979<sup>4</sup>. El comité de expertos en diabetes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1980, y posteriormente el Grupo de Estudio en Diabetes de la OMS comunicaron las recomendaciones acerca de la NDDG<sup>5</sup>. Estos grupos de estudio reconocían dos formas mayores de diabetes: la diabetes tipo 1 o insulino dependiente y la diabetes tipo 2 o no insulino dependiente, sin embargo este sistema de clasificación puso de manifiesto que la diabetes mellitus era en realidad un grupo clínica y etiológicamente heterogéneo de enfermedades cuyo único rasgo en común era la hiperglucemia. La evidencia, casi arrolladora, en favor de esta heterogeneidad se fundamentaba en los siguientes puntos:

- Existen diferentes enfermedades, muchas de ellas raras, en las que la intolerancia a la glucosa es un hallazgo clínico evidente.
- Es evidente que existen diferencias notorias en la prevalencia de las formas mayores de diabetes entre los diferentes grupos étnicos.

- Los pacientes con intolerancia a la glucosa presentan un fenotipo muy variable, así el fenotipo delgado de los diabéticos insulino dependientes es muy diferente al fenotipo generalmente pícnico de los diabéticos con resistencia a la acción de la insulina.
- Los estudios genéticos, inmunológicos y clínicos muestran que en los países occidentales las formas de diabetes que debutan en la juventud son diferentes respecto a los casos que debutan en el adulto.
- Una forma de diabetes no insulino dependiente que ocurre en pacientes jóvenes, con un patrón de herencia autosómica dominante, es claramente diferente de la clásica diabetes de presentación aguda que ocurre en los niños.
- En países tropicales existe gran diversidad de presentaciones clínicas, incluyendo la diabetes asociada a la denominada pancreatitis fibrocálcica.

Todas estas evidencias llevaron a clasificar la diabetes mellitus en cinco tipos diferentes (con una presentación clínica diferente y con factores etiológicos ambientales y genéticos distintos): la diabetes mellitus insulino dependiente, la diabetes mellitus no insulino dependiente, la diabetes gestacional, la diabetes mellitus relacionada con estados de malnutrición y otros tipos. Las cinco formas se caracterizaban por una hiperglucemia de aparición rápida o bien por presentar niveles de glucosa plasmática elevados durante el test oral de tolerancia a la glucosa. La clasificación de 1979 incluía la categoría de intolerancia a la glucosa, en la que los niveles de glucosa durante el test de tolerancia a la glucosa estaban por encima de lo normal pero por debajo de los que definen la diabetes.

La clasificación de la NDDG y de la OMS destacaba la heterogeneidad del síndrome diabético que, sin duda alguna, ha tenido importantes implicaciones en el tratamiento de los pacientes con diabetes y en el ámbito de la investigación clínica. Esta clasificación indicaba que las enfermedades agrupadas bajo el término diabetes difieren notoriamente en su patogénesis, en su historia natural, en la respuesta al tratamiento y en la prevención. Era una clasificación basada en la combinación de manifestaciones clínicas, requerimientos terapéuticos (por ejemplo, insulino dependiente o no insulino dependiente) y en su patogénesis (diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, "otros tipos"). Era evidente que, a medida que se fuera incrementando el conocimiento sobre la enfermedad, la clasificación precisaría una actualización.

En 1997 el comité de expertos en diabetes consideró cuidadosamente los datos de la clasificación de 1979 y, en combinación con los nuevos conocimientos adquiridos desde entonces, propuso una serie de cambios en la clasificación de la NDDG/OMS (**Tabla 2**).

**I. Diabetes tipo 1\***

(destrucción de las células beta pancreáticas; déficit absoluto de insulina)

- a. Mediada por un fenómeno autoinmune
- b. Idiopática

**II. Diabetes tipo 2\***

(puede oscilar entre una resistencia predominante a la insulina con déficit relativo de insulina y un déficit predominante de secreción con resistencia a la insulina)

**III. Otros tipos específicos****a. Defectos genéticos de la función de las células beta**

- Cromosoma 12, HNF – 1alfa (antes MODY 3)
- Cromosoma 7, glucoquinasa (antes MODY 2)
- Cromosoma 20, HNF – 4alfa (antes MODY 1)
- DNA mitocondrial
- Otros

**b. Defectos genéticos en la acción de la insulina**

- Resistencia a la insulina tipo A
- Síndrome de Rabson Mendenhall
- Diabetes lipoatrófica
- Otros

**c. Enfermedades del páncreas exocrino**

- Pancreatitis
- Trauma/pancreatectomía
- Neoplasia
- Fibrosis quística
- Hemocromatosis
- Pancreopatía fibrocalculosa
- Otros

**d. Endocrinopatías**

- Acromegalia
- Síndrome de Cushing
- Glucagonoma
- Feocromocitoma
- Hipertiroidismo
- Somatostatinaoma
- Aldosteronoma
- Otros

e. Inducido por fármacos

- Pentamidina
- Ácido nicotínico
- Glucocorticoides
- Hormona tiroidea
- Diazóxido
- Agonistas beta adrenérgicos
- Tiazidas
- Alfa interferón
- Otros

f. Infecciones

- Rubéola congénita
- Citomegalovirus
- Otros

g. Formas poco comunes de diabetes mediada por fenómenos inmunitarios

- Síndrome de "stiff-man"
- Anticuerpos anti-insulina
- Otros

h. Síndromes genéticos ocasionalmente relacionados con diabetes

- Síndrome de Down
- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Wolfram
- Ataxia de Friedreich
- Corea de Huntington
- Síndrome de Lawrence Moon Beidel
- Distrofia miotónica
- Porfiria
- Síndrome de Prader Willi
- Otros

**IV. Diabetes mellitus gestacional**

**TABLA 2. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus**

\* Tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2, el paciente puede requerir tratamiento con insulina en cualquier momento de su enfermedad. El uso de insulina no influye en la clasificación del paciente.

Los principales cambios introducidos en esta nueva clasificación son:

- Los términos diabetes insulino dependiente y no insulino dependiente y sus acrónimos no deben utilizarse, pues son términos que confunden y clasifican al paciente en función del tratamiento en lugar de basarse en su etiología.
- Los términos diabetes tipo 1 y tipo 2 se mantienen, con numeración arábica, evitando la numeración romana (es preferible la numeración arábica para evitar la confusión del II romano con el número 11 arábigo).
  - La diabetes tipo 1 engloba la gran mayoría de los casos debidos a una destrucción de los islotes de células beta pancreáticas, por un mecanismo autoinmune de etiología incierta, y son casos propensos a la cetoacidosis. La diabetes tipo 1 no incluye las formas de destrucción o insuficiencia de los islotes pancreáticos debido a causas de origen no inmuno específico (por ejemplo, la fibrosis quística). Aunque la mayoría de los casos se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos contra las células beta, GAD, IA-2, IA-2beta o contra la insulina, en algunos casos no es posible evidenciar la presencia de un fenómeno de autoinmunidad. Estos casos corresponden a la diabetes tipo 1 idiopática.
  - La diabetes tipo 2 es la más frecuente y es el resultado de un fenómeno de resistencia a la insulina con un déficit en la secreción de insulina.
- La malnutrición puede influir en la expresión de otros tipos de diabetes, pero la evidencia de que la diabetes pueda estar directamente causada por el déficit proteico no es del todo convincente. Por lo tanto se debe prescindir del tipo de

diabetes relacionada con la malnutrición. La pancreopatía fibrocalculosa (antes un subtipo de la diabetes relacionada con la malnutrición) se ha reclasificado como una enfermedad del páncreas exocrino.

- El concepto de intolerancia a la glucosa se mantiene, así como el de glucemia basal alterada.
- La diabetes mellitus gestacional se mantiene igual que la forma definida por la NDDG y la OMS en 1979. Actualmente se recomienda realizar el test de intolerancia a la glucosa durante el embarazo en casos seleccionados y no de forma universal.
- El grado de hiperglucemia puede cambiar con el tiempo, dependiendo de la enfermedad subyacente (**Figura 3**). Un proceso patológico puede estar presente pero no ser lo suficientemente acusado como para ocasionar una hiperglucemia. El mismo proceso puede causar una intolerancia a la glucosa sin cumplir necesariamente los criterios de diabetes. En algunos pacientes diabéticos un buen control del peso, el ejercicio físico en combinación o no con agentes orales pueden conseguir un control adecuado de la glucemia. Estos casos no requieren insulinoterapia. Los pacientes que tienen una secreción residual de insulina pero requieren un aporte suplementario de insulina exógena para un control correcto de la glucemia, pueden sobrevivir sin insulina. Los individuos con una destrucción extensa de las células beta pancreáticas, y por lo tanto sin secreción residual de insulina, requieren obligatoriamente de un aporte de insulina exógena para sobrevivir. La severidad de la disfunción metabólica puede progresar, regresar o permanecer estable. Por lo tanto, el grado de hiperglucemia refleja la severidad de un proceso metabólico y de su tratamiento, más que la naturaleza del proceso en sí.

- Dado que la asignación de un tipo de diabetes concreto a un individuo depende de las circunstancias presentes en el momento del diagnóstico, muchos casos son difíciles de encasillar en un grupo específico. Por ejemplo, una persona afecta de una diabetes gestacional puede continuar en situación de hiperglucemia tras el parto, y por lo tanto pasaría a ser un caso de diabetes tipo 1. Igualmente una persona que adquiere una diabetes en relación a un tratamiento con altas dosis de corticoides puede volver a una situación de normoglucemia al suspender la corticoterapia, pero entonces puede desarrollar una diabetes años más tarde en relación a episodios continuados de pancreatitis. Por lo tanto, para el paciente y para el especialista es menos importante etiquetar el tipo particular de diabetes que comprender la patogénesis de la hiperglucemia y tratarla efectivamente.

ESTADIOS TIPOS	NORMOGLUCEMIA	HIPERGLUCEMIA		
	Regulación normal de la glucemia	Intolerancia a la glucosa o Glucosa basal alterada	No insulina	Diabetes melitis Insulina para control Insulina para sobrevivir
Tipo 1*	←			→
Tipo 2	←		→	
Otros tipos específicos**	←		→	
Diabetes gestacional**	←		→	

**FIGURA 3. Disfunciones de la glucemia: tipos etiológicos y estadios<sup>a</sup>**

\* Estos pacientes pueden presentar una normoglucemia temporal, incluso si han debutado con una cetoacidosis, sin la necesidad de una terapia continuada (Honeymoon)

\*\* En muy raras ocasiones (por ejemplo en la diabetes tipo 1 que debuta en el embarazo), los pacientes incluidos en estas categorías pueden requerir insulina para sobrevivir

### 1.2.1. | Diabetes mellitus tipo 1

*(destrucción de la célula beta pancreática / déficit absoluto de insulina)*

#### 1.2.1.1. | Mediada por un mecanismo inmunitario

Este tipo de diabetes, antiguamente denominada diabetes insulino dependiente, diabetes tipo 1 o diabetes juvenil, es consecuencia de una destrucción de las células beta pancreáticas mediada por una respuesta celular de tipo autoinmune<sup>6</sup>. Entre los marcadores que corroboran este mecanismo se incluyen los autoanticuerpos contra las células beta pancreáticas (ICAs), los autoanticuerpos contra la insulina (IAAs), los autoanticuerpos contra la glutamato decarboxilasa (GAD<sub>65</sub>) y los autoanticuerpos contra la tirosinofosfatasa (IA-2 y IA-2 beta)<sup>7-15</sup>. En el 85 – 90 % de los individuos con niveles basales altos de glucosa se puede detectar uno o más de los autoanticuerpos mencionados. Asimismo existe una asociación significativa de la enfermedad con el complejo mayor de histocompatibilidad, concretamente con los genes DQA y B.

El grado y la progresión de la destrucción de las células beta pancreáticas es muy variable, y puede oscilar entre un mecanismo muy rápido (más frecuente en niños) y más lento (sobretudo en adultos<sup>16</sup>). Algunos pacientes, sobretudo niños y adolescentes, pueden debutar con un cuadro de cetoacidosis. Otros presentan una hiperglucemia moderada y pueden evolucionar rápidamente a una hiperglucemia severa y o cetoacidosis en relación a una infección o cualquier otro tipo de estrés. Otros, generalmente los adultos, pueden retener una función residual de las células B pancreáticas suficiente como para evitar la cetoacidosis. La gran mayoría de los pacientes afectados de diabetes tipo 1 dependen de la insulina para sobrevivir, y presentan un riesgo potencial de padecer un

cuadro de cetoacidosis. En esta fase terminal de la enfermedad, la secreción de insulina es muy pobre o incluso ausente, tal como demuestran los niveles muy bajos o indetectables del péptido C plasmático. La diabetes mediada por un fenómeno inmunitario suele debutar en la infancia o adolescencia, pero puede acontecer a cualquier edad, incluso en la 8ª y 9ª décadas de la vida.

La destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas tiene una base genética multifactorial, así como factores ambientales asociados, todavía mal definidos. Generalmente los pacientes afectados no son obesos en el momento del diagnóstico, pero la presencia de obesidad no es incompatible con este diagnóstico. Estos pacientes presentan, con cierta frecuencia, otras enfermedades de tipo autoinmune, como la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison, vitíligo y anemia perniciosa.

### 1.2.1.2. | Diabetes idiopática

Algunas formas de diabetes tipo 1 no presentan una etiología bien definida. Son pacientes que presentan un insulinopenia permanente y tienen una altísima predisposición a padecer cetoacidosis, pero no hay evidencia de autoinmunidad. Aunque muy pocos pacientes afectados de diabetes tipo 1 pertenecen a este subgrupo, la mayoría de ellos son pacientes procedentes de África o Asia. Estos individuos presentan episodios de cetoacidosis y cursan con diversos grados de insulinopenia entre los episodios. Esta forma de diabetes tiene un componente hereditario marcado, carece de cualquier evidencia de autoinmunidad asociada y no se relaciona con el complejo mayor de histocompatibilidad. La dependencia a la insulino terapia puede ser total o parcial de forma muy variable<sup>17</sup>.

### 1.2.2. | Diabetes mellitus tipo 2

*(puede oscilar entre una resistencia predominante a la insulina con déficit relativo de insulina y un déficit predominante de secreción con resistencia a la insulina)*

Esta forma de diabetes, antiguamente conocida como diabetes no insulino dependiente, diabetes tipo 2 o diabetes del adulto, engloba a los individuos que presentan una resistencia a la acción de la insulina generalmente asociada a un déficit relativo de insulina<sup>18-21</sup>. Al menos inicialmente, y frecuentemente a lo largo de toda su vida, estos pacientes no precisan de tratamiento con insulina para sobrevivir. Probablemente hay multitud de causas relacionadas con esta enfermedad, y es previsible que en un futuro la proporción de pacientes englobados en este subgrupo descienda, a medida que se vayan identificando los procesos patogénicos y genéticos implicados. Aunque la etiología específica de esta forma de diabetes se desconoce, en este tipo de diabetes no existe una destrucción de las células beta pancreáticas y estos pacientes no presentan ninguna otra causa de diabetes de las enumeradas previamente o posteriormente a este apartado.

Muchos de estos pacientes son obesos, y la obesidad por sí misma es capaz de inducir cierto grado de resistencia a la insulina<sup>22-23</sup>. Los pacientes que no son obesos, según los criterios tradicionales de superficie corporal, pueden presentar un porcentaje elevado de grasa acumulado en la región abdominal<sup>24</sup>. La cetoacidosis ocurre en raras ocasiones y cuando aparece suele hacerlo en relación a un proceso infeccioso o en relación a otra enfermedad. Es habitual que el diagnóstico se realice de forma tardía pues la hiperglucemia se instaura de forma progresiva y en las fases iniciales de la enfermedad no es lo suficientemente severa como para dar lugar a los síntomas clásicos de la diabetes<sup>25-27</sup>. Sin embargo, estos pacientes tienen un elevado riesgo de presentar complicaciones micro

y macrovasculares<sup>27-31</sup>. Aunque en estos pacientes los niveles de insulina son normales o elevados, los altos niveles de glucemia hacen que la secreción de insulina sea insuficiente para compensar la hiperglucemia y el grado de resistencia a la insulina que pueda existir. La resistencia a la insulina puede mejorar con un control adecuado del peso corporal y o con tratamiento farmacológico, pero rara vez se recupera la normalidad<sup>32-36</sup>. El riesgo de desarrollar este tipo de diabetes aumenta con la edad, con la obesidad y con un régimen de vida sedentario<sup>26-37</sup>. Ocurre más frecuentemente en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional y en individuos con hipertensión arterial o dislipemia, y su prevalencia varía en los diferentes grupos étnicos<sup>26,27,37</sup>. Existe una clara predisposición genética, más que en la diabetes tipo 1 de origen autoinmune<sup>38,39</sup>, aunque no está bien definida.

### 1.2.3. | Otros tipos específicos de diabetes

Aunque se aparta del interés principal de este trabajo, es importante recordar que existen otros tipos específicos de diabetes con unas características clínicas bien definidas, asociados a diferentes fenómenos patológicos y reconocidos por la Asociación Americana de Diabetes<sup>4</sup>. Estos subgrupos de diabetes se pueden asociar a:

- Anomalías genéticas de la célula beta pancreática
- Defectos genéticos en la acción de la insulina
- Enfermedades del páncreas exocrino
- Endocrinopatías
- Diabetes inducida por fármacos
- Infecciones
- Otras formas de diabetes mediada por fenómenos inmunológicos

#### 1.2.4. | La diabetes gestacional

La diabetes gestacional se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa con debut clínico durante el embarazo<sup>4</sup>. Esta definición incluye tanto aquellos casos que son tratados únicamente con dieta como los que precisan insulino terapia. Después de 6 semanas de finalizado el período gestacional este tipo de diabetes se debe reclasificar en una de estas 4 categorías: diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, glucosa basal elevada o normoglu cemia. En la mayoría de los casos la regulación de la glu cemia se normaliza tras el parto.

#### 1.2.5. | Intolerancia a la glucosa y glucosa basal alterada

Estos dos términos se refieren a un estado metabólico intermedio entre la normoglu cemia y la diabetes e incluye los individuos con intolerancia a la glucosa y los casos con niveles basales de glucosa alterados (entre 110 mg/dl y 126 mg/dl). El concepto de glucosa basal alterada fue acuñado por Charles et al.<sup>40</sup> para referirse a glu cemias entre 110 mg/dl (6,1 mmol/l) y 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Posteriormente, el comité de expertos para la clasificación de la diabetes mellitus de la Asociación Americana de Diabetes modificó el límite superior de este rango, estableciéndolo en 126 mg/dl, de acuerdo con los nuevos criterios diagnósticos<sup>4</sup>. El nivel superior de la normoglu cemia, aunque es arbitrario, se acepta que corresponde a 110 mg/dl.

La intolerancia a la glucosa y la glucosa basal alterada no son entidades clínicas por sí mismas, pero sí representan un factor de riesgo importante para desarrollar diabetes y patología cardiovascular<sup>41</sup>. Pueden aparecer como un estadio intermedio de cualquier enfermedad incluida en la **Tabla 2**. Ambos estados pueden asociarse al síndrome de

resistencia a la insulina (conocido como el síndrome o el síndrome metabólico), que consiste en resistencia a la insulina, hiperinsulinismo compensatorio para mantener la homeostasis de la glucemia, obesidad (sobre todo abdominal), dislipemia e hipertensión<sup>42</sup>. La resistencia a la insulina está directamente implicada en la patogénesis de la diabetes tipo 2. La intolerancia a la glucosa y la glucosa basal alterada son factores de riesgo para este tipo de diabetes al menos en parte, por su correlación con la resistencia a la insulina.

## 1.3. | Clínica y diagnóstico de la diabetes mellitus

La diabetes mellitus, en cualquiera de sus tipos, puede presentarse de una forma aguda, con importantes alteraciones metabólicas, o de una forma crónica, con manifestaciones clínicas más solapadas y sin grandes alteraciones metabólicas. En líneas generales, la diabetes mellitus puede presentarse con las manifestaciones clínicas propias secundarias a las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, como poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, incluso deshidratación, cetoacidosis y coma, o bien con alteraciones tisulares localizadas en la retina, grandes vasos, nervios periféricos y piel, consecuencia del efecto tóxico de la hiperglucemia crónica. Además deben considerarse aquellos pacientes en los cuales no se detecta ninguna sintomatología y que en ausencia de signos clínicos se llega al diagnóstico mediante un análisis biológico de rutina.

### 1.3.1. | Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más importantes de la diabetes mellitus son la sed y la poliuria, asociadas a menudo a la polifagia con pérdida de peso. Estos síntomas pueden detectarse con mayor frecuencia al inicio de la diabetes mellitus tipo 1, pero también a veces en la diabetes tipo 2. En tales casos, las manifestaciones clínicas se deben a una marcada hiperglucemia que excede el umbral renal de la glucosa y provoca una importante glucosuria. Esta pérdida de glucosa en orina desencadena una diuresis osmótica, con abundante pérdida de agua y electrolitos, lo cual da lugar a una intensa polidipsia. En tales condiciones, la pérdida continuada de glucosa es responsable de una progresiva pérdida de peso, pese al incremento del apetito, pudiendo incluso desencadenar polifagia. La situación puede agravarse en estadios de insulinopenia total al aumentar la producción de cuerpos cetónicos, produciéndose, si no se reponen las pérdidas acuosas, hiperosmolaridad y deshidratación. En casos en los que la formación de acetona excede su utilización metabólica y su tasa de excreción renal, se produce cetoacidosis. Este

proceso metabólico puede evolucionar, apareciendo hiperventilación (respiración de Kussmaul) para eliminar el aumento de radicales ácidos, con aliento dulzón, acetona, deshidratación severa y aparición de coma. Una determinación biológica pondrá de manifiesto un pH sanguíneo bajo, inferior en ocasiones a 7,0, y una concentración de bicarbonato plasmático reducida y con glucemia elevada.

Cuando la hiperglucemia no es muy manifiesta y no existe una insulinopenia total que provoque cetonuria, la sintomatología de polidipsia y poliuria puede no existir o pasar desapercibida para el paciente. En tal caso, la diabetes mellitus puede evidenciarse por la presencia de una infección recidivante o por la aparición de complicaciones tisulares. Las infecciones que pueden inducir la sospecha de diabetes mellitus son las infecciones genitales, la balanitis crónica en el hombre o la vulvitis en la mujer con prurito, secundarias a la presencia de glucosa en la orina, a menudo agravadas por la presencia de micosis, por lo general candidiasis. También debe sospecharse la diabetes en las infecciones urinarias de repetición y en la forunculosis. Sin embargo, cualquier infección recidivante o lesión cutánea con dificultades de cicatrización o sobreinfectada puede sugerirnos una posible diabetes.

En el capítulo de signos y síntomas también se debe incluir las anomalías oculares (retinopatía, hemorragia en el gel vítreo o unas cataratas precoces). Así mismo, la sintomatología de claudicación intermitente o una angina de reposo o de esfuerzo como consecuencia de lesiones macrovasculares, sobretudo en personas jóvenes, debe excluir a la diabetes como causa precipitante.

Idéntico tratamiento de sospecha debe darse a las manifestaciones clínicas de polineuropatías periféricas. La asociación de macroangiopatía y neuropatía periférica, puede dar lugar

a la aparición de necrosis tisular en las extremidades inferiores, con gangrena en algunas ocasiones o mal perforante plantar. Frente a estos signos de lesión tisular, la sugerencia de diabetes mellitus es obligada.

Sin embargo, como ya he señalado previamente, el diagnóstico de diabetes mellitus es posible obtenerlo, en algún caso muy puntual, simplemente mediante un análisis bioquímico de rutina.

Una anamnesis cuidadosa puede no hallar ningún síntoma o signo de los indicados. Tales casos hacen suponer que las manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus aparecen en estadios avanzados de la enfermedad y que existe un período preclínico, más o menos duradero, en el que el diagnóstico precoz de diabetes puede ser esencial para evitar la progresión de la enfermedad.

### 1.3.2. | Criterios diagnósticos para la diabetes mellitus

Los criterios para el diagnóstico de la diabetes mellitus se han modificado respecto a los previamente recomendados por la NDDG (1) y la OMS (2). Los criterios diagnósticos actualmente aceptados para el diagnóstico de diabetes mellitus son<sup>4</sup> (**Tabla 4**):

1. Síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso) asociados a una concentración de glucosa plasmática casual (es decir a cualquier hora del día sin tener en cuenta el horario de la última comida) superior o igual a 200 mg/dl (11.1 mmol/l).
2. Glucosa basal (en ayunas de al menos 8 horas) igual o superior a 126 mg/d (7,0 mmol/l).
3. Glucosa postprandial (a las 2 horas) superior o igual a 200 mg/dl durante un test de tolerancia a la glucosa oral

**TABLA 4. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus<sup>4</sup>**

**En ausencia de una hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, estos criterios deben ser confirmados repitiendo el test oportuno un día diferente al de la primera exploración. El test de tolerancia a la glucosa oral no se recomienda para el uso clínico rutinario.**

Para los diferentes estudios epidemiológicos, y para estimar las cifras de prevalencia e incidencia de la diabetes mellitus, se ha estandarizado el valor de referencia de glucemia basal superior o igual a 126 mg/dl para el diagnóstico de diabetes mellitus.

El comité de expertos para la clasificación de la diabetes reconoce asimismo que existe un grupo intermedio de sujetos en los que los niveles de glucemia, aunque no cumplen los criterios de diabetes, están en un rango excesivamente alto como para ser considerados dentro de la normalidad. Este grupo en el que se incluyen los sujetos con una glucemia comprendida entre 110 mg/dl y 126 mg/dl, o bien un valor de glucemia a las 2 horas durante el test de tolerancia a la glucosa oral superior o igual a 140 mg/dl pero inferior a 200 mg/dl.

Por lo tanto, en función de las cifras basales de glucemia, consideraremos las siguientes categorías:

Glucosa basal inferior a 110 mg/dl	Glucemia basal normal
Glucosa basal entre 110 y 126 mg/dl	Glucosa basal alterada
Glucosa basal igual o superior a 126 mg/dl	Diabetes mellitus (provisional)*

En cuanto a la glucemia constatada a las 2 horas del test de tolerancia a la glucosa oral (2hPG), consideramos:

2hPG inferior a 140 mg/dl	Tolerancia normal a la glucosa
2hPG igual o superior a 140mg/dl e inferior a 200 mg/dl	Intolerancia a la glucosa
2hPG igual o superior a 200 mg/dl	Diabetes mellitus (provisional)*

\* En los casos en los que se diagnostica provisionalmente una diabetes mellitus, se debe proceder a su confirmación, tal como se ha descrito previamente.

## 1. 4. | Tratamiento

El tratamiento de la diabetes mellitus pretende fundamentalmente corregir el trastorno metabólico, prevenir o retrasar la aparición de complicaciones y conseguir una buena adaptación psicológica a la enfermedad sin menoscabo de la calidad de vida. Estos tres objetivos deben ser personalizados en cada caso, especialmente en lo que se refiere al primer punto.

En términos generales debe perseguirse la normoglucemia estricta, lo cual se puede conseguir en más ocasiones de las que a priori se supone. Es obvio, no obstante, que los objetivos planteados en un adolescente sano son mucho más estrictos que, por ejemplo, los de un anciano con amaurosis.

El control metabólico depende de tres pilares fundamentales<sup>43,44</sup>: el clásico trípole dieta-insulina (o bien hipoglucemiantes orales)-ejercicio, además de otros factores no modificables como las hormonas de contrarregulación (estrés), el grado de reserva pancreática (aquellos que tienen secreción residual de insulina son de control más fácil que los insulino pénicos absolutos), variaciones en la absorción de un mismo tipo de insulina, variaciones en la absorción de los alimentos según la motilidad gastrointestinal, etc. Todos estos factores son responsables de que en ocasiones sea realmente difícil conseguir un comportamiento glucémico estable y parecido al de individuos no diabéticos. No obstante, un adecuado balance entre las ingestas de hidratos de carbono, las dosis de insulina y la actividad física permite en la mayoría de los casos la obtención de un excelente control. Para conseguirlo es imprescindible que el médico tenga, además de una buena preparación técnica, el convencimiento de que mejorar el control es eficaz y posible. Otro requisito fundamental es haber despertado en el paciente una buena motivación y haberle proporcionado los conocimientos adecuados.

### 1.4.1. | Dieta (hábito bromatológico)<sup>45</sup>

Las indicaciones dietéticas son la base del tratamiento de la diabetes mellitus, tanto en la diabetes mellitus tipo 1 como en la diabetes mellitus tipo 2 (**Tabla 5**), y persigue básicamente dos objetivos: la normalización del peso (habitualmente excesivo en la diabetes mellitus tipo 2 y en ocasiones deficitario en la tipo 1) y la consecución de la normoglucemia. Sin embargo, estas indicaciones pueden diferir en función del tipo de diabetes. Hay que tener en cuenta que, en un elevado porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento exclusivo con dieta puede ser suficiente para normalizar los valores glucémicos y lipídicos. En cambio, en los pacientes con diabetes tipo 1, las medidas dietéticas siempre deben ir acompañadas del tratamiento con insulina. Sin embargo, ello no desmerece la capital importancia del tratamiento dietético, ya que por una parte minimiza las excursiones glucémicas postprandiales y, por otra, favorece la obtención de un control metabólico óptimo.

<b>Aporte de calorías</b> Para lograr o mantener un Índice de Masa Corporal (IMC) de 25.
<b>Aporte de carbohidratos</b> El 50-60% del total calórico.
<b>Aporte de grasas</b> El 30% del total calórico como máximo (el 20% en forma de ácidos grasos mono y poliinsaturados).
<b>Aporte de proteínas</b> El 20% del total calórico.
<b>Aporte de fibra</b> Unos 20 g por cada 1.000 Kcal.

**TABLA 5. Recomendaciones dietéticas y diabetes**

Las necesidades calóricas para el mantenimiento del peso corporal son la suma de los requerimientos del metabolismo basal (calorías que se consumen para las funciones vitales en reposo, tales como el mantenimiento del calor corporal, del tono muscular, de la respiración, del funcionalismo cardíaco, etc.) y los requerimientos energéticos, es decir, aquellas calorías que se precisan para la actividad muscular. En la práctica -suponiendo un ejercicio físico moderado- puede admitirse que las necesidades energéticas en distintas condiciones son las que recoge la **Tabla 6**.

En la diabetes mellitus tipo 2 suele observarse sobrepeso u obesidad. Por tanto, la dieta del paciente debe ser hipocalórica, con restricción de los carbohidratos y las grasas, lo que no sólo favorecerá la normoglucemia, sino que también provocará una reducción de los niveles de triglicéridos y de lipoproteínas de baja densidad (VLDL). Una dieta hipocalórica en estos pacientes podría considerarse adecuada si se consigue una reducción de 1 a 2 Kg de peso por mes, lo cual puede lograrse reduciendo en 500 kcal/día la aportación calórica necesaria en relación a la edad, a la talla y a la actividad física del paciente. Simultáneamente esta disminución de peso logra una reducción de las cifras de la tensión arterial, a menudo elevada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

<b>Varón adulto</b>	35-40 cal/Kg de peso
<b>Mujer adulta</b>	30-35 cal/Kg de peso
<b>Anciano</b>	25-30 cal/Kg de peso
<b>Niños y adolescentes</b>	65-70 cal/Kg de peso
<b>Gestantes (segunda mitad del embarazo)</b>	50 cal/Kg de peso

**TABLA 6. Necesidades energéticas en diversas situaciones**

Las dietas muy hipocalóricas (inferiores a 500 kcal/día) también pueden estar indicadas en la diabetes mellitus tipo 2 asociada a obesidad. En cualquier caso, deben contener un adecuado aporte de minerales, oligoelementos y aminoácidos esenciales, y no deberían seguirse durante períodos de más de 4 semanas. Intentar corregir rápidamente las cifras de hiperglucemia con este tipo de dietas tiene el inconveniente de que al suprimir el tratamiento pueden recuperarse de nuevo parte de las pérdidas, y en los estudios a largo plazo el número de fracasos con este tipo de dietas es elevado.

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en normopeso y en la diabetes tipo 1, el aporte calórico de la dieta debe ser el apropiado en función del crecimiento y desarrollo en los niños y jóvenes, y suficiente para mantener el normopeso en los adultos.

La proporción de kilocalorías aportadas por los carbohidratos en la dieta de un diabético debe corresponder al 50-60 % del total diario de energía, y la cantidad de fibra incluida en este aporte no debería ser inferior a los 20 g por 1.000 kcal. El aporte de fibra no siempre es suficiente y algunos autores han añadido aporte de fibra exógena. Sin embargo, la fibra incluida en los carbohidratos es importante, dado que modifica el índice glucémico, que se define como la relación entre el área incremental de la glucemia tras la ingesta de un determinado carbohidrato y la obtenida al ingerir una porción de pan blanco que contenga el mismo número de carbohidratos. Los índices glucémicos varían en cada país y dependen de los hábitos culinarios. Su conocimiento puede ser de interés a la hora de indicar determinadas dietas.

En cuanto a las grasas, el aporte de ácidos grasos en la dieta no debería superar el 10 % del aporte calórico. Si tenemos en cuenta que el aporte de grasa en una dieta puede ser del 30 % del total energético, ello implica que el 20 % restante del contenido de

grasas debería incluir ácidos grasos mono y poliinsaturados. Las ventajas de estos ácidos grasos, especialmente de los monoinsaturados, es que disminuyen el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad sin disminuir el de las HDL.

Las restantes calorías deben aportarlas las proteínas. No existe una recomendación especial en las dietas de los diabéticos con respecto a diferencias en el consumo proteico, a no ser en pacientes con complicaciones de nefropatía diabética, a los que se debe prescribir una reducción proteica. Sin embargo, la indicación señalada de dietas muy escasas calorías, seguidas en algunos casos de diabetes tipo 2 asociada a obesidad, requerirá una relativa alta ingesta de proteínas que es superior al 20 % teórico.

Consideración especial en la dieta del diabético requieren los edulcorantes. Los no nutritivos, como la sacarina, el aspartamo y el ciclamato, pueden añadirse libremente a la dieta. Su hipotético riesgo cancerígeno exigiría dosis muy elevadas, que por su magnitud no pueden considerarse. Los edulcorantes sustitutivos, como la sacarosa y la fructosa, deberían tener sus limitaciones. Se admite un máximo de 30 g/día para la sacarosa y de 50 g/día para la fructosa.

Por otra parte, es interesante señalar que cualquier dieta prescrita requiere un diseño individual, adecuado a la edad y al tipo de vida. Para ello es útil mantener una encuesta sobre hábitos dietéticos y adecuar la dieta a los hábitos no sólo del paciente, sino también de su entorno. La adscripción a la dieta requiere un aprendizaje en el manejo de las raciones y/o equivalencias alimentarias en función del nivel intelectual y cultural del paciente, así como controlar las dificultades y vicisitudes de su seguimiento. Si se requiere insulina, el diseño de la dieta debería considerar los perfiles farmacocinéticos de los distintos preparados para solapar las excursiones glucémicas con las insulínicas.

### 1.4.2. | Ejercicio y hábitos de vida<sup>46</sup>

La mayor parte de la población incluye el ejercicio como una actividad recreativa de gran importancia para alcanzar una mejor calidad de vida, tanto psíquica como somática.

Las ventajas que el ejercicio puede aportar a los pacientes diabéticos deben matizarse, ya que no tiene las mismas consecuencias para un paciente con diabetes tipo 1 que para otro con diabetes tipo 2.

Sabemos que el ejercicio disminuye los niveles de glucemia circulantes en el paciente diabético. Desde ese punto de vista, el ejercicio sería muy beneficioso. Sin embargo, la actividad física en un paciente con diabetes tipo 1 requiere algunas consideraciones. La más relevante es tener en cuenta que el efecto del ejercicio sobre los niveles glucémicos en este tipo de pacientes es impredecible, ya que existen un sinnúmero de variables que lo condicionan, por ejemplo el estado nutricional y el grado de control metabólico antes de iniciar el ejercicio, el momento de iniciarlo y su intensidad, así como el tipo, la dosis y el lugar de administración de la insulina. Además, el aumento de la tensión arterial que genera el ejercicio puede afectar la evolución de las incipientes complicaciones retinianas y cardiovasculares de estos pacientes.

El paciente con diabetes tipo 1 que desea practicar un ejercicio debe medir su glucemia capilar antes de iniciarlo. Si la glucemia es superior a 300 mg/dl debe sospecharse la posibilidad de una insulinopenia, lo que obliga a reponer la normoglucemia y obtener así el adecuado control antes de iniciar la práctica deportiva. Hacerlo en una situación de hiperglucemia conlleva el riesgo de empeorarla al aumentar además la producción incontrolada de cuerpos cetónicos. Sin embargo, para el paciente diabético insulino dependiente bien controlado no es la hiperglucemia el riesgo más importante que

conlleva el ejercicio, sino la hipoglucemia, por una parte porque puede aumentar la absorción de insulina inyectada, sobretodo si ésta se administra en las zonas de ejercicio; por otra, porque al incrementar la acción hipoglucémica de la insulina en el músculo, se requiere un aporte extra de carbohidratos que es difícil de cuantificar. Por tanto, al iniciar un ejercicio, cualquier paciente diabético insulino dependiente que esté bien controlado metabólicamente debería disminuir la dosis previa de insulina, disminución que en los ejercicios intensos y prolongados puede llegar a ser del 50 %. En caso de no estar previsto el ejercicio con antelación suficiente, se deberá suplementar el aporte calórico habitual con carbohidratos de absorción rápida.

Los beneficios teóricos del ejercicio en el diabetes tipo 2 presentan dos grandes inconvenientes. Por una parte, muchos de estos pacientes tienen una edad superior a los 60 años, etapa en la que la práctica deportiva y el ejercicio suele disminuir; por la otra, el riesgo de problemas cardiovasculares asociados a la patología diabética es elevado. Por tanto, se requiere un análisis cuidadoso del estado general del paciente antes de recomendarle ejercicio. Éste sería muy beneficioso para los pacientes con diabetes tipo 2 sin complicaciones cardiovasculares, con una edad inferior a los 60 años y que siguen dieta. La terapéutica añadida, insulina o hipoglucemiantes orales, conlleva, como en la diabetes tipo 1, el riesgo de hipoglucemias y exige, como en tal tipo de diabetes, las precauciones señaladas.

### 1.4.3. | Tratamiento con hipoglucemiantes por vía oral<sup>47</sup>

Los auténticos antecedentes históricos de los hipoglucemiantes están constituidos por el descubrimiento del efecto metabólico de la guanidina por Watanabe, en 1918, y la introducción de la sintalina por Frank, en 1926. La guanidina representa el inicio de las sulfonilureas, mientras que la sintalina es una biguanida. De todos modos, una y otra fueron abandonadas poco después de su introducción en la terapéutica debido a sus notables efectos tóxicos.

En 1942, tratando una epidemia de tifus con sulfonamidas, Janbon observó que algunos pacientes sufrían hipoglucemias, las cuales eran especialmente graves en enfermos muy desnutridos. Janbon comunicó este descubrimiento a Loubatières, el cual lo confirmó en perros, además de comprobar que los efectos hipoglucemiantes desaparecían cuando se extirpaba el páncreas al animal de experimentación.

La introducción clínica generalizada de los hipoglucemiantes orales no se produjo hasta 1955 con la publicación de una serie de trabajos de médicos alemanes como Franke y Fuchs, entre otros. Desde entonces hasta 1970 han aparecido varios centenares de hipoglucemiantes orales, la mayoría de ellos mucho menos tóxicos y más eficaces que los iniciales.

Según su mecanismo de acción, los fármacos orales para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se pueden clasificar en:

a) Estimulan la secreción endógena de insulina

- Sulfonilureas
- Meglitinidas

b) Disminuyen la resistencia insulínica

- A nivel del hígado, disminuyendo la liberación hepática de glucosa (metformina)
- A nivel de tejidos periféricos, aumentando la captación de glucosa: tiazolidinadionas (glitazonas)

c) Disminuyen la absorción de hidratos de carbono, por inhibición de los enzimas glucosidasas intestinales, por lo que se inhibe el desdoblamiento de disacáridos en monosacáridos, que es la forma en que se absorben (Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales)

Las sulfonilureas son los únicos medicamentos que producen hipoglucemia mientras que los demás son en realidad fármacos que podrían denominarse “normoglucemiantes”. (Por su mecanismo de acción cabría esperar que biguanidas e inhibidores de las alfa-glucosidasas nunca descendieran la glucemia por debajo de valores normales, aunque de hecho se han descrito hipoglucemias en algo menos del 2 % de los pacientes tratados).

### 1.4.3.1. | Sulfonilureas<sup>48-51</sup>

Las sulfonilureas son derivados de las sulfonamidas en las que se ha sustituido un grupo amino por un grupo metilo, con lo cual desaparecen las propiedades antibacterianas de las sulfonamidas y prevalece su acción hipoglucemiante. Distintas modificaciones de las cadenas laterales de la molécula base de estos fármacos han dado lugar a un amplio número de fármacos con idénticas propiedades hipoglucemiantes, pero con diferentes características farmacocinéticas.

La acción de las sulfonilureas requiere la existencia de una masa betacelular pancreática funcionante. Estas sustancias ejercen sobre la célula beta un efecto estimulador de la secreción de insulina, tanto in vivo como in vitro, gracias a su capacidad de ligarse a las proteínas de membrana y mimetizar las acciones de las ATPasas sobre los canales de potasio, provocando su cierre y, en consecuencia, la despolarización de la membrana. En tal situación, se obtiene la apertura de los canales de calcio voltaje-dependientes, consiguiéndose con ello un incremento de la concentración de calcio citosólico y la activación de los sistemas que provocan la exocitosis del gránulo de insulina.

En paralelo a esta acción estimuladora de la secreción de la insulina, las sulfonilureas son capaces de potenciar el efecto hipoglucemiante de la insulina sobre los tejidos periféricos, facilitando especialmente el transporte de carbohidratos en el músculo adiposo y tejido muscular, así como la activación de la glucógeno-sintetasa hepática.

En la **Tabla 7** están representadas las sulfonilureas hipoglucemiantes más utilizadas en la práctica clínica.

SULFONILUREAS						
Compuesto	Nombre comercial	Presentación mg/comp	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Duración (horas)	Envase (nº comp)
Clorpropamida <sup>a</sup>	Diabinese	250	125	500	24-42	30
Tolbutamida <sup>b</sup>	Rastinon	500	1000	3000	4 - 8	20 y 40
Glibenclamida	Daonil Euglucon-5 Norglicen-5 Glucolon	5	2.5 - 5	15	10 - 16	30 y 100 30 y 100 100 30 y 100
Gliclazida	Diamicron	80	80	320	12	20 y 60
Gliclazida <sup>c</sup>	Minodiab Glibenese	5	2.5 - 5	20	3 - 6	30 y 100
Gliquidona <sup>d</sup>	Glurenor	30	15 - 30	120	4	20 y 60
Glipentida	Staticum	5	2.5 - 5	20	4	30 y 100
Glimepirida	Amaryl	1 2 4	1	8	24	30 y 120
	Roname	1 2				

**TABLA 7. Sulfonilureas**

- a:** No recomendado por sus importantes efectos secundarios (aparte de la hipoglucemia, efecto antabúa, inhibición ADH...).
- b:** No recomendable porque los resultados aportados en el UGDP con relación a un aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes tratados con tolbutamida, no han podido demostrarse que no sean ciertos en posteriores estudios, y por haber fármacos disponibles de generación posterior que no han mostrado estos riesgos.
- c:** Aunque la glipizida se ha aprobado para dosis máxima de 30-40mg, la máxima dosis efectiva es 20mg.
- d:** Todas las sulfonilureas en hígado, y sus metabolitos mas o menos activos son eliminados por vía renal, salvo en el caso de la gliquidona que se eliminan preferentemente por vía biliar, por lo que puede utilizarse en insuficiencia renal leve-moderada.

La indicación de las sulfonilureas debe limitarse a los pacientes con diabetes mellitas tipo 2 cuyo tratamiento exclusivo con dieta sea insuficiente para conseguir la normoglucemia a pesar de llevarla a cabo correctamente. La cantidad inicial de fármaco prescrito debe ser la mínima y en caso de no obtener el efecto deseado, se aumentará progresivamente

la dosis hasta alcanzar la máxima. No debe olvidarse que el riesgo de hipoglucemias graves es elevado debido sobretodo a la larga vida media del fármaco, que hace que sus efectos hipoglucemiantes se mantengan durante horas tras interrumpir su administración.

La pérdida de peso progresiva, la aparición de cetonuria, las infecciones intermitentes, el embarazo, la cirugía y la no obtención de la normoglucemia son razones suficientes para cambiar esta terapéutica por la administración de insulina.

Algunos autores han sugerido recientemente, en la diabetes mellitas tipo 2 con marcada resistencia a la insulina, utilizar un tratamiento combinado con sulfonilureas hipoglucemiantes e insulina, en base al efecto extrapancreático de las primeras. Sin embargo, aún no existen argumentos suficientes para aconsejar esta pauta en la práctica clínica diaria.

#### 1.4.3.2. | Biguanidas<sup>52-58</sup>

Las biguanidas son fármacos derivados de la guanidina con efecto antidiabético y que no incrementan la secreción de insulina. De ahí que estos fármacos no provocan hipoglucemia y en sentido estricto no puedan considerarse como hipoglucemiantes, sino como antihiperoglucemiantes.

Las biguanidas más conocidas en el mercado son la fenformina, la butformina y la metformina. Esta última es casi la única que se utiliza en clínica, dado que su capacidad de provocar acidosis láctica es menor que con las otras dos. Además, la posibilidad de provocar acidosis láctica mediante el uso terapéutico de la metformina no supone un riesgo de mortalidad superior que la que pueden desencadenar las sulfonilureas a través de un coma hipoglucémico.

El efecto antidiabético de las biguanidas se debe a la acción de estas sustancias sobre el transporte y el metabolismo de la glucosa en músculo y tejido graso, y sobre la potenciación de la capacidad antineoglucogénica de la insulina. Además, se ha descrito una influencia de las biguanidas sobre la utilización de la glucosa, incluso en tejidos insulinoindependientes.

Las biguanidas han estado proscritas en determinadas épocas y países a causa de sus efectos colaterales sobre la lactacidemia. Recientemente han sido reevaluadas en base a considerar a la resistencia a la insulina como clave etiopatogénica del síndrome X, en el que se asocian la DMNID, la obesidad, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la hiperuricemia. En cualquier caso, las biguanidas sólo están indicadas en los pacientes con DMNID asociada a obesidad y con franca resistencia a la insulina, en la que no es posible obtener la normoglucemia estricta mediante un adecuado seguimiento de la dieta.

BIGUANIDAS						
Compuesto	Nombre comercial	Presentación mg/comp	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Semivida (horas)	Envase (nº comp)
Buformina*	Silubin retard	100	200	400	12	30 y 100
Metformina	Dianbem 850	850	850	2550	12	50

**TABLA 8. Biguanidas**

\* No se recomienda la utilización de fenformina y butformina, por su mayor relación con la acidosis láctica. recientemente la fendormina se ha retirado del mercado español.

De todas formas, a pesar de que el metabolismo del lactato se afecta con el uso de las biguanidas, la acidosis láctica es una complicación rara si se utiliza en los pacientes en los que no existen contraindicaciones. Las contraindicaciones más frecuentes de su uso

son la cetosis, el embarazo, infecciones, intervenciones quirúrgicas, diabetes mellitus con complicaciones degenerativas, insuficiencia renal, hepatopatía crónica, alcoholismo, alteraciones cardiovasculares y respiratorias y mal estado general. Es de destacar la importancia de evitar la ingesta de alcohol durante el tratamiento con estos fármacos y de prestar la atención suficiente a la fórmula sanguínea a efectos de detectar su posible efecto inhibitor sobre la absorción de vitamina B<sup>12</sup>.

#### 1.4.3.3. | Inhibidores de las alfa-glucosidasas<sup>59-64</sup>

Actualmente, los inhibidores de la alfa-glucosidasa, como la acarbosa y el miglitol (ambos comercializados en España), son capaces, mediante un mecanismo enzimático, de enlentecer el metabolismo digestivo de los carbohidratos y, por tanto, ralentizar su absorción. Diversos estudios han demostrado un efecto antidiabético similar a las sulfonilureas y a las biguanidas, pero con menores efectos secundarios. A pesar de ello producen, en algunos casos, marcada flatulencia y meteorismo, lo que resulta incómodo para algunos pacientes.

El perfil idóneo del paciente tributario de tratamiento con acarbosa podría ser el de una diabetes mellitas tipo 2 que no se controla bien con dieta y que presenta una glucemia basal sólo moderadamente elevada, pero con francas hiperglucemias postprandiales. La acarbosa se administra antes de las ingestas, a razón de 50-100 mg. Es recomendable iniciar el tratamiento con dosis bajas de 150 mg al día, para mitigar la intensidad de los efectos secundarios.

INHIBIDORES DE LAS ALFA-GLUCOSIDASAS					
Compuesto	Nombre comercial	Presentación mg/comp	Dosis inicial (mg/día)	Máximo (mg/día)	Envase (nº comp)
Acarbosa	Glucobay	50	150	400	30 y 100
		100			
	Glumida	50			
		100			
Miglitol	Diastabol	50	150	300	30 y 90
		100			
	Plumarol	50			
		100			

**TABLA 9.** Inhibidores de las alfa-glucosidasas

#### 1.4.3.4. | Otros antidiabéticos orales

- **Tiazolidinadonas o glitazonas<sup>65</sup>**

Son un nuevo grupo de antidiabéticos orales. Ya existe alguna experiencia con algunos compuestos de este grupo en Estados Unidos. El primero que se comercializó, la troglitazona, recientemente se le ha retirado la aprobación de la FDA por su posible relación con problemas hepáticos graves, y no ha tenido la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento. Dos nuevos fármacos en este grupo, la rosiglitazona y la pioglitazona, han sido aprobados por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento, y la primera ha sido recientemente introducida en España.

Son fármacos agonistas PPAR-gamma (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma). Actúan a través de la activación del receptor PPAR-gamma reduciendo con ello la resistencia a la insulina, fundamentalmente a nivel de tejidos periféricos (tejido

graso y muscular), aunque también tienen un cierto efecto a nivel del tejido hepático (inhibición de la gluconeogénesis hepática).

- **Meglitinidas**<sup>66,67</sup>

La repaglidina es un nuevo antidiabético oral (autorizado en 1999) que representa una nueva entidad estructural en este tipo de fármacos denominada “meglitinidas” aunque su mecanismo de acción es similar al de las sulfonilureas. Su indicación aprobada es en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes cuya hiperglucemia no se controla con dieta, ejercicio y reducción de peso o los tratados con metformina como tratamiento coadyuvante cuando no ha resultado eficaz el tratamiento sólo con metformina.

Por lo tanto, según consta en el Boletín de Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, podríamos concluir que dependiendo de las características del paciente habría unos antidiabéticos orales de elección u otros. Así, en los pacientes obesos, sería preferible utilizar las biguanidas, en aquellos con normopeso podríamos iniciar el tratamiento con sulfonilureas, y en aquellos con un mal control de la diabetes a expensas fundamentalmente de la glucemia postprandial tendrían su papel los inhibidores de la alfa-glucosidasa y la repaglidina, que, al tener una eliminación principalmente biliar, podría ser una buena alternativa en pacientes con insuficiencia renal. Las tiazolidinedionas, por su parte, prometen ser de gran utilidad en el manejo de pacientes con gran resistencia a la insulina.

#### 1.4.4. | Insulinoterapia<sup>68</sup>

La insulina constituye la terapéutica más relevante en el tratamiento de la diabetes. En la actualidad, la insulina se obtiene por recombinación genética con la secuencia de aminoácidos y la conformación especial de la insulina humana.

##### 1.4.4.1. | Tipos de insulina

La insulina regular es la forma clásica de presentación. Se obtiene cristalizada en presencia de iones de zinc, con una osmolaridad similar a la de los líquidos tisulares y a un pH neutro para mejorar su estabilidad y tolerancia. Esta forma de presentación de la hormona permite su administración por vía endovenosa, muscular y subcutánea. En general, salvo determinadas situaciones agudas, este tipo de insulina se administra por vía subcutánea y su espectro de acción es el que se indica en la **Tabla 10**.

A partir de este tipo de insulina, la industria farmacéutica ha diseñado formas de presentación con acciones más prolongadas. La insulina más relevante quizá haya sido la descubierta por Hagedorn, la NPH (neutra protamina Hagedorn), insulina de mayor estabilidad que la regular, al contener protamina que es capaz de precipitar la insulina a pH neutro. La insulina NPH se caracteriza por ser isófana, es decir, la insulina y la protamina están mezcladas en proporciones estequiométricas, en presencia de bajas concentraciones de zinc (dos átomos por hexámero de insulina) y un conservante, por lo general, el m-cresol.

Tipo insulina	Regular	Conservantes	Inicio	Pico	Duración
Soluble, regular		m-cresol fenol metilparabenoato	15-60 min	2-4 h	5-9 h
NPH (isófana)	Protamina	m-cresol fenol	30-120 min	3-6 h	8-12 h
Lenta	Zinc	metilparabenoato	1-2 h	3-8 h	7-14 h
Ultralenta	Zinc	metilparabenoato	2-3 h	4-8 h	8-14 h
Semilenta	Zinc	metilparabenoato	30-60 min	3-5 h	6-8 h

**TABLA 10. Variedad de preparados disponibles para insulino terapia.**

Otra forma de presentación es la insulina ultralenta, preparada mediante cristalización de la insulina en medio de ácido con 4 átomos de zinc por hexámero, para después pasar el medio a pH neutro con exceso de zinc. Este proceso permite que la estructura del hexámero se modifique, con lo que se logra una insulina de larga acción. Si este proceso de obtención de la insulina se realiza sin previa cristalización, se consigue un precipitado cristalino amorfo, llamado insulina semilente. Una mezcla posterior de insulina semilente y ultralente en una preparación de 30/70 constituye la insulina lenta, con un espectro de acción intermedio entre la semilente y la ultralente.

Los tipos señalados son los más utilizados en la práctica clínica. Se ha introducido recientemente una mezcla de insulina regular con insulina NPH en distintas proporciones con el objetivo de obtener los adecuados perfiles insulinémicos para cada paciente. Sin embargo, la estabilidad de estas muestras no siempre es precisa y en algunos pacientes

se recomienda la preparación artesanal de las mezclas unos minutos antes de administrar la insulina.

Asimismo, gracias a los avances de la ingeniería genética, se han preparado moléculas análogas a la insulina cuyo objetivo es obtener, mediante la administración subcutánea, el perfil de insulina ideal para el tratamiento de la diabetes. En la práctica clínica se ha incorporado recientemente un análogo de acción más precoz y breve que la insulina rápida o regular (Insulina Lispro). La insulina debe almacenarse en condiciones adecuadas. Al contener una proteína, las presentaciones farmacéuticas contienen junto con la insulina un conservante, el m-cresol o el fenol, pero ello no excluye que la hormona pueda perder actividad (un 2 % a 40°C en una semana).

#### 1.4.4.2. | Administración de insulina

La administración de la insulina requiere un aprendizaje por parte del paciente, tanto de la técnica de inyección como de la regulación de la dosis. De ahí la absoluta necesidad de un programa sanitario que posibilite los adecuados conocimientos en función de su nivel social y cultural. Por lo general, los pacientes con diabetes mellitas tipo 1 se inyectan una dosis de un preparado insulínico de acción rápida antes de cada ingesta alimentaria principal y una dosis de insulina de acción intermedia/prolongada antes de ir a dormir. Los pacientes con diabetes tipo 2 insulino-tratados suelen compensarse, en las formas menos graves, con una pequeña dosis (preferentemente en forma de mezclas de insulina de acción rápida e insulina retardada). También se pueden utilizar otras pautas.

Para iniciar la insulino-terapia en la diabetes mellitas tipo 1 se sugiere una cantidad de

insulina inicial de 0,7 UI Kg/día, repartidas en 3-4 dosis diarias. La proporción de estas dosis varía en función de la dieta y de la actividad física. Las enfermedades intercurrentes, las intervenciones quirúrgicas, el embarazo y el deporte comportan modificaciones sustanciales en la pauta de insulina.

#### 1.4.4.3. | Bombas de infusión de insulina

La posibilidad de imitar los niveles plasmáticos de insulina de un individuo normal, es muy limitada utilizando la insulino terapia convencional de depósito. La bomba resuelve el problema satisfactoriamente, ya que por una parte administra un flujo continuo y constante que constituye la línea de base, y por otra permite suministrar dosis suplementarias en cortos períodos de tiempo, que se utilizan en los momentos de las comidas, y que reciben el nombre de pulsos. La insulina suele administrarse al tejido celular subcutáneo aunque también se utiliza la vía peritoneal y excepcionalmente la intravenosa.

El control metabólico que se obtiene con estos sistemas es generalmente muy bueno, incluso en pacientes inestables en los cuales la regulación glucémica puede llegar a ser muy problemática.

Los riesgos más importantes que se derivan de la utilización de las bombas de infusión son la cetoacidosis y la hipoglucemia nocturna. La primera se produce como consecuencia de interrupciones (avería técnica, sección del catéter, desconexión del mismo, etc.) en el flujo de insulina, y la segunda es especialmente grave en personas afectas de neuropatía vegetativa y que tienen, por tanto, bloqueada la respuesta adrenérgica a la hipoglucemia.

Es importante que los usuarios de bomba estén adecuadamente conectados a unidades de diabetes, que dispongan de asistencia continua y de teléfono permanente, así como que reciban un entrenamiento hospitalario previo a su utilización domiciliaria.

#### 1.4.5. | Transplante de páncreas e islotes

El primer trasplante de órgano entero fue llevado a cabo en 1966 y desde entonces se han practicado cerca de un millar de este tipo de intervenciones, la mayoría de ellas a partir de 1979. Los resultados han ido mejorando progresivamente, en la medida que se ha mejorado la técnica quirúrgica y la inmunosupresión. De todos modos, los mejores grupos obtienen actualmente supervivencias del órgano del 40-50 % en el primer año, mientras que las supervivencias superiores a los 5 años son auténticas anécdotas. Por otra parte, la mortalidad quirúrgica no suele ser inferior al 10 %. Estos resultados obligan a considerar al trasplante de páncreas como un programa de investigación clínica pero no como una real alternativa terapéutica, al menos por ahora. Las indicaciones menos controvertidas del trasplante de páncreas son las del paciente con insuficiencia renal terminal por nefropatía diabética y que debe ser también trasplantado de riñón. El trasplante aislado puede asimismo considerarse en aquellas situaciones en las que existe riesgo muy grave para el riñón (nefropatía diabética con creatinina ya alterada). Finalmente, el trasplante aislado de páncreas en pacientes jóvenes y sin ningún tipo de complicación es sólo abordado por algunos grupos norteamericanos y claramente rechazado por la mayoría de grupos europeos.

La complejidad técnica del trasplante del órgano entero ha impulsado la investigación del trasplante de islotes. Los páncreas enteros de animales sacrificados son introducidos

en cámaras de digestión en las cuales una serie de procesos químicos permite la obtención de islotes aislados funcionantes, aunque la rentabilidad máxima del sistema es tan sólo del 10 % como máximo. El trasplante en animales (debajo de la piel, en el tejido graso del abdomen, en la cápsula suprarrenal, en el bazo y especialmente en el hígado) ha conseguido resultados muy interesantes, y la experiencia en humanos, aunque inicialmente fue decepcionante, en la actualidad se están consiguiendo resultados alentadores.

#### 1.4.6. | Educación diabetológica

La colaboración activa del paciente es esencial para la eficacia de un tratamiento, sobretodo en las enfermedades crónicas y/o degenerativas, como la diabetes. Por ello, es importante transmitir al enfermo que padece una enfermedad crónica que en cuyo contexto pueden aparecer complicaciones agudas y crónicas, que existe un tratamiento eficaz y que la aceptación de la enfermedad es un reto personal que no implica menoscabo de la vida social, cultural y laboral. Sin embargo, la transmisión de estos conocimientos nos es suficiente, puesto que se requiere que el paciente participe activamente, con especial atención al manejo de los útiles de tratamiento y a las complicaciones de la enfermedad y del tratamiento.

Por lo general, el aprendizaje de la dieta es fundamental para todos los diabéticos y sin él es difícil progresar a una participación activa en otros puntos. Se trata de informar al paciente sobre los contenidos de los alimentos de la forma más simple posible, en base a establecer el concepto de ración de los principios inmediatos en cada alimento, ya sean carbohidratos, grasas o proteínas. A partir de unos principios básicos, el aprendizaje puede continuar hasta que se adquieran unos conocimientos elementales de dietética.

El segundo punto importante en un programa de educación diabetológica es el manejo práctico de la administración de insulina con jeringa o “pluma”, así como el control de las dosis administradas. Para desarrollar este punto, es básico instruir al paciente en la determinación de la glucemia capilar con el objetivo de obtener la información adecuada sobre su estado metabólico. De la integración de los conocimientos dietéticos, de insulino terapia y de control metabólico, se obtiene un grado mayor o menor de optimización metabólica. Atención especial requiere el conocimiento de la hipoglucemia y su correcto tratamiento.

En una etapa posterior de aprendizaje, todo programa educativo en diabetes no debería soslayar la transmisión al paciente de cuáles son los riesgos de la enfermedad y cómo deben prevenirse, sobretodo las complicaciones crónicas (nefropatía, neuropatía periférica, macroangiopatía, anomalías cutáneas y, por supuesto, la retinopatía diabética) y los aspectos que inciden en la atención al pie diabético. Evidentemente cada situación requerirá su programa idóneo, ya sea el embarazo, las infecciones intercurrentes o los viajes intercontinentales.

La transmisión de conocimientos en ningún caso puede ser pasiva y requiere una evaluación periódica de los conocimientos del paciente y también la habilidad del educador a la hora de transmitirlos. La eficacia de la terapéutica en la diabetes mellitus depende en gran parte del programa de conocimientos transmitidos por el especialista y de la capacidad de asimilación por parte del paciente.

## 1. 5. | Monotorización del paciente diabético

El control de la glucemia es el principal objetivo del tratamiento de la diabetes. Para conseguirlo, se requiere un correcto diagnóstico de la forma de diabetes que padece el paciente y la adecuada indicación terapéutica. Esta indicación requiere una adaptación continuada a los cambios metabólicos en relación a los hábitos vitales que se producen en el paciente diabético. De ahí la importancia de establecer la monitorización del control, una parte de la cual debe realizarla el paciente diabético.

### 1.5.1. | Control glucosúrico y cetónico

Consiste en la determinación periódica de la aparición de cantidades de glucosa y cuerpos cetónicos en orina. La aparición de glucosa en orina se producirá siempre que los valores glucémicos del paciente suponen el umbral renal de la glucosa, por lo general alrededor de 175-200 mg/dl. Esta prueba, muy útil hace algunos años, no tiene casi aplicación en la actualidad dada la facilidad que existe para la determinación inmediata de la glucemia en sangre capilar.

El control de los cuerpos cetónicos en orina es aún una determinación periódica que debe practicar el paciente, en especial cuando presenta infecciones, transgresiones dietéticas o traumatismos que pueden favorecer la hiperglucemia y la producción de cuerpos cetónicos. Una cetonuria positiva en presencia de hipoglucemia puede alertar sobre un déficit de carbohidratos en el contenido de la dieta, mientras que una situación de hiperglucemia supone insulinopenia y requiere el empleo de insulina regular para controlar el episodio de descompensación.

La glucosuria y la cetonuria se detectan con tiras reactivas. La glucosuria se detecta gracias a la capacidad de la glucosa-oxidasa que contiene la tira para catalizar la oxidación

oxidación de la glucosa urinaria y mediante una peroxidasa, también incluida en el reactivo, capaz de modificar el color de un cromógeno. La cetonuria se determina como acetoacetato y acetona, cuerpos cetónicos que modifican el color del nitroprusiato mediante una reacción específica.

Sin embargo, la eficacia del tratamiento de la diabetes recae en el control de la glucemia en sangre, que en la actualidad puede practicar con gran precisión el mismo paciente por medio de tiras reactivas que modifican su valor en función de la concentración de glucosa. Esta técnica se practica por punción capilar, requiere entre 1 y 2 minutos y puede analizarse por medio de lectura ocular o mediante un reflectómetro, asequible a la economía media de un paciente diabético. Éste es instruido en los centros asistenciales en el manejo del control glucémico en sangre capilar, y se recomienda su determinación, tanto en situaciones preprandiales como postprandiales, a fin de conseguir una información específica sobre las excursiones glucémicas en función de la dieta, el ejercicio y la administración de hipoglucemiantes orales o insulina.

Para determinar la glucemia basal en sangre venosa se recomienda realizar el perfil glucémico preprandial analizado por el paciente, y el estudio de la hemoglobina glicosilada. La hemoglobina glicosilada se produce cuando la glucosa se une a la hemoglobina mediante un proceso de glicación no enzimática. La hemoglobina glicosilada está presente en individuos no diabéticos pero aumenta con la hiperglucemia. La determinación de la hemoglobina glicosilada se fundamenta en la glicosilación no enzimática de las proteínas en función del tiempo y de la concentración de glucosa en el medio. En el ser humano, la forma más abundante de hemoglobina glicosilada es la Hb A1c, que es una acetoamina formada por la adición de glucosa a los grupos de la valina de la cadena beta de la hemoglobina. La Hb A1c se determina por cromatografía,

recomendándose el método de alta resolución (HPLC) a fin de evitar falsas determinaciones. La Hb A1c es el reflejo de la glucemia total o integrada del paciente diabético durante las 8 semanas previas a su determinación. Esta consideración está en relación con la vida media de la hemoglobina total, dada la no reversibilidad de la glicosilación no enzimática. En sujetos no diabéticos la concentración de hemoglobina glicosilada es de un 4 a 6 % de la hemoglobina total. En diabéticos mal controlados dicha concentración es superior y alcanza cifras del 10 al 12 %, e incluso superiores. Así, frente a un valor elevado de Hb A1c, interpretamos que el paciente ha presentado valores elevados de glucemia durante los 2 meses precedentes. Valores dentro de los márgenes de referencia nos informan de un adecuado perfil glucémico. El valor de Hb A1c no puede ser considerado en ningún caso como diagnóstico.

Se han utilizado otras proteínas para evaluar el porcentaje expuesto a una glicosilación no enzimática. Las más empleadas han sido la fructosamina y la albúmina glicada, pero su utilidad no tiene la especificidad ni la precisión de la Hb A1c.

## 1. 6. | **Complicaciones agudas de la diabetes mellitus**<sup>68-70</sup>

### 1.6.1. | **Hipoglucemia: causas y manifestaciones clínicas**

La hipoglucemia constituye el efecto secundario más frecuente y a menudo más temido en los pacientes diabéticos tratados con insulina. Resulta menos frecuente en los pacientes tratados con sulfonilureas, aunque no es excepcional, especialmente con las de acción prolongada. A pesar de las mejoras en la administración de la insulina y la mayor racionalidad de las pautas actuales, lo cierto es que la insulina inyectada subcutáneamente difiere mucho todavía de la secreción endógena y del complejo mecanismo homeostático que mantiene la glucosa dentro de una estrecha franja de normalidad. La glucosa puede fluctuar ampliamente en pacientes diabéticos y la hipoglucemia es un problema frecuente.

En términos generales, el riesgo de hipoglucemia ha aumentado en los últimos años como consecuencia de la actitud actual de ser más estrictos en el control metabólico para disminuir las complicaciones tardías. Los estudios clínicos probablemente subestiman la frecuencia de hipoglucemia, porque los episodios menores no se registran y los nocturnos no se reconocen. Algunas series consideran que en pacientes tratados con insulina existen 0,1 episodios/paciente/año que precisan atención médica hospitalaria y alrededor de 0,5 a 0,8 episodios/paciente/año de hipoglucemias graves (se considera hipoglucemia grave aquella que precisa ayuda externa, domiciliaria u hospitalaria, con o sin administración de glucagón).

La hipoglucemia espontánea puede ser una manifestación precoz de la diabetes, aunque los pacientes diabéticos también están expuestos a otras causas de hipoglucemia no relacionadas con la diabetes, como una enfermedad hepática avanzada o tumores productores de insulina. No obstante, en el contexto de la diabetes clínica estas causas son raras y los principales factores implicados en la hipoglucemia son las dosis excesivas

de insulina o sulfonilureas, la ingesta de alimentos inadecuada o retrasada y el ejercicio físico súbito o prolongado.

La mayoría de episodios son consecuencia de errores del paciente en la administración de dosis de insulina o en el seguimiento dietético, o bien descuido de las precauciones habituales cuando existe riesgo aumentado de hipoglucemia. Cuando se intenta identificar la causa más probable de un episodio de hipoglucemia es importante examinar las actividades de las últimas 24 horas del paciente, ya que las hipoglucemias después de ejercicio físico intenso pueden presentarse muchas horas después.

En ocasiones, las necesidades de insulina disminuyen de forma significativa, como, por ejemplo, en la fase de “luna de miel” en los pacientes de diagnóstico reciente o en la insuficiencia renal progresiva. Es típica la fuerte disminución de las necesidades de insulina después del parto. Algunas mujeres tienen tendencia a la cetosis en la fase premenstrual, seguida de disminución de necesidades durante la menstruación.

En otras ocasiones, la tendencia a la hipoglucemia se produce por mayor biodisponibilidad o sensibilidad a la insulina. Esto sucede en el cambio de insulina bovina o porcina a humana y también cuando se deja de inyectar la insulina en zonas de lipohipertrofia. En ocasiones el calor externo (sauna), el masaje en la zona de inyección o el ejercicio físico (por ejemplo, pedalear en bicicleta después de inyectarse la insulina en el muslo) aumentan claramente la absorción de insulina.

Respecto a las comidas, una causa frecuente son los retrasos en las ingestas y la escasez de hidratos de carbono. Ambas circunstancias se dan a menudo en los viajes, especialmente en avión, donde las comidas suelen tener muy pocos glúcidos, especialmente si se excluye

la pastelería de los postres. También debe recordarse que el alcohol potencia el efecto de la insulina en ausencia de alimentos hidrocarbonados, lo que puede suceder en cócteles o aperitivos.

En lo que se refiere al ejercicio físico y al deporte, es importante recordar su frecuente efecto tardío y que algunas actividades, como las domésticas, raramente son consideradas como ejercicio físico y, en cambio, representan importantes consumos de calorías.

Se considera que existe hipoglucemia si la concentración de glucosa en sangre es menor de 55 mg/dl (3,0 mmol/l), cifra por debajo de la cual existe siempre disfunción cognitiva y que, además, normalmente es el dintel de activación de los síntomas vegetativos.

Los síntomas de hipoglucemia aguda incluyen manifestaciones en relación a la neuroglucopenia y manifestaciones por activación del sistema vegetativo.

El cerebro depende vitalmente de la glucosa porque su capacidad para utilizar otras fuentes alternativas de energía es muy escasa. Por tanto, la privación aguda de glucosa interfiere inmediatamente con la función cerebral. La neuroglucopenia moderada se caracteriza por disfunción cognitiva, alteración de la capacidad intelectual, dificultad de concentración, disminución de las habilidades psicomotrices, incoordinación y sensación de somnolencia. En esta fase, la hipoglucemia es generalmente bien reconocida por los compañeros de trabajo y los familiares, a menudo antes que el propio individuo. El principal riesgo del inicio insidioso de la neuroglucopenia es que por sí misma reduce la propia percepción. Si la glucosa sigue descendiendo se produce conducta irracional o agresiva, con automatismo, amnesia y progresiva confusión (suele parecerse a una intoxicación etílica). Finalmente, sobrevienen las convulsiones, movimientos de descerebración y pérdida de consciencia en las fases más profundas de la neuroglucopenia.

Cuando la glucosa desciende a 35-55 mg/dl (aproximadamente 2-3 mmol/l), la activación de los centros vegetativos hipotalámicos desencadena una descarga generalizada de síntomas simpáticos y parasimpáticos que incluyen sudación, temblor, palpitaciones, visión borrosa, hambre y alteraciones de la salivación. A estos síntomas se unen otros inespecíficos, como cefalea, mareo, debilidad generalizada y parestesias, en ocasiones alrededor de la boca. Toda esta constelación sintomática alerta al paciente y le permite normalmente actuar adecuadamente para controlar la situación. El paciente hipoglucémico está generalmente pálido, sudoroso y taquicárdico.

### 1.6.2. | Complicaciones agudas hiperglucémicas

La concentración de glucosa en la sangre del paciente diabético es el resultado del balance de una gran cantidad de factores. La ingesta de hidratos de carbono, la insulina y el ejercicio son los tres vectores principales, pero hay que recordar que otros factores pueden adquirir relevancia clínica en otras circunstancias. Así sucede con las alteraciones en la absorción digestiva (por diarreas o por gastroparesia), las modificaciones en la absorción cutánea de la insulina (caso de lipohipertrofias) o los aumentos de las hormonas de contrarregulación, como sucede en el caso de infecciones, accidentes u otras causas de estrés.

Las descompensaciones agudas hiperglucémicas (mal denominadas “comas diabéticos”) consisten en graves alteraciones en la homeostasis como consecuencia de la alteración de los factores anteriormente mencionados. La **Tabla 11** resume las causas clínicas más importantes de descompensaciones hiperglucémicas de la diabetes. Es importante mencionar que, excepto algunos subapartados del punto 1 (errores en el tratamiento), en los demás

casos se requiere en realidad el concurso de dos o más factores para que tal situación se produzca. En otras palabras, las descompensaciones agudas hiperglucémicas son evitables en casi la totalidad de los casos, de modo que su prevalencia en un medio determinado puede considerarse indicativa de la calidad médica a este nivel.

Existen varios tipos de complicaciones agudas hiperglucémicas: cetosis, cetoacidosis, coma hiperosmolar hiperglucémico no cetósico y acidosis láctica. La cetosis diabética puede considerarse el preámbulo de la cetoacidosis y su conocimiento y manejo adecuados por parte del paciente son de vital importancia, porque tratada a domicilio permite evitar una complicación más grave que precise hospitalización del paciente.

Hasta la utilización terapéutica de la insulina, la principal causa de mortalidad de la diabetes residía en la alteración metabólica, de manera que la cetoacidosis era, en la década 1911-1920, la primera causa de muerte por diabetes (40 % de los casos), seguida por las infecciones y las enfermedades cardiovasculares. La insulina, la correcta utilización de la fluidoterapia y los antibióticos han cambiado estos porcentajes, de modo que en la actualidad la enfermedad vascular es la primera causa de muerte (70 %), las infecciones representan menos del 5 % y la cetoacidosis ocupa, al menos en el mundo desarrollado, un lugar marginal.

Dado que el manejo de estas complicaciones lo realiza el especialista en medicina interna o endocrinología, únicamente citaremos brevemente el concepto de cada una de las complicaciones agudas hiperglucémicas de la diabetes mellitus:

**Errores de tratamiento:**

- Abandono de la insulina (en la diabetes tipo 1 sin reserva, 24-48 horas son suficientes)
- Utilización de insulina en mal estado de conservación
- Error en la técnica de inyección
- Cambios inadecuados en el tipo de insulina
- Sustitución de la insulina por hipoglucemiantes orales
- Transgresiones dietéticas importantes

**Procesos infecciosos graves** (sepsis, neumonía) **o leves** (amigdalitis, gripe, cistitis, abscesos)

**Accidentes vasculares graves: infarto de miocardio, trombosis cerebral**

**Administración de medicamentos hiperglucemiantes: diazóxido, corticoides, tiacidas**

**Inicio de una diabetes tipo 1, especialmente en niños**

**Estrés emocional grave**

**TABLA 11. Principales causas de las descompensaciones hiperglucémicas agudas**

- **Cetoacidosis diabética**

Los trastornos biológicos principales de la cetoacidosis son la hiperglucemia y la acidosis metabólica secundaria a la presencia masiva de cuerpos cetónicos en plasma. Ambos trastornos son el resultado de la pérdida de equilibrio entre la acción anabólica de la insulina y el efecto catabólico de las hormonas de contrarregulación, aunque no debe olvidarse que la causa última es, a fin de cuentas, la insulinopenia grave.

- **Cetosis**

A causa del importante déficit de insulina endógena, la diabetes insulino dependiente tiende espontáneamente a la producción de cuerpos cetónicos. En condiciones normales, y con un adecuado aporte de insulina, la concentración de cuerpos cetónicos en plasma es prácticamente nula y no se aprecian en la orina. En circunstancias especiales, la producción de cuerpos cetónicos aumenta y se detectan en la orina. Este hallazgo, en ausencia de acidosis metabólica, es una situación inusual y recibe el nombre de cetosis diabética.

- **Coma hiperosmolar hiperglucémico no cetósico**

Se caracteriza fundamentalmente por deshidratación intensa, hiperglucemia muy grave, ausencia de acidosis y, a menudo, hipernatremia. La osmolaridad plasmática efectiva es superior a 320 mOsm/l y la total supera los 340 mOsm/l. Se presenta de forma característica en personas de edad avanzada afectas de diabetes no insulino dependiente que desconocían la existencia de la enfermedad. El inicio de las manifestaciones clínicas suele ser muy insidioso, con clínica de hiperglucemia, que se sigue de alteraciones neurológicas diversas, obnubilación y finalmente coma. De hecho, en este caso, a diferencia de la cetoacidosis, la gran mayoría de los pacientes están realmente en coma.

- **Acidosis láctica**

Es una afección rara que se caracteriza por un elevado de ácido láctico en plasma. En condiciones de hipoxia, la glucosa es utilizada por los tejidos mediante glucólisis anaerobia, dando lugar a producción de grandes cantidades de ácido láctico. La acidosis láctica se presenta en pacientes con una enfermedad de base favorecedora, como puede ser insuficiencia cardíaca o respiratoria, anemias graves, alcoholismo y leucemia.

## 1.7. | Complicaciones crónicas<sup>70</sup>

### 1.7.1. | Concepto y clasificación

Entendemos por complicaciones crónicas de la diabetes las alteraciones que se producen a largo término en los tejidos del organismo de las personas que padecen diabetes. Algunas de estas lesiones son específicas de la enfermedad, como la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía, mientras que otras comparten características con la arteriosclerosis, como la macroangiopatía diabética o la cardiopatía isquémica.

Hasta el descubrimiento de la insulina, los pacientes diabéticos jóvenes fallecían pocos años después del diagnóstico. La utilización de la insulina en los años 20 y la de los antibióticos en los 50 ha variado radicalmente este sombrío panorama, de forma que los diabéticos tienen actualmente una esperanza de vida similar al resto de la población. No obstante, su calidad de vida puede verse empañada por la aparición, pocos años después del diagnóstico, de las denominadas complicaciones específicas, entre las que destaca por su carácter incapacitante la retinopatía diabética, que constituye en la actualidad una de las causas más importantes de ceguera en los países desarrollados.

Las complicaciones de la diabetes se suelen clasificar en tres grupos:

- **Microangiopáticas** o específicas de la enfermedad, que afectan a la circulación de pequeño calibre (retinopatía, nefropatía).
- **Macroangiopáticas**, equivalentes a la ateromatosis, que afectan a los vasos de mayor calibre.
- **Neuropáticas**, que afectan al sistema nervioso (neuropatía periférica, neuropatía vegetativa).

### 1.7.2. | Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (ver capítulo 2) constituye una complicación microangiopática crónica frecuente en el contexto de la diabetes mellitus y con una gran repercusión, sin duda, en el ámbito sanitario. Sin embargo, y a pesar de que sea la principal causa de ceguera en estos pacientes -por sí misma o bien por sus consecuencias (glaucoma neovascular)-, la retinopatía no representa la única alteración ocular relacionada con la enfermedad. La denominada diabetes ocular incluye otras manifestaciones clínicas que pueden comprometer a diversas estructuras oculares que a continuación enumero someramente:

- Anejos: Glicolacria (aumento de glucosa en la lágrima)<sup>71</sup>, anomalías vasculares en la conjuntiva<sup>72,73</sup>, xantelasmas, blefaritis.
- Córnea: Epitelopatía corneal (queratitis punteada, alteraciones de la adherencia del epitelio a la membrana basal, hipoestesia), alteraciones en la función de bombeo del endotelio<sup>74,75</sup>.
- Cristalino: Cambios refractivos por alteraciones osmóticas en descompensaciones agudas de la glucemia, catarata precoz<sup>79,80</sup>.
- Iris: Neovascularización, vacuolización del epitelio pigmentado que se manifiesta como áreas de atrofia<sup>81</sup>, dispersión de pigmento.
- Pupila: Anomalías en el reflejo fotomotor, pseudopupila de Argyll Robertson<sup>82-84</sup>.
- Glaucoma neovascular e hipertensión ocular o glaucoma por células fantasma.

- Vítreo: Anomalías diversas en relación al grado de afectación de la retina (engrosamiento del córtex vítreo, proliferaciones fibrovasculares, desprendimiento del vítreo, hemorragias, sinéresis, hialosis asteroidea).
- Úvea: Alteraciones vasculares (aneurismas, áreas focales de constricción vascular, engrosamiento de la membrana basal, nódulos acelulares similares a los de la glomerulosclerosis)<sup>85-87</sup> e hiperpermeabilidad.
- II par: Papilopatía diabética, neuropatía óptica isquémica, atrofia óptica en el síndrome de Wolfram<sup>88-90</sup>.
- Paresias y parálisis oculomotoras (III, IV, VI pares craneales).

### 1.7.3. | Nefropatía diabética

#### 1.7.3.1. | Aspectos clínicos

La diabetes mellitus es la tercera causa de insuficiencia renal terminal. La nefropatía clínica ocurre en el 30 al 40 % de los casos de diabetes tipo 1 y es más frecuente si la enfermedad comenzó antes de los 20 años. En la diabetes tipo 2 la frecuencia varía entre el 5 y el 16 %. Por razones no bien conocidas, sólo determinados pacientes son susceptibles de complicaciones renales, que ocurren relativamente pronto en el curso de la diabetes y la incidencia aumenta anualmente a partir de los 10 años (incidencia acumulada: 46 % en varones y 32 % en mujeres) hasta alcanzar un máximo alrededor de los 25 años de evolución. El tiempo medio desde el diagnóstico de la diabetes hasta la aparición de proteinuria es de 17 años, aunque es extremadamente variable. En pacientes diagnosticados

antes de los 10 años de edad, la nefropatía se desarrolla más lentamente; después de los 40 años de evolución es poco frecuente que aparezca esta complicación, de modo que no es raro ver pacientes con 60 años de historia de diabetes libres de afectación renal.

La primera manifestación de la nefropatía diabética es la proteinuria, que al principio puede ser intermitente. La nefropatía diabética propiamente dicha se define por la presencia de proteinuria persistente (superior a 300-500 mg/24 horas) en un paciente diabético con retinopatía e hipertensión arterial y sin insuficiencia cardíaca u otra enfermedad renal o causa conocida de pérdida de proteínas por la orina (por ejemplo, una infección urinaria). La proteinuria está precedida por una larga fase de microalbuminuria, que constituye un factor pronóstico de aparición de la enfermedad, de modo que cuando la microalbuminuria es superior a 20 microgramos/minuto. o 30 mg/24 horas se debe someter al paciente a una vigilancia estrecha.

Una vez ha aparecido la proteinuria, la evolución hacia la insuficiencia renal es casi siempre inexorable, si bien la velocidad de esta evolución es variable. En esta progresión, el control de la hipertensión arterial y de las infecciones urinarias tiene una extraordinaria importancia. El control de la tensión arterial debe ser estricto y las infecciones urinarias deben investigarse sistemáticamente, con cultivos de orina aún en ausencia de síntomas.

En las fases iniciales, el control metabólico también es un condicionante de la evolución de la enfermedad, mientras que en estadios más avanzados su trascendencia es menor. También en fases incipientes, algunos indican que la restricción proteica moderada contribuye a enlentecer la progresión.

La vigilancia y el control estricto de individuos jóvenes o de mediana edad en fases iniciales de nefropatía diabética están permitiendo enlentecer la evolución hacia la insuficiencia renal, de modo que no es infrecuente controlar pacientes que durante 8 años o más mantienen una misma cifra de creatinina, e incluso reducen su proteinuria.

Los pacientes diabéticos con insuficiencia renal terminal son admitidos actualmente en los programas de diálisis y trasplante en la mayoría de los países, y en algunos centros constituyen alrededor del 30 % de los individuos en tratamiento sustitutivo.

### 1.7.3.2. | Fisiopatología

Se consideran 5 etapas en la historia natural de la enfermedad:

1. La primera etapa es la de hiperfiltración e hipertrofia con aumento del flujo plasmático renal y microalbuminuria intermitente y después del ejercicio físico.
2. La segunda etapa aparece a los 10-15 años de evolución de la diabetes. Es la *nefropatía diabética incipiente*. La microalbuminuria se hace persistente y el filtrado permanece elevado o se normaliza. Es criterio de nefropatía diabética incipiente la presencia de microalbuminuria positiva en 2 de 3 muestras de orina obtenidas en un período de 6 meses, orina estéril y paciente no cetósico, excluyendo otras causas. La evolución a largo plazo de la microalbuminuria es variable, pero superado un cierto límite tiende a incrementarse progresivamente sin posibilidades de retornar a la normalidad. Este nivel no está claramente definido y varía entre 15 y 70 microgramos/minuto, dependiendo de la forma de recogida de la orina. Lo que sí

parece cierto es que el riesgo de nefropatía clínica es mucho más marcado en los pacientes con microalbuminuria, lo cual permite identificar de forma temprana a los pacientes que muestran tendencia a desarrollar nefropatía clínica. La microalbuminuria es predictora tanto de nefropatía como de mortalidad, no sólo por la mayor frecuencia de insuficiencia renal y de hipertensión arterial, sino también por el mayor compromiso macrovascular.

3. La tercera etapa es la nefropatía diabética clínica. Aparece a los 15-20 años de evolución de la diabetes y se caracteriza por una excreción de albúmina superior a 200 microgramos/minuto o 300 mg/24 horas y el comienzo de la disminución del filtrado glomerular. Puede evolucionar hacia la cuarta etapa.
4. La cuarta etapa es la insuficiencia renal, que aparece a los 20-30 años de evolución y se caracteriza por la disminución franca del filtrado glomerular.
5. La quinta etapa, a los 20-30 años de evolución de la diabetes, es la insuficiencia renal terminal.

Los mecanismos patogénicos involucrados en la nefropatía diabética son varios:

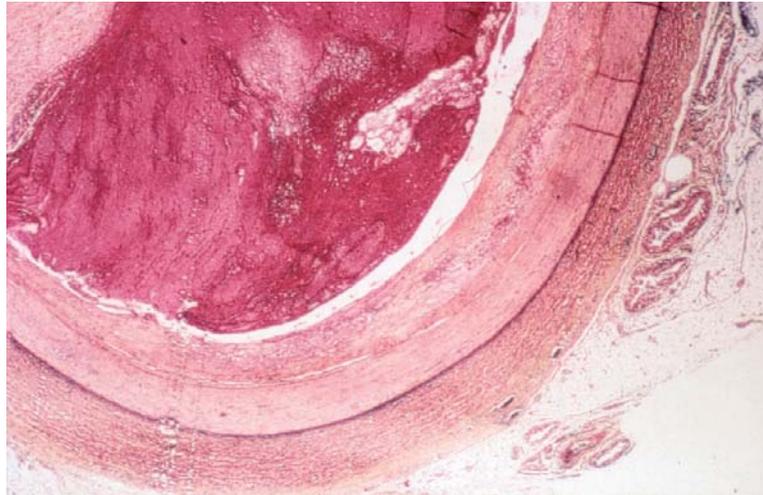
- La formación de los productos finales de la glicación no enzimática (aging glycated end-products, AGE), que pueden lesionar el riñón de diferentes formas (engrosamiento de la membrana basal, alteraciones de la permeabilidad).
- El sorbitol acumulado en la diabetes mal controlada puede contribuir al daño renal por alteración de la osmolaridad.

- Anormalidades bioquímicas de la matriz extracelular, con disminución de la síntesis de heparán-sulfato y de la carga negativa de la pared del capilar glomerular, que dan lugar a alteraciones de la filtración.
- La glucotoxicidad directa sobre las células endoteliales.
- Factores hemodinámicos, fundamentalmente el aumento del flujo y de la presión glomerular, que podrían contribuir al desarrollo de la glomerulosclerosis.
- La alteración en el contratransporte de Na-Li o en el intercambio Na-H, mecanismos con probable base genética, lo que ayudaría a explicar por qué no todos los diabéticos desarrollan la nefropatía.

### 1.7.3. | Macroangiopatía diabética (patología cardíaca y pie diabético)

Estas lesiones son secundarias a un proceso de ateromatosis y, aunque no son específicas, en los pacientes diabéticos se presentan con mayor frecuencia, evolucionan con más rapidez y tienen unas características particulares. La lesión fundamental es la placa de ateroma (**Figura 12**) que, si bien puede afectar a todo el organismo, tiene una especial predilección por las extremidades inferiores, donde se manifiesta como claudicación intermitente, atrofia muscular y cutánea, úlceras y gangrena. La gangrena de los pies es 70 veces más frecuente en los pacientes diabéticos que en la población general.

Cuando las lesiones ocurren en las arterias coronarias pueden dar lugar a angina de pecho o a un infarto de miocardio; si afectan la circulación cerebral pueden producir episodios de trombosis.



**FIGURA 12.** Corte histológico de una arteria coronaria con aterosclerosis en un paciente diabético (Hematoxilina eosina x 125)

Las lesiones más frecuentes se producen en los miembros inferiores y son, en muchos casos, consecuencia del mal cuidado de los pies. Los pies de los pacientes diabéticos son especialmente vulnerables, no sólo por la dificultad circulatoria sino también por la afectación neurológica. Las úlceras de los pies pueden ser neuropáticas o isquémicas, aunque a menudo la etiología es mixta. Las diferencias etiológicas implican también diferencias en el abordaje.

La forma habitual de comienzo de la úlcera neuropática es una placa hiperqueratósica, que se desarrolla debajo de la cabeza de los metatarsianos en respuesta al aumento de la presión mecánica que soportan al caminar. La inflamación y la infección de esta zona pueden conducir a la aparición de una úlcera.

Por el contrario, las úlceras isquémicas se originan por lesión epitelial y suelen ocurrir en el primer dedo, en la superficie medial o lateral. El pie isquémico es particularmente sensible a los traumatismos, tiene un aporte sanguíneo reducido como consecuencia de la arteriosclerosis de las piernas y a menudo se acompaña de neuropatía **(Figuras 13 y 14)**.



**FIGURA 13 y 14. Gangrena secundaria a arteriopatía diabética**

En relación al compromiso coronario, se ha podido demostrar en grandes series de autopsias que en los diabéticos las posibilidades de fallecer por infarto de miocardio son el doble en los varones y el triple en las mujeres, en comparación con el resto de la población. Estas cifras pueden ser debidas a un incremento en la prevalencia de ateromas coronarios o en el número de casos fatales.

El incremento en la prevalencia se debe en parte al aumento de los factores de riesgo, ya que los pacientes diabéticos presentan tendencia a cifras tensionales más elevadas y frecuente elevación de triglicéridos y de colesterol. En realidad, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y el tabaco pueden explicar alrededor de la mitad de los casos de exceso de mortalidad entre los diabéticos, pero el resto debe explicarse por un factor específico de la diabetes. El aumento del número de casos fatales postinfarto, que se observa en los diabéticos, ha sido discutido ampliamente. Las causas implicadas son: en primer lugar, una ateromatosis más extensa con compromiso de vasos pequeños y capilares, lo que genera necrosis miocárdicas más extensas y, en segundo lugar, las alteraciones metabólicas, frecuentemente importantes, que sufren los pacientes diabéticos en situaciones de estrés.

El infarto agudo de miocardio constituye el 2,5 % de las causas de muerte en los pacientes menores de 24 años, el 15 % entre los 25 y los 34 años, y el 39 % entre los 35 y 44 años de edad.

### 1.7.5. | Neuropatía diabética

La afectación de los filetes nerviosos es un hecho frecuente en la diabetes y, a diferencia de otras complicaciones, no guarda relación estricta con la antigüedad, de modo que en ocasiones puede aparecer poco después del diagnóstico de la enfermedad. Las lesiones no son siempre irreversibles y los síntomas pueden desaparecer.

La neuropatía puede diferenciarse en dos formas principales: la neuropatía periférica y la neuropatía vegetativa.

#### 1.7.5.1. | Neuropatía periférica

Se ha sugerido que la neuropatía periférica puede ser debida a causas metabólicas o vasculares. El mecanismo bioquímico estricto mediante el cual la hiperglucemia induce las lesiones no está claro y se han postulado diversas posibilidades: glicación no enzimática, aumento del sorbitol, disminución del mioinositol, alteración en el metabolismo de la carnitina, del ácido linoleico y de las prostaglandinas. Las causas vasculares hipóxicas también son claramente responsable, por lo que unas y otras pueden predominar en diferentes tipos de fibras y causar diversos tipos de compromisos.

Existen diferentes formas clínicas y varias maneras de clasificarlas. Básicamente hay cinco formas de neuropatía diabética: radiculopatía, mononeuropatía, neuropatía craneal, polineuropatía y amiotrofia diabética.

- La *radiculopatía* es poco frecuente y se caracteriza por un dolor lancinante o continuo en una o varias dermatómeras. Cuando afecta el tórax suele plantear difíciles diagnósticos diferenciales. Aunque es muy molesta, el pronóstico es bueno y suele producirse la recuperación espontánea.
- La *mononeuropatía* es más frecuente y puede afectar a uno o varios nervios (mononeuropatía múltiple); los nervios más comprometidos suelen ser: mediano, peroneo, cubital, ciático, intercostales y frénico.
- La *neuropatía craneal* afecta los pares III y VI y más rara vez IV y VII; los otros nervios craneales se afectan con poca frecuencia.
- La *polineuropatía* es la forma más frecuente y se caracteriza por un compromiso distal, bilateral y simétrico. Aunque es predominantemente sensitiva, la afectación motora no es rara. La pérdida de sensibilidad y la debilidad motora predominan en la porción distal de los nervios largos, de modo que los pies se afectan antes que las manos. En casos graves y excepcionales pueden estar comprometidos también los nervios intercostales.

En muchos pacientes los síntomas son mínimos y las parestesias, hiperestésias y disestésias suelen ser episódicas; también puede afectarse la sensibilidad vibratoria, táctil y propioceptiva.

Las alteraciones motoras son menos frecuentes y comprometen a los músculos extensores y flexores de los pies. Tardíamente causan atrofia muscular.

La amiotrofia se caracteriza por dolor intenso y de comienzo subagudo, con debilidad muscular y atrofia de la cintura pélvica y su musculatura; los síntomas sensitivos son parestesias y disestesias. Es de predominio unilateral y típicamente afecta a pacientes con diabetes no insulino dependiente de corta evolución. Su etiología es discutida, aunque estudios recientes parecen demostrar un origen vascular (*vasa nervorum*) en los casos agudos.

#### 1.7.5.1. | Neuropatía vegetativa

Se trata de una alteración frecuente que se diagnostica cada vez más en la medida en que se investigan intencionadamente sus manifestaciones. Al igual que ocurre con la afectación sensitiva, las anomalías objetivas preceden largo tiempo a las manifestaciones clínicas.

En seguimientos a largo plazo se ha podido demostrar que la afectación de las fibras parasimpáticas es más precoz y, además, que los pacientes que padecen neuropatía vegetativa presentan una mayor mortalidad que los que no presentan esta complicación.

Los signos más habituales incluyen hipotensión ortostática, enteropatía, gastroparesia, vejiga neurogénica, eyaculación retrógrada, impotencia y alteraciones de la sudoración, que analizaremos a continuación:

- **Anomalías cardiovasculares**

Su frecuencia varía entre el 7 % en los pacientes sin neuropatía periférica hasta el 80 % en los que padecen serias alteraciones electrofisiológicas a este nivel. Sus efectos

pueden traducirse en menor percepción del dolor cardíaco isquémico, alteración de la respuesta ante situaciones de exigencia circulatoria, como el ejercicio, o hipotensión ortostática.

La hipotensión ortostática se produce como consecuencia del fallo en los mecanismos neurovegetativos de adaptación cuando se pasa de la posición de costado a la de pie. Estos mecanismos son la estimulación de los barorreceptores aórticos y del seno carotídeo y el aumento de las catecolaminas y renina plasmática. Al fallar estos mecanismos, la tensión arterial desciende, no se produce taquicardia compensadora, disminuye el flujo sanguíneo cerebral y el paciente sufre mareos y vértigos, pudiendo producirse cuadros sincopales.

La menor percepción del dolor cardíaco isquémico se interpreta como debida a lesiones en las fibras nerviosas aferentes. Estas lesiones pueden también ser responsables de la menor respuesta de la frecuencia cardíaca al ejercicio físico y de la taquicardia de reposo.

- **Alteraciones gastrointestinales**

Afecta aproximadamente al 20-30 % de los pacientes diabéticos en series no seleccionadas. Se observan alteraciones de la motilidad, como disminución del peristaltismo esofágico y gastroparesia con trastornos del vaciado gástrico, hipotonicidad gástrica, aclorhidria, disfunción vesicular y diarrea.

La gastroparesia diabética es una dilatación átona del estómago, que puede ser responsable de náuseas y vómitos inesperados, aunque muy a menudo es asintomática.

La enteropatía diabética se produce por afectación predominante del plexo de Auerbach y consiste en diarreas líquidas, habitualmente posprandiales y de predominio nocturno, que pueden acompañarse de incontinencia fecal.

La colelitiasis es más frecuente en los pacientes diabéticos que en el resto de la población. Esta mayor incidencia puede depender de la asociación con obesidad (en la diabetes mellitus tipo 2) y también de la atonía vesicular que se ha comprobado en estos pacientes.

- **Anomalías genitourinarias**

Las manifestaciones más frecuentes son la vejiga neurógena y la impotencia.

La vejiga neurógena es bastante frecuente y aparece insidiosamente, en forma de aumento de los intervalos entre las micciones y mayor residuo postmiccional, lo que incrementa la posibilidad de infecciones. Se debe a las anomalías de la inervación intrínseca y a la neuropatía pudenda, que ocasionan una pérdida de la capacidad de la vejiga para emitir estímulos sensoriales al córtex cuando está distendida. Como consecuencia se producen grandes dilataciones vesicales, en ocasiones con emisión de más de un litro de orina en una sola micción. Es muy importante conseguir que estos pacientes orinen a menudo, antes de percibir el deseo de miccionar. Estos enfermos presentan con cierta frecuencia eyaculación retrógrada como consecuencia de una disfunción vegetativa del esfínter vesical interno.

La mal denominada impotencia sexual, ya que en realidad se trata de una disfunción eréctil, es un problema frecuente en la población diabética masculina de cierta edad y larga evolución. En los primeros años de la enfermedad, la diabetes no ejerce

ninguna influencia física sobre el comportamiento sexual, de modo que las alteraciones que pueden presentarse muy probablemente obedecen a razones psicológicas. No obstante, a partir de los 40 años de edad y cuando el paciente lleva más de 15 o 20 años de evolución, la neuropatía vegetativa puede dar lugar a una afectación de los nervios pudendos y, en consecuencia, a dificultades en la erección, aunque el orgasmo y la libido habitualmente no se alteran.

Dado que la impotencia coeundi obedece a muchas causas (déficit hormonales, alcohol, tabaquismo grave, preocupaciones, conflictos emocionales), su presentación en un diabético obliga al terapeuta a valorar hasta qué punto estos otros factores desempeñan algún papel. El interrogatorio clínico (la impotencia psicógena suele ser de inicio brusco y la neuropática de comienzo progresivo, las erecciones nocturnas persisten en la psicógena, pero no en las orgánicas), el reconocimiento del paciente y algunas pruebas complementarias (determinación de testosterona y prolactina en plasma, evaluación de la neuropatía vegetativa y de los flujos arteriales peneanos con Doppler) pueden ayudar en este sentido.

- **Otras alteraciones debidas a neuropatía vegetativa**

La afectación del sistema nervioso autónomo es multisistémica, de modo que pueden encontrarse alteraciones a cualquier nivel. Así, no son infrecuentes anomalías en la sudación, en forma de crisis de diaforesis profusa, especialmente postprandiales, exclusivamente en la cara y zona supraumbilical del tronco. Otra alteración que puede ser grave es la que se produce a nivel de los centros que controlan la respiración automática durante el sueño, de modo que los pacientes sufren períodos de apnea prolongados, de hasta 90 segundos de duración. Se ha sugerido que esta anomalía puede ser responsable de algunas muertes súbitas nocturnas registradas en estos pacientes.

### 1.7.6. | Complicaciones cutáneas

No existen, en sentido estricto, complicaciones cutáneas de la diabetes, si bien esta enfermedad afecta a la piel facilitando las infecciones, originando lesiones vasculares microangiopáticas y permitiendo la expresión cutánea de otras metabopatías asociadas a la diabetes. La fragilidad capilar es muy frecuente y está asociada casi siempre a microangiopatía. Las úlceras isquémicas predominan en las extremidades inferiores y se producen como consecuencia de la afección arterial. Son úlceras de bordes bien delimitados, superficiales y dolorosas que deben diferenciarse de las neuropáticas, situadas en los puntos de apoyo del pie, típicamente profundas e indoloras.

- **Dermopatía diabética**

Consiste en la presencia de manchas pigmentadas y retraídas, de pequeño tamaño (alrededor de 1 cm), que se sitúan en la cara anterior de las piernas. Carecen de valor pronóstico, pero, en ocasiones, pueden servir al clínico para diagnosticar una diabetes del adulto, ya que pueden preceder a otras manifestaciones clínicas.

- **Necrobiosis lipoidea**

La necrobiosis lipoidea se localiza con mayor preferencia en la región pretibial y consiste en placas escleróticas amarillentas, con un borde eritematoso. En general, son de pequeño diámetro, pero pueden confluir formando grandes placas y, en ocasiones, se ulceran. La incidencia es baja (0,4 %) y su principal problema es estético, ya que pueden afectar a mujeres jóvenes (**Figura 15**).



**FIGURA 15.** Necrobiosis lipoidea en extremidades inferiores en una paciente diabética tipo 1 de 19 años de edad.

- **Bullosis diabeticorum**

Es aún menos frecuente y consiste en la aparición de flictenas serohemorrágicas semejantes a la de una quemadura de segundo grado. Suelen aparecer en la cara anterior del pie, en las piernas o en los muslos, aunque también se presentan en el dorso de las manos. Las lesiones curan sin dejar secuelas mediante el simple procedimiento de drenaje y aplicación local de antisépticos (**Fig. 16**).



**FIGURA 16.** Bullosis diabeticorum en una paciente diabética de 58 años de edad.

- **Xantomatosis eruptiva**

Puede observarse en diabéticos descompensados que presentan una hipertrigliceremia asociada. Las lesiones son de color anaranjado, muy pequeñas y pruriginosas, y se localizan sobretodo en las zonas de extensión y en las nalgas. Este tipo de lesiones sólo aparecen cuando los niveles de triglicéridos son muy altos, habitualmente superiores a 1.000 mg/dl, y desaparecen de forma progresiva tras la corrección del trastorno lipídico.

- **Escleroderma diabetorum**

Afección rara que ocurre en pacientes de mediana edad con DMID o DMNID de larga evolución, mal control y obesidad. Existe engrosamiento de la piel con predilección por la región posterolateral del cuello y parte alta de la espalda. La induración puede extenderse a la cara, al tronco y, potencialmente, a todo el cuerpo.

- **Enfermedad de Dupuytren**

Es una fibrosis subcutánea del espacio aponeurótico palmar. Predomina en varones en proporción de 6:1 y sólo en personas de origen europeo. Su prevalencia es mayor en personas con diabetes, aunque puede preceder al diagnóstico de ésta.



# **RETINOPATÍA DIABÉTICA: ASPECTOS FISIOPATOGÉNICOS Y CLASIFICACIÓN**

## 2. 1. | Anatomía y fisiología básica de la retina

Antes de revisar y desarrollar con detalle los mecanismos implicados en la fisiopatología de la retinopatía diabética, conviene recordar algunos aspectos de la anatomía y fisiología de la retina.

La estructura básica de la retina neurosensorial consta de tres elementos celulares fundamentales: las neuronas, las células gliales y los vasos sanguíneos.

Las células gliales y las neuronas comprenden más del 95 % del total del tejido retiniano, sin embargo, dado que son transparentes a la luz visible, su estructura y función no son valorables en el examen clínico. La retina es fundamentalmente un tejido neural. Este tejido incluye fotorreceptores, células amacrinas, bipolares, horizontales y células ganglionares. El estímulo procedente de los primeros cuatro tipos celulares converge en las células ganglionares y desde aquí, el estímulo eléctrico es conducido a través de los axones de la capa de fibras nerviosas hacia el fascículo óptico. La interrupción de las células neuronales interfiere con la visión, sin embargo la arquitectura y disposición de estas células permite que muchas de ellas puedan estar alteradas antes de que se detecte clínicamente una pérdida de visión: en un área determinada, al menos un 50 % de las células ganglionares deben estar alteradas antes de que clínicamente se pueda detectar un déficit visual.

Las células gliales de la retina -células de Müller y astrocitos- sirven de soporte para las neuronas y los vasos sanguíneos<sup>91</sup> y regulan la concentración extracelular de iones, metabolizan los neurotransmisores y proporcionan el equilibrio de nutrientes adecuado par las neuronas. Por ejemplo, los niveles bajos del neurotransmisor glutamato, podría interferir en la transmisión de impulsos eléctricos a nivel de las sinapsis. El exceso de glutamato, acumulado como consecuencia de una situación de isquemia retiniana, es tóxico para las neuronas, y puede inducir la muerte de las mismas.

Además de los efectos sobre las células nerviosas, los astrocitos también juegan un papel destacable en la función de los vasos sanguíneos y en guiar su desarrollo. Los astrocitos juegan un papel fundamental en el desarrollo de la vascularización fetal y pueden influir en el crecimiento de neovasos<sup>92</sup>. El factor de crecimiento del endotelio vascular (vascular endothelial growth factor: VEGF), parece ser la citoquina mayoritariamente implicada en este proceso, y está producida por los astrocitos. Los astrocitos también colaboran a formar la barrera hemato-retiniana e influyen en el desarrollo de los complejos de unión de las células endoteliales de la retina<sup>93,94</sup>.

Un fenómeno característico de la retinopatía diabética progresiva es la alteración en los mecanismos de autorregulación vascular. La circulación retiniana consiste en un circuito de vasos interconectados que incluye microvasos y conductos que transitan por dentro y por fuera de la retina. La microcirculación retiniana incluye arteriolas precapilares, capilares y vénulas postcapilares. El componente de músculo liso que se localiza en la pared de las arteriolas permite a las células endoteliales variar su diámetro y regular dinámicamente el aporte de sangre a la retina. Las arteriolas precapilares constituyen el primer tramo vascular con resistencia al flujo hemático, mientras que las vénulas poseen una alta densidad de receptores para agentes vasoactivos, como la histamina. Las vénulas son fundamentalmente conductos de drenaje pasivos.

La autorregulación del flujo sanguíneo es un fenómeno propio de los vasos sanguíneos del sistema nervioso central gracias al cual es posible mantener el aporte de sangre apropiado y necesario a pesar de ciertas variaciones en la presión arterial. Los vasos arteriales retinianos tienen músculo liso, mientras que los capilares, las arteriolas y las vénulas están rodeadas de pericitos, que funcionan como células de músculo liso modificadas. Estas estructuras permiten la autorregulación de la circulación retiniana en respuesta a la demanda local y sistémica. Los vasos sanguíneos normalmente se autorregulan

en función de la presión parcial de dióxido de carbono ( $P_{CO_2}$ ) y de oxígeno ( $P_{O_2}$ ). El estrechamiento arteriolar en pacientes con hipertensión arterial es un reflejo del fenómeno de autorregulación para mantener la presión intravascular (oncótica) normal. Los mecanismos de autorregulación y la barrera hemato-retiniana se descompensan en las fases avanzadas de la retinopatía esclerohipertensiva (grado IV), y por ello aparecen hemorragias, fluido seroso y trasudados de lípidos que pueden acumularse en el área macular.

En condiciones normales, el flujo retiniano establece un equilibrio entre el aporte de nutrientes y desechos en función de las necesidades metabólicas de la retina. En la diabetes, en la que aparece una disfunción del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas con compromiso sistémico, se produce un daño vascular con isquemia secundaria en tejidos como la retina. Por lo tanto, la retinopatía diabética es, fundamentalmente, el resultado del desequilibrio entre el metabolismo retiniano y el aporte vascular.

## 2. 2. | Bases fisiopatogénicas de la retinopatía diabética

Gran parte de la información que disponemos en la actualidad sobre los complejos fenómenos bioquímicos y celulares que inducen el inicio de las anomalías vasculares que aparecen en la retinopatía diabética, procede de estudios de experimentación en animales con diabetes inducida mediante estreptozotocina o aloxano, o de experimentos realizados con cultivos de células vasculares. Mientras parece claro que el tratamiento intensivo de la diabetes en humanos y en animales retrasa considerablemente el inicio y la progresión de la retinopatía, desconocemos si el desarrollo de la retinopatía representa un efecto directo de la insulina, la consecuencia directa de la hiperglucemia o bien otras anomalías metabólicas relacionadas con la diabetes mellitus.

El papel de la hiperglucemia en el desarrollo de la retinopatía diabética fue durante muchos años motivo de importantes controversias. Los estudios realizados en la última década han demostrado el destacado papel de la hiperglucemia en el desarrollo y progreso de la enfermedad. La retinopatía diabética se relaciona estrechamente con la hiperglucemia en los estudios epidemiológicos, se asocia de forma importante con la duración de la diabetes y con cifras elevadas de hemoglobina glicosilada y su incidencia y severidad se reducen con un buen control metabólico de la glucemia. Además, la retinopatía diabética se desarrolla en diabetes secundarias a pancreatitis, acromegalia y hemocromatosis<sup>95</sup> y se produce en animales de experimentación con un mal control metabólico de la glucemia<sup>96</sup>.

Las conclusiones del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), que constituye el estudio más completo y definitivo para examinar los efectos del control estricto de la glucemia, parecen haber aclarado de forma definitiva el papel fundamental de la hiperglucemia crónica en el desarrollo y progreso de la retinopatía diabética<sup>97,98</sup>. La hiperglucemia crónica es la base de la retinopatía diabética, cuyas manifestaciones no ocurrirían sin una hiperglucemia de varios años de duración. Las complicaciones retinianas

de la diabetes son consecuencia de una hiperglucemia mantenida durante años con variaciones según factores genéticos y adquiridos.

No obstante, dada la gran variabilidad de evolución de la retinopatía en distintos individuos, incluso controlados de forma similar, es difícil precisar la patogénesis exacta de la retinopatía diabética en humanos.

A grandes rasgos, desde el punto de vista fisiopatogénico la retinopatía diabética es una entidad que, cronológicamente, evoluciona en dos fases diferenciadas. La primera de ellas representa el sufrimiento pasivo de las estructuras afectadas, mientras que la segunda es una respuesta que, pretendiendo ser compensadora, resulta aberrante.

En la primera fase las alteraciones bioquímicas, especialmente la hiperglucemia, van a deteriorar progresivamente el sistema microvascular de la retina (tanto al contenido -componentes plasmáticos- como al continente -paredes vasculares-), conduciendo a una situación hipoxia. El tejido retiniano, frente a esta situación de hipoperfusión, pone en marcha unos mecanismos compensadores (vasodilatación y vasoproliferación), con la finalidad de aumentar el flujo y la oxigenación. El aumento del flujo y de presión en un árbol vascular mermado estructural y funcionalmente, y sin capacidad de respuesta, origina alteraciones hemorreológicas y parietales que agravan todavía más el estado de los vasos. El sistema de autorregulación acaba por claudicar a todos los niveles. Ante la incapacidad de respuesta se pone en marcha el segundo mecanismo de compensación, más inútil y aberrante y, a la par, más peligroso: la vasoproliferación, con la formación de neovasos y la proliferación de fibroblastos, iniciándose así un proceso de deterioro desbocado e irreversible y que muchas veces conduce indefectiblemente al desastre.

Así, los mecanismos patogénicos implicados en la evolución de la retinopatía diabética podemos agruparlos en cambios bioquímicos, fisiológicos, hematológicos, endocrinológicos

(factores capaces de inducir neovascularización) y anatómicos<sup>99</sup>. El desarrollo y el progreso de la retinopatía diabética probablemente sea secundario a complejas interacciones entre los diferentes factores mencionados. De entre todos los mecanismos supuestamente implicados, parece que las alteraciones bioquímicas y fisiológicas son las más relevantes en las fases precoces de la enfermedad, mientras que las anomalías endocrinológicas, con la aparición de los factores inductores de neovascularización, son especialmente protagonistas en fases más tardías, antes del desarrollo de la fase proliferativa.

### 2.2.1. | Anomalías bioquímicas

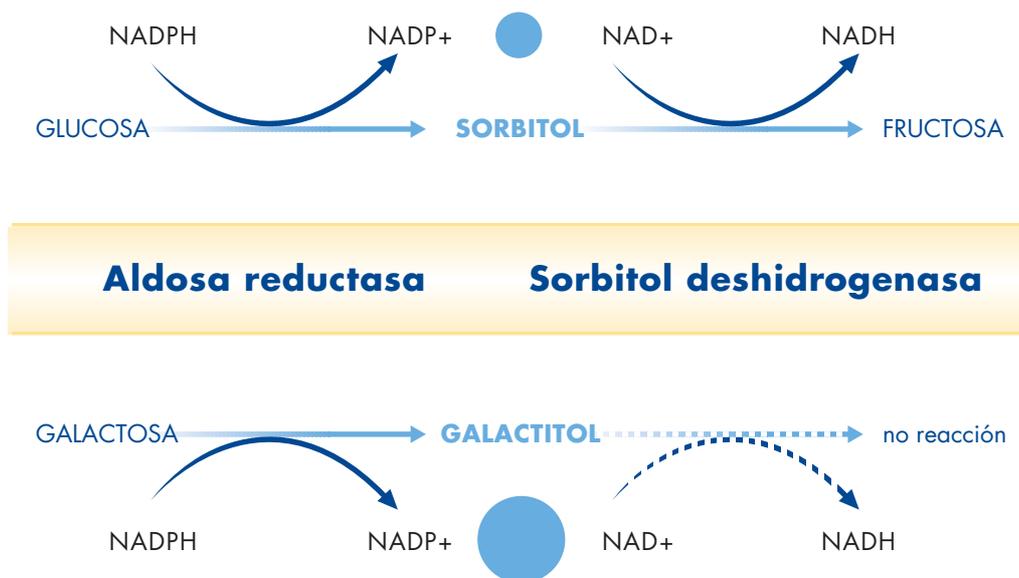
A pesar de que posiblemente las alteraciones bioquímicas que están implicadas en la fisiopatogenia de la retinopatía diabética son múltiples y variadas (fenómenos de estrés oxidativo, anomalías de la proteína quinasa C, etc.) los primeros cambios en el desarrollo de la retinopatía diabética se han relacionado con la formación de polioles (sorbitol y galactitol) en la vía del sorbitol y con la glicación no enzimática de las proteínas.

#### 2.2.1.1. | Vía del sorbitol

Entre los mecanismos bioquímicos para el desarrollo de las complicaciones microvasculares de la diabetes, incluida la retinopatía diabética, la vía del sorbitol constituye la vía mejor documentada, aunque su papel no se ha demostrado de forma concluyente.

En individuos no diabéticos, con un estado metabólico normal, la glucosa se metaboliza enzimáticamente por la vía glicolítica y por la vía de las pentosas. Las reacciones se producen en el citoplasma celular. En las personas diabéticas con hiperglucemia la glucosa

se acumula en las células que no requieren insulina para captarla. Cuando se sobrepasa la capacidad metabólica de la vía glucolítica y de las pentosas, el exceso de glucosa se metaboliza en la vía de los polioles (vía del sorbitol), donde actúan dos enzimas: la aldosa reductasa y la sorbitol deshidrogenasa (**Figura 17**).



**FIGURA 17.** Vía de los polioles. La aldosa reductasa cataliza la reducción de glucosa a sorbitol y de galactosa a galactitol. La sorbitol deshidrogenasa transforma lentamente el sorbitol a fructosa, pero no metaboliza el galactitol. El acúmulo es mayor en la galactosemia que en la diabetes.

El sorbitol se produce por reducción de la glucosa. La reacción es intracelular, está catalizada por la aldosa reductasa y requiere NADPH como cofactor. El sorbitol se transforma muy lentamente en fructosa por medio de la sorbitol deshidrogenasa. Tanto el sorbitol como la fructosa atraviesan con gran dificultad las membranas celulares, por ello la concentración intracelular de sorbitol llega a ser muy elevada en algunos diabéticos, mientras que la fructosa sólo se eleva ligeramente, pues su producción es lenta y además puede ser metabolizada por la vía glicolítica<sup>100</sup>. El aumento del sorbitol intracelular produce un aumento de la presión osmótica y favorece la difusión de agua al interior de la célula (edema intracelular). El aumento del sorbitol hace disminuir la concentración intracelular de mioinositol (un azúcar importante en la biosíntesis de membranas celulares) y la actividad de la proteína quinasa C y de la ATP-asa sodio potasio de la membrana plasmática. En las células lesionadas se altera la permeabilidad y el balance electrolítico (salida de potasio y entrada de sodio) con aumento de la hipoxia tisular.

La aldosa reductasa cataliza la reducción de glucosa a sorbitol. En estado normoglucémico la glucosa es poco reducida por la aldosa reductasa. En estados de hiperglucemia, cuando se satura la vía glicolítica y la derivación de las pentosas, aumenta la actividad de esta enzima. La aldosa reductasa se encuentra, entre otras, en las células del cristalino, en los pericitos, en las células endoteliales retinianas y en las células de Schwann. Se le atribuye un papel importante en la génesis de la catarata, la retinopatía y la neuropatía del diabético<sup>101</sup>. En experimentación animal, casi todas estas complicaciones pueden ser prevenidas o retardadas con el empleo de inhibidores potentes de la aldosa reductasa, pero no se han documentado de forma definitiva en humanos<sup>102</sup>. La única complicación de la diabetes cuyo mecanismo parece completamente documentado es el desarrollo de cataratas en ratas diabéticas por acúmulo de sorbitol en las células del cristalino<sup>103</sup>. Cuando la concentración de glucosa en el cristalino sobrepasa la capacidad metabólica

de la vía glicolítica y de la derivación de las pentosas, se activa la aldosa reductasa y se produce un aumento excesivo de sorbitol intracelular que ocasiona daño osmótico en dichas células y eventualmente la formación de cataratas. En otros tejidos, incluidos los pericitos, los efectos nocivos de los polioles (sorbitol y galactitol) probablemente se deban a otros mecanismos, pues los niveles intracelulares de los mismos no son tan altos.

La aldosa reductasa cataliza también la reducción de galactosa a galactitol (dulcitol). Dicha enzima tiene también mayor afinidad por la galactosa que por la glucosa. Además, la galactosa no se metaboliza por la sorbitol deshidrogenasa, con lo cual los animales galactosémicos acumulan mayores cantidades de polioles que los diabéticos y tienen muy aumentada la producción del galactitol, que también difunde muy lentamente por la membrana celular. Por ello las complicaciones galactosémicas son de aparición más precoz y/o más severas que las diabéticas. Este hecho es de gran importancia en los estudios experimentales. Así pues, es preciso dos o tres meses para inducir cataratas en ratas diabéticas, mientras se requieren solamente dos semanas para inducir cataratas idénticas en ratas alimentadas con galactosa<sup>100</sup>. De la misma manera es posible inducir la retinopatía galactosémica (similar a la diabética) en perros y ratas alimentadas con galactosa. Las ratas tienen una vida corta (unos tres años) y es probable que este tiempo sea suficiente para desarrollar una retinopatía diabética, pero las ratas alimentadas con dietas ricas en galactosa acumulan mayores cantidades de polioles y por ello se acelera la aparición de lesiones retinianas<sup>102,103</sup>. El acúmulo de polioles (sorbitol y galactitol) parece producir lesiones retinianas idénticas.

### 2.2.1.2. | Vía de la glicosilación no enzimática de las proteínas

La glicosilación no enzimática de las proteínas es una reacción bioquímica irreversible por la cual la glucosa se une a los grupos épsilon amino de la lisina de una proteína ya formada. Una de las consecuencias de la glicación no enzimática es la desnaturalización de las proteínas, ocasionando cambios funcionales, inmunológicos y estructurales intra y extracelulares. El papel de la glicación no enzimática de las proteínas en la etiopatogenia de las complicaciones de la diabetes no ha sido bien documentada, pero probablemente acelera el curso de la retinopatía.

### 2.2.2. | Disfunciones fisiológicas

A pesar de que posiblemente las alteraciones bioquímicas que están implicadas en la fisiopatogenia de la retinopatía diabética son múltiples y variadas (fenómenos de estrés oxidativo, anomalías de la proteína quinasa C, etc.) los primeros cambios en el desarrollo de la retinopatía diabética se han relacionado con la formación de polioles (sorbitol y galactitol) en la vía del sorbitol y con la glicación no enzimática de las proteínas.

#### 2.2.2.1. | Deterioro de la autorregulación del flujo sanguíneo

La retina dispone de un importante mecanismo de autorregulación del flujo sanguíneo todavía no muy bien conocido. Este mecanismo condiciona un volumen de flujo igual en ambos hemisferios (superior e inferior), pero mayor en la retina temporal respecto a la del lado nasal. Igualmente, y a pesar de que existan cambios en la presión de perfusión, este mecanismo garantiza un flujo muy próximo al normal y hace que la velocidad sanguínea en los grandes vasos retinianos sea, en igualdad de condiciones, constante tanto a corto -horas- como a largo plazo -meses-<sup>104,105</sup>. Por su parte, el sistema nervioso

simpático produce una vasoconstricción uveal y parece proteger de una perfusión excesiva y de una rotura de las barreras oculares ante una elevación aguda de la presión arterial. En la diabetes se pueden deteriorar los mecanismos de autorregulación, tal vez por alteraciones en el sistema nervioso autónomo, pues se ha observado una relación entre neuropatía autonómica y fallos en la regulación del flujo retiniano<sup>106</sup>. En algunos estudios el mecanismo autorregulador no se mostró sensible a las alteraciones de la glucemia<sup>107</sup>, pero en otros se observó un aumento del 15 % en el flujo macular en situación de hiperglucemia<sup>108</sup>. En condiciones de hipoxia (e isocapnia) se incrementa el flujo sanguíneo macular (38 %) y los diámetros arteriales (8,2 %) y venosos (7,4 %). En condiciones de hiperoxia disminuyeron el flujo sanguíneo macular (36 %) y los diámetros arteriales (5,6 %) y venosos (10 %)<sup>56</sup>.

#### 2.2.2.2. | Disminución de la velocidad sanguínea

La velocidad del flujo retiniano parece ser que disminuye ostensiblemente antes de aparecer las primeras manifestaciones clínicas de la retinopatía diabética constatables oftalmoscópicamente<sup>110,111</sup>. En el desarrollo de este fenómeno influyen una serie de factores como la mayor viscosidad sanguínea, la degeneración de los pericitos, la constricción arteriolar y la dilatación de la trama vascular capilar y venular<sup>112</sup>.

#### 2.2.2.3. | Vasodilatación compensatoria

En general las arteriolas y vénulas tienen mayor calibre pero menor reflejo central en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. El calibre vascular disminuye de forma significativa después de la panretinofotocoagulación. La dilatación podría producirse por un mecanismo de autorregulación para compensar la hipoxia retiniana. Esto explicaría la disminución del calibre vascular después del tratamiento con láser. Para algunos autores dicha disminución sería un signo indicador de la mejoría en la oxigenación de las capas internas de la retina y, por tanto, de la eficacia del tratamiento con panfotocoagulación<sup>113,114</sup>.

#### 2.2.2.4. | Anomalías en la pared vascular

La pared vascular sufre los efectos de una circulación alterada. El coeficiente de rozamiento es superior al normal lo cual repercute negativamente sobre la célula endotelial, que a su vez ya presenta alteraciones bioquímicas, de manera que el endotelio sufre progresivamente hasta desaparecer. Esta anomalía estructural aumenta la permeabilidad de los vasos con salida del plasma y proteínas, sobretodo a nivel capilar, ocasionando edema y exudados duros. En las arteriolas aumenta la permeabilidad y el rozamiento, ocasionando lesión endotelial y entrada de proteínas en la pared vascular. La pared arteriolar cargada de proteínas y otras sustancias plasmáticas aumenta su grosor, se endurece y pierde elasticidad. Este hecho, asociado a la pérdida de pericitos (células contráctiles), condiciona en la pared arteriolar la pérdida de la capacidad reguladora del flujo y de la presión intravascular en un proceso similar al de la arteriosclerosis e hipertensión. La retina es así incapaz de controlar de forma adecuada los aumentos de presión de perfusión<sup>99</sup>.

#### 2.2.3. | Disfunciones hematológicas

Las alteraciones hematológicas que aparecen en relación a la diabetes comprometen a los elementos formes de la sangre (sobretodo glóbulos rojos y plaquetas), y a la viscosidad del plasma y de la sangre total. Entre las alteraciones hematológicas cabe destacar sobretodo el incremento en la agregación eritrocitaria, el aumento de la viscosidad sanguínea y una disminución en la deformabilidad de los eritrocitos.

##### 2.2.3.1. | Alteraciones en los eritrocitos

Los glóbulos rojos juegan un importante papel en el desarrollo de las anomalías vasculares que aparecen en la retinopatía diabética, sobretodo por el aumento de la agregación

y por la disminución de la deformabilidad que presentan. El aumento de la agregabilidad parece condicionado por el nivel de control metabólico y por los elevados niveles de proteínas plasmáticas<sup>115,116</sup>.

En condiciones fisiológicas los hematíes tienen unas 8 micras de diámetro y deben elongarse y perder su forma globulosa al pasar a través del capilar retiniano, cuyo diámetro es de unas 5 micras. En la diabetes el glóbulo rojo pierde esta capacidad, pues su membrana se hace rígida por efecto de la glicación no enzimática y a la vez incrementa su viscosidad de membrana e intraeritrocitaria en relación con el aumento de la hemoglobina glicosilada. Los glóbulos rojos rígidos lesionan con su roce las células endoteliales, ya de por sí deterioradas, y dan lugar a una alteración y obstrucción del flujo sanguíneo. La deformabilidad de los glóbulos rojos disminuye en relación con el grado de retinopatía diabética y está muy disminuida en los pacientes con retinopatía diabética proliferativa<sup>117</sup>. En algunos estudios la aparición de retinopatía proliferativa se relaciona con el aumento de la viscosidad plasmática y con niveles de fibrinógeno elevados, pero no queda influida por otros factores como el hematocrito y la deformabilidad de los glóbulos rojos<sup>118</sup>.

La viscosidad sanguínea depende de la viscosidad plasmática (determinada por las proteínas del plasma), la deformabilidad y concentración de glóbulos rojos y la agregación plaquetaria. Todos estos factores se encuentran alterados en la diabetes. La síntesis de albúmina y globulinas está normalmente controlada por la insulina. En los diabéticos el fibrinógeno y las globulinas están elevados (aumentan la viscosidad) y la albúmina disminuida<sup>119</sup>. Los glóbulos rojos son menos deformables y se agregan con facilidad, contribuyendo al aumento de la viscosidad sanguínea y ocasionando alteraciones del flujo y obstrucciones<sup>120</sup>. En la diabetes existe además un estado de hipercoagulación con aumento de la actividad, adhesividad y agregación plaquetaria sin relación con la retinopatía, pero correlacionada con el fibrinopéptido A2<sup>121</sup>. Todas estas anomalías condicionan un aumento ostensible en la viscosidad sanguínea en los pacientes diabéticos.

### 2.2.3.2. | Anomalías en la coagulación

En el contexto de la diabetes mellitus existen una serie de factores que producen un estado de hipercoagulabilidad motivado en gran medida por un aumento del fibrinógeno y factor VIII, así como una actividad fibrinolítica disminuida<sup>122</sup>.

A nivel de las células endoteliales, en la diabetes se constata una disminución de la liberación del activador del plasminógeno tisular (componente fibrinolítico esencial) y un aumento de los niveles del factor VIII de von Willebrand (que favorece la adhesión y la agregación plaquetaria). La hormona del crecimiento estimula la secreción del factor VIII de la coagulación por el endotelio vascular. El incremento de los niveles plasmáticos del factor de von Willebrand puede también indicar lesión en las células endoteliales.

El tromboxano B<sub>2</sub>, un metabolito inactivo del tromboxano plaquetario A<sub>2</sub>, está también elevado en el plasma de algunos pacientes diabéticos. Cuando las plaquetas se adhieren al colágeno endotelial, a la trombina o a otros agentes agregantes plaquetarios se produce tromboxano A<sub>2</sub>. Un fosfolípido de la membrana de la propia plaqueta se transforma en ácido araquidónico, y tras una serie de reacciones enzimáticas se obtiene tromboxano A<sub>2</sub> y ADP. El tromboxano A<sub>2</sub> es el más potente vasoconstrictor y agregante plaquetario conocido. El ADP también es agregante. El tromboxano A<sub>2</sub> potencia la liberación de adenosín difosfato y otros contenidos plaquetarios y, por tanto, aumenta la agregación plaquetaria. Toda esta cadena va a causar oclusiones vasculares focales y áreas de isquemia responsables de las consecuencias de la retinopatía diabética<sup>123</sup>.

Los agregados de plaquetas y de glóbulos rojos que se forman en el paciente diabético pueden no ser capaces de pasar a través de las arteriolas o de los pequeños vasos capilares y ocluir parcial o completamente estos vasos. Estas oclusiones focales podrían justificar la aparición de áreas focales de isquemia de la capa de fibras nerviosas que se manifiestan oftalmoscópicamente con la presencia de exudados algodonosos. Las oclusiones de arterias de mayor calibre producen una situación de hipoxia más diseminada

en la retina. La existencia de microtrombosis desde estadios iniciales de la enfermedad ha sido confirmada de forma reiterada por angiografía fluoresceínica y por anatomía patológica. La oclusión capilar puede preceder a los signos oftalmoscópicos, evidenciándose en la angiografía como áreas de no perfusión (áreas hipofluorescentes con amputación de la trama capilar). Este fenómeno ensombrece considerablemente el pronóstico visual cuando se localiza en la mácula.

#### **2.2.4. | Factores inductores de neovascularización**

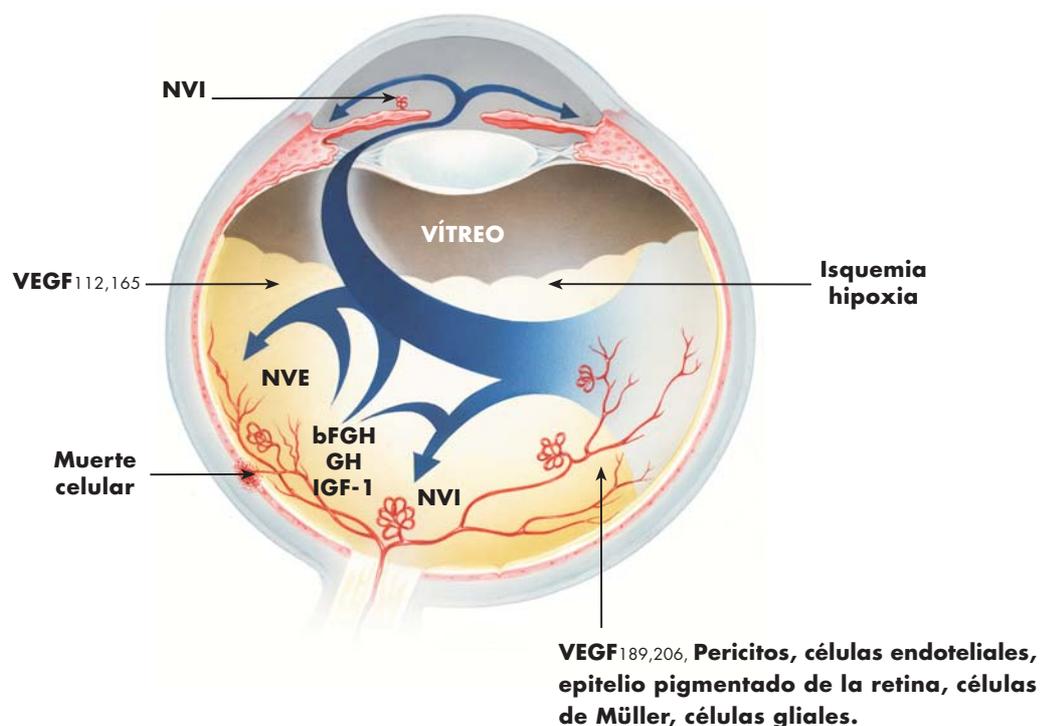
La retinopatía diabética constituye el ejemplo prototipo de un grupo de enfermedades englobadas en las denominadas retinopatías isquémicas, todas ellas caracterizadas por la presencia de extensas áreas de no perfusión capilar y por el desarrollo de neovasos (angiogénesis intraocular). Entre las enfermedades asociadas a neovascularización intraocular no sólo cabe destacar a las retinopatías isquémicas (retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, oclusión venosa retiniana, retinopatía de células falciformes, retinopatía por radiación, desprendimiento crónico de la retina, enfermedad de Eales), sino que también cabe considerar otros procesos frecuentes que cursan con el desarrollo de neovasos, como la degeneración macular asociada a la edad, el síndrome de histoplasmosis ocular y la miopía, entre otros. Desde hace muchos años, se considera que la isquemia retiniana precede a la instauración de neovasos en la retina constituyendo una fuente potencial de factores angiogénicos difusibles<sup>124-126</sup>.

Un gran número de descubrimientos científicos en los últimos años han permitido un mejor conocimiento de los factores supuestamente inductores de la angiogénesis (factores vasoproliferativos) y de los mecanismos moleculares que median el crecimiento y la excesiva hiperpermeabilidad de estos neovasos. Entre las sustancias implicadas en el fenómeno de la angiogénesis cabe destacar las hormonas (hormona del crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina, hormonas del embarazo y la angiotensina II),

los polipéptidos (factor de crecimiento de los fibroblastos, factor de crecimiento del endotelio vascular, factor transformador del crecimiento y otros) y los moduladores de la angiogénesis (heparina, heparán sulfato y cobre). El conocimiento de estas sustancias abre un camino de esperanza en el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas para inhibir el crecimiento de neovasos. En la actualidad numerosos grupos de investigación centran sus estudios en el desarrollo de inhibidores farmacológicos de la angiogénesis, y muchos de estos ensayos ya se encuentran en la fase preclínica de desarrollo.

#### 2.2.4.1. | Hipótesis de la neovascularización mediada por factores vasoproliferativos

En 1948 Michaelson propuso la hipótesis -posteriormente refinada por Ashton, uno de sus estudiantes- de que la neovascularización intraocular estaba mediada por uno o varios factores inductores de la angiogénesis, los cuales, en respuesta a una situación de isquemia, eran capaces de inducir el crecimiento de neovasos<sup>124,125</sup> (Figura 18).



**FIGURA 18.** Los factores de crecimiento (por ejemplo el factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGF), sintetizados por las células retinianas, pueden actuar localmente o bien difundir hacia el gel vítreo bajo un gradiente de concentraciones, representado en el esquema por una flecha de anchura variable. Las isoformas de VEGF de mayor peso molecular (VEGF<sub>189,206</sub>) no difunden y característicamente actúan de forma local, mientras que las isoformas de bajo peso molecular (VEGF<sub>121,165</sub>) difunden fácilmente. Por ello los factores de crecimiento pueden inducir la aparición de neovascularización a distancia (en la retina, en el iris y/o en el ángulo camerular). Otros factores de crecimiento, como la hormona de crecimiento (GH), el factor básico de crecimiento de los fibroblastos (bFGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF - 1), probablemente actúan de forma sinérgica o como factores mediadores. La liberación de bFGF, por su parte, aumenta en respuesta a la muerte celular.

(NVD: Neovasos en el disco óptico; NVE: Neovasos extrapapilares; NVI: Neovasos en el iris. Esquema original de J. Elizalde y J. Fors, modificado de Aiello LP, Northup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. Arch Ophthalmol 1995; 113: 1538-1544. Copyrighted 1995, American Medical Association).

Según los hallazgos clínicos observados en el curso de la retinopatía diabética proliferativa, el factor o factores responsables de la neovascularización intraocular lógicamente deberían reunir una serie de características o atributos comunes<sup>127</sup> (ver TABLA 19):

- Deben ser capaces de difundir libremente por el espacio intraocular, para inducir neovascularización en áreas de isquemia retiniana, en otros territorios retinianos indemnes, en el disco óptico y también en el iris y en el ángulo camerular.
- La molécula responsable debe ser un factor capaz de estimular la mitosis de las células endoteliales para inducir la proliferación de neovasos.

- La expresión de este factor debería estar en relación a la hipoxia retiniana.
- Para que las células endoteliales de los vasos de la retina puedan responder proliferando de forma anómala en respuesta a los factores estimuladores del crecimiento de neovasos, es imprescindible que en su estructura existan receptores específicos para estos factores.
- La concentración de los factores vasoproliferativos disminuye hacia la parte anterior del globo ocular, lo cual hace suponer que se producen en la retina y que, posteriormente, difunden hacia la cámara anterior para ser evacuados a través de la malla trabecular. Este hecho también explicaría la aparición de neovasos en el iris y en el ángulo camerular.
- Y, finalmente, resulta lógico pensar que el factor vasoproliferativo aumente durante los periodos de neovascularización intraocular activa y, a su vez, disminuya en las fases de inactividad o de regresión de la neovascularización, ya sea por la evolución natural de la enfermedad o bien por el resultado de una terapéutica exitosa (actualmente con fotocoagulación láser y/o crioterapia).

Simplificando el concepto, el proceso mediado por factores de estimulación que induce la neovascularización intraocular acontece en varias fases, tal y como mostramos en la **Figura 20**<sup>128</sup>. La diabetes mellitus provoca una serie de anomalías vasculares en la retina, a través de mecanismos multifactoriales, dando lugar a una situación de hipoperfusión e isquemia retiniana (**Figura 20a**). Estos cambios estimulan la expresión y la secreción de factores de crecimiento a partir de diversas células retinianas (**Figura 20b**). Los factores vasoproliferativos difunden en el tejido retiniano y a través del globo ocular, acoplándose eventualmente a receptores altamente específicos situados en las células endoteliales de los vasos (**Figura 20c**). Esta unión del factor con su receptor induce una serie de reacciones bioquímicas intracelulares que transmiten las señales para activar la replicación celular y aumentar la permeabilidad vascular (**Figura 20d**).

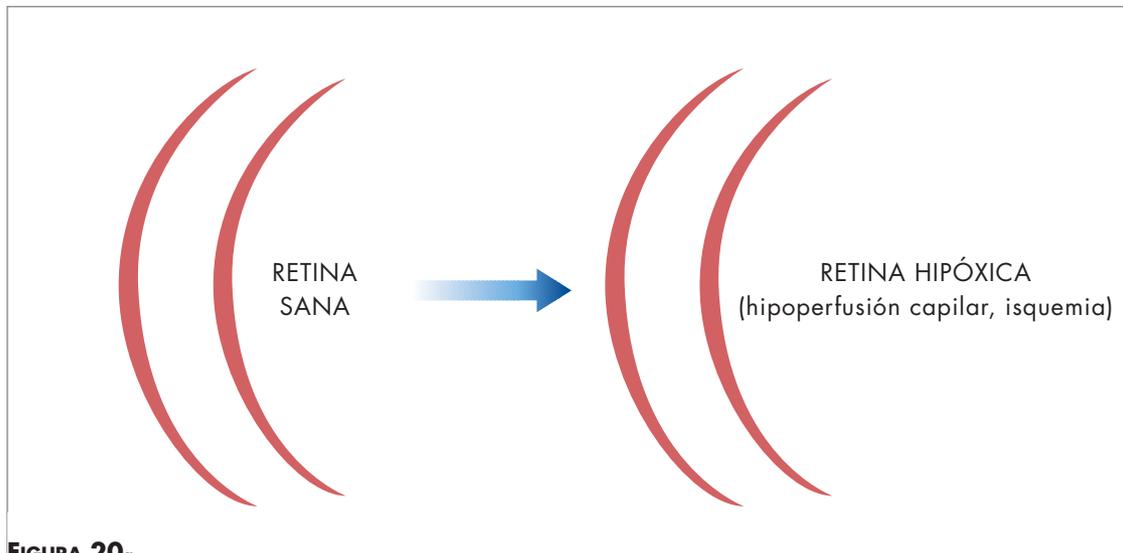


FIGURA 20a

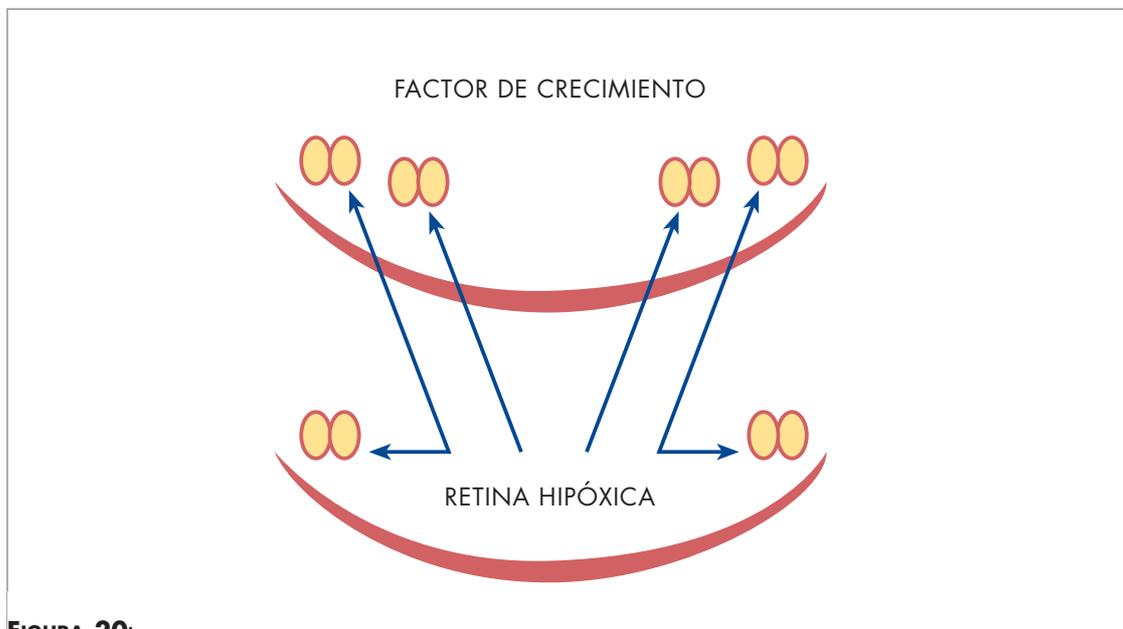


FIGURA 20b

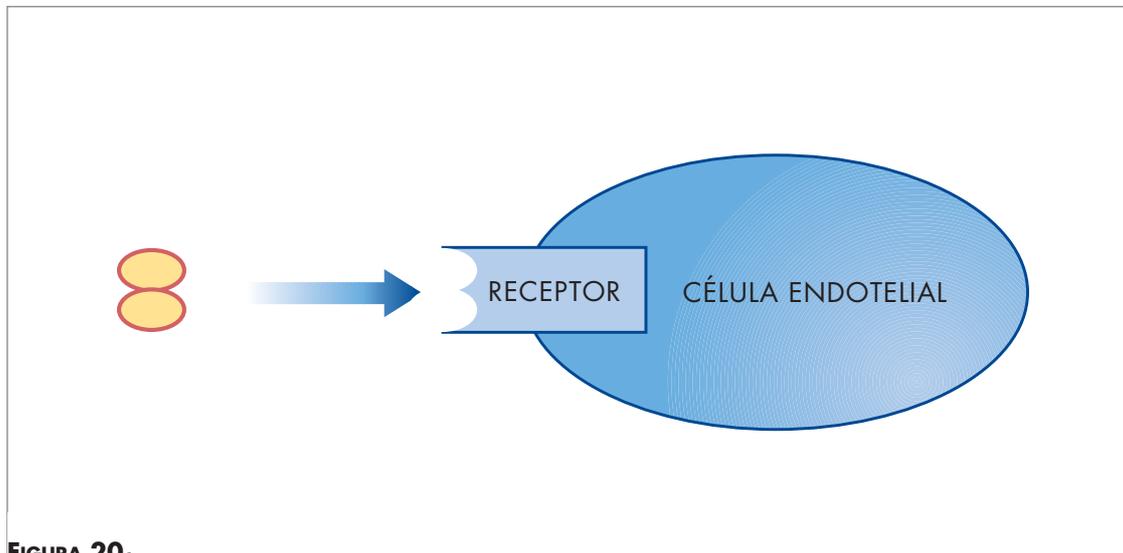


FIGURA 20:

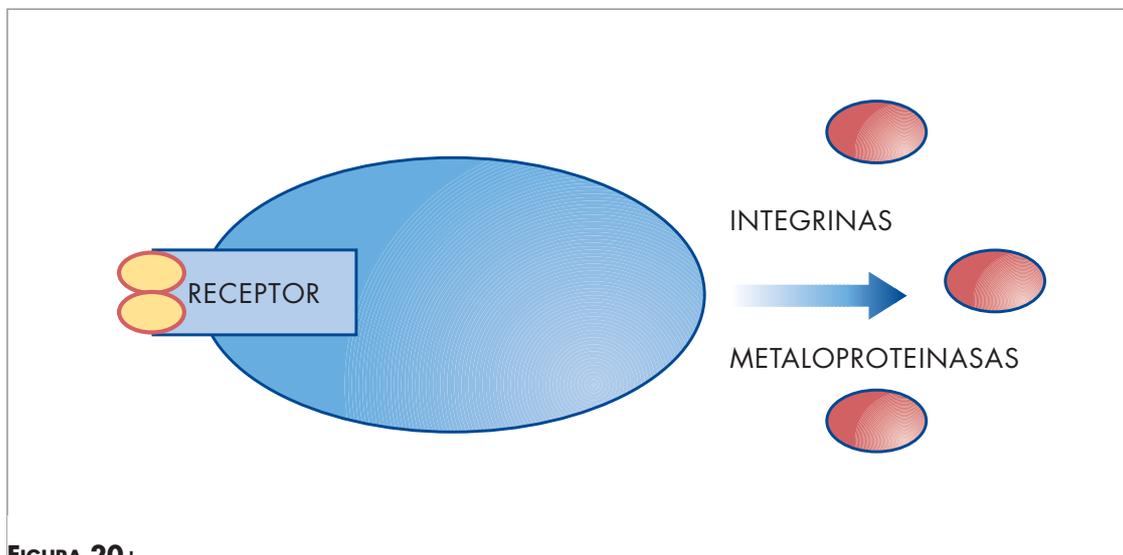


FIGURA 20a

**FIGURA 20.** Síntesis de mediadores (integrinas y metaloproteinasas) en el proceso de inducción de la neovascularización (ver explicación en el texto).

Lo importante de este fenómeno es que, conociendo estos mecanismos fisiopatogénicos, cualquiera de estas cuatro fases podría ser interrumpida terapéuticamente mediante preparados farmacológicos adecuados. En la regulación de la proliferación celular, una vez la señal intracelular es transmitida, influyen numerosas moléculas, como las integrinas<sup>129,130</sup>, angiostatina<sup>131</sup>, endostatina<sup>132</sup> y metaloproteinasas<sup>133-135</sup>, que también podrían ser teóricamente inhibidas farmacológicamente.

Atributos del factor vasoproliferativo	Razonamiento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducido por hipoxia / isquemia retiniana</li> <li>• Producido por células de la retina</li> <li>• Secretado y con capacidad de difundir</li> <li>• Estimula el crecimiento del endotelio vascular</li> <li>• Receptores específicos en las células endoteliales</li> <li>• Aumenta durante o antes del inicio de la neovascularización</li> <li>• Disminuye cuando regresa la neovascularización</li> <li>• La concentración intraocular es mayor en el segmento posterior</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asociación de la neovascularización con áreas de isquemia</li> <li>• La isquemia retiniana induce la síntesis de factores vasoproliferativos</li> <li>• Efecto local y a distancia</li> <li>• Crecimiento del endotelio durante la vasculogénesis</li> <li>• Mecanismo por el cual los factores inducen su acción en las células endoteliales</li> <li>• Imprescindible si el factor es el inductor de la neovascularización</li> <li>• Efecto esperado si la reducción del estímulo del factor de crecimiento es el responsable de la regresión de la neovascularización</li> <li>• Justifica el fenómeno de aclaramiento del factor vasoproliferativo a través del trabéculo tras difundir desde la retina hacia la parte anterior del globo ocular, y la neovascularización del iris y del ángulo camerular.</li> </ul>

**TABLA 19. Potenciales atributos del principal factor vasoproliferativo mediador de la neovascularización en la retinopatía diabética**

### 2.2.4.2. | Mediadores candidatos capaces de inducir neovasos

En múltiples y diversos estudios se han evaluado diferentes factores de crecimiento como posibles mediadores de la neovascularización intraocular. Entre todos ellos los que más atención han recibido son la hormona de crecimiento (GH), el factor básico de crecimiento de los fibroblastos (bFGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y, sobretodo, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Estos factores pueden influir en el desarrollo de la retinopatía diabética por medio de tres acciones fundamentales: como estimuladores primarios de la angiogénesis, como factores permisivos, es decir, permitiendo la acción de los factores primarios pero no induciendo estímulo para la neovascularización por sí mismos y, finalmente, aumentando sinérgicamente la acción de otros factores (**Tabla 20**).

<b>Factor de crecimiento o molécula mediadora</b>	<b>Estímulo primario</b>	<b>Efecto permisivo</b>	<b>Efecto sinérgico</b>
GH	Improbable	Probable	Improbable
bFGF	Improbable	Probable	Probable
VEGF	Muy probable	Desconocido	Probable
HGF	Posible	Desconocido	Posible
Integrinas	Improbable	Probable	Improbable
Angisotatina	Improbable	Posible	Improbable
Endostatina	Improbable	Inhibidor	Improbable

**TABLA 20.** Tipo de acción / efecto de los mediadores candidatos en la fisiopatogénesis de la retinopatía diabética.

**GH:** Hormona del crecimiento; **bFGF:** Factor básico de crecimiento de los fibroblastos; **VEGF:** Factor de crecimiento del endotelio vascular; **HGF:** Factor de crecimiento de los hepatocitos

- **Factor básico de crecimiento de los fibroblastos (bFGF)**

El factor bFGF está íntimamente asociado a la matriz extracelular<sup>136,137</sup> e induce la proliferación de las células endoteliales, migración y vasculogénesis. Sin embargo, el bFGF es secretado por las células por los mecanismos convencionales<sup>138,140</sup>. Aunque el bFGF se ha localizado en la retina<sup>141</sup>, no se ha podido identificar una relación directa con la neovascularización<sup>142</sup>. Estudios realizados en ratones transgénicos han permitido demostrar que el bFGF no es necesario ni suficiente para inducir neovascularización a nivel de la retina<sup>143</sup>. Sin embargo el bFGF tiene una acción sinergista en su actividad mitótica con el VEGF<sup>144-146</sup> y probablemente actúa como un factor potenciador en el desarrollo de la retinopatía diabética.

- **Hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1)**

La hormona de crecimiento (GH) y su mediador biológico IGF-1<sup>147</sup> han sido estudiados durante muchos años como posibles mediadores de la retinopatía diabética<sup>148,149</sup>. Aunque los niveles bajos de GH/IGF-1, inducidos por la práctica de una hipofisectomía como tratamiento para la retinopatía diabética<sup>150</sup>, están modestamente relacionados con la regresión de la retinopatía diabética proliferativa, este tratamiento se asoció a una amplia morbilidad y fue radicalmente abandonado con el advenimiento de la fotocoagulación láser. Los estudios basados en la utilización de un inhibidor de la secreción de GH y un antagonista de GH sugieren que la hormona del crecimiento juega más bien un papel permisivo en la inducción de isquemia y no actúa como un factor estimulador fundamental de la angiogénesis<sup>151</sup>. La inhibición de la GH reduce la extensión de la neovascularización retiniana inducida por isquemia, por ello es posible que se introduzca en ensayos clínicos en adultos para comprobar su efecto en la retinopatía diabética proliferativa<sup>152</sup>.

- **Factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF)**

El factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) es una proteína monogénica y mitogénica para muchas células extraoculares, y sus niveles se han encontrado elevados en el vítreo de los pacientes con retinopatía diabética proliferativa<sup>153</sup>. Las concentraciones del HGF son más elevadas en pacientes con una retinopatía más activa y se reducen ostensiblemente cuando la retinopatía está quiescente. Sin embargo el papel del HGF como mediador de la retinopatía diabética proliferativa todavía se desconoce.

- **Angiostatina y endostatina**

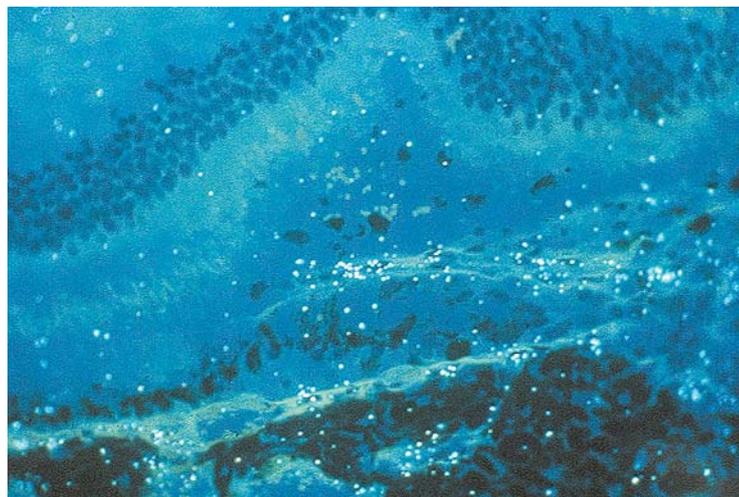
La angiostatina<sup>131</sup> y la endostatina<sup>132</sup> son inhibidores endógenos de la angiogénesis y, aunque se conoce su actividad antitumoral, su papel en la retinopatía diabética actualmente todavía no se conoce con exactitud.

- **Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)**

A lo largo de los últimos años han surgido numerosos estudios sobre los mecanismos de acción y el papel del VEGF en el globo ocular. Actualmente, parece existir una evidencia considerable de que el VEGF es un mediador muy significativo en el proceso de inducción de la neovascularización retiniana e hiperpermeabilidad vascular, hallazgos característicos de la retinopatía diabética proliferativa, e incluso parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de la retinopatía diabética no proliferativa. El VEGF es una proteína con una potente actividad angiogénica<sup>154,155</sup> e inductora de permeabilidad vascular<sup>156</sup>. Se han detectado cuatro formas diferentes de VEGF en el humano<sup>157</sup>, siendo las dos menores (isoformas 121 y 165) las que más difunden libremente por el contenido del globo ocular y las moléculas mayores (isoformas 189, 206) las que se unen a la superficie celular y a las membranas basales (**ver Figura 18**).

No voy a mencionar con detalle las extensamente descritas y conocidas acciones inducidas por el VEGF en las diferentes patologías oculares, sin embargo vale la pena recordar que el VEGF posee, efectivamente, todos los atributos previstos ya mencionados en la **Tabla 19** para ser considerado como un mediador importante de la neovascularización en la retinopatía diabética. El VEGF es un inductor de la mitosis de las células endoteliales<sup>158</sup>, y su expresión se multiplica por treinta al inducir hipoxia en cultivos de diversas células oculares<sup>159</sup>.

Existen, al menos, dos tipos de receptores altamente afines y específicos para el VEGF<sup>158,160,161</sup> y son numerosas células las que, en el tejido retiniano, son capaces de expresar este factor: células del epitelio pigmentado de la retina<sup>162</sup>, pericitos, células endoteliales, células gliales, células de Müller y las células ganglionares<sup>159,163</sup> (**Figura 21**). Así pues, en la actualidad parece evidente que el VEGF representa el más fidedigno e influyente de los factores capaces de inducir neovascularización en la retinopatía diabética proliferativa.



**FIGURA 21. Expresión del VEGF en las células endoteliales y en el epitelio pigmentado de la retina (estudio inmunocitoquímico).**

(Cortesía de Anthony P. Adamis, Department of Ophthalmology, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, and Surgical Research Laboratory, Harvard Medical School, Boston, USA)

Los niveles de VEGF se encuentran claramente elevados en el gel vítreo de los pacientes afectados de retinopatía diabética proliferativa en relación a los pacientes con un grado de retinopatía diabética no proliferativa o bien respecto a las formas proliferativas quiescentes o inactivas<sup>164-165</sup>. Los niveles de VEGF intravítreos también están elevados ante la presencia de neovascularización secundaria a otras patologías retinianas isquémicas, como en la oclusión de la vena central de la retina. Asimismo, mediante estudios inmunohistoquímicos, se ha podido constatar expresión del VEGF en las proliferaciones fibrovasculares obtenidas de pacientes afectados de retinopatía diabética proliferativa.

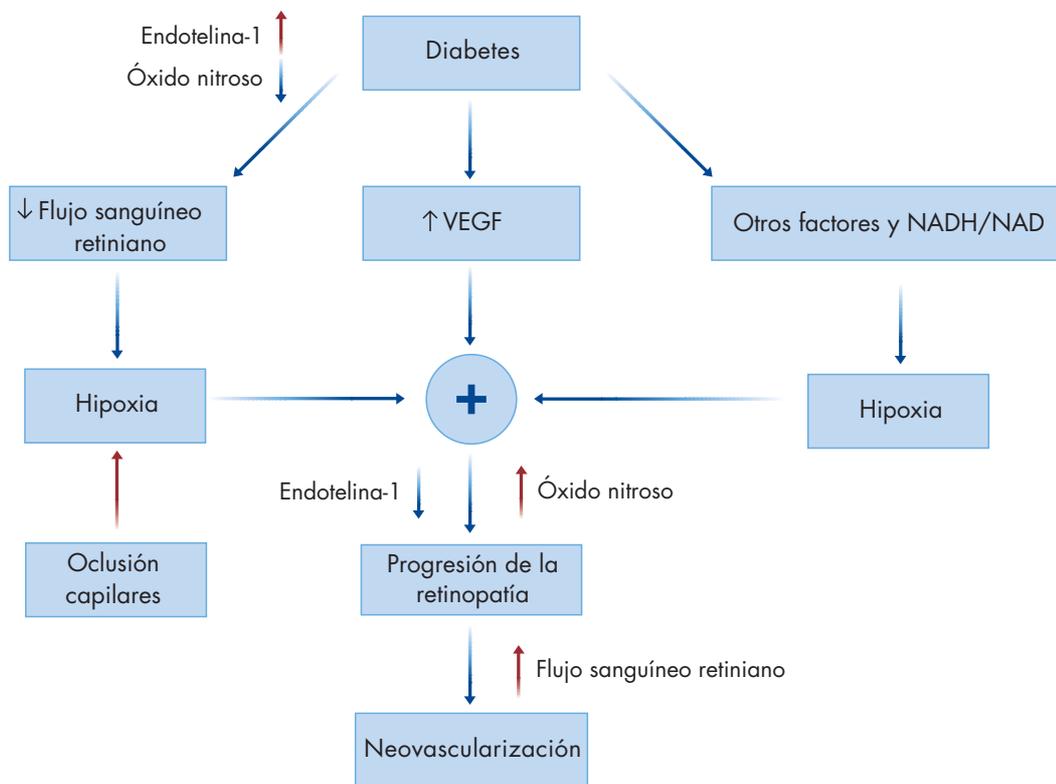
El aumento de la permeabilidad de los vasos de la retina puede manifestarse en ausencia de neovascularización (el edema macular diabético en ausencia de actividad proliferativa es un buen ejemplo), sin embargo, una característica universal de todo estado de proliferación activa es el aumento de la permeabilidad vascular. Se ha

logrado demostrar que el VEGF es capaz de aumentar la permeabilidad de la microcirculación de la piel con una potencia 50.000 veces mayor que la histamina<sup>166-167</sup>. Las inyecciones repetidas de altas concentraciones de VEGF provocan una difusión transparietal de fluoresceína sódica en los vasos de la retina<sup>168-169</sup>. Según datos recientes, el aumento de la permeabilidad vascular mediada por el VEGF sería por la alteración que se produce en las proteínas de los complejos de unión intercelular, como la ocludina y la caderina<sup>170-171</sup>.

Aunque hasta la actualidad no ha sido posible establecer con toda la precisión deseable el papel que desempeña el VEGF en la retinopatía diabética no proliferativa, hallazgos recientes sugieren que podría ser un importante factor en el desarrollo de la retinopatía diabética incipiente. El estudio inmunohistoquímico de especímenes oculares *post mortem* de pacientes afectados de retinopatía diabética no proliferativa sin extensas áreas de isquemia ha demostrado niveles elevados de VEGF en relación

a sujetos controles no diabéticos<sup>172-173</sup>. Repetidas inyecciones intraoculares de altas concentraciones de VEGF en el globo ocular de un primate produce cambios muy similares a los que aparecen en la retinopatía diabética no proliferativa, apareciendo tortuosidad vascular, anomalías capilares similares a microaneurismas y difusión transparietal de fluoresceína<sup>174</sup>. Igualmente la inyección de concentraciones fisiológicas de VEGF en la rata altera el flujo y el calibre venoso, de forma similar a lo que ocurre en el humano con la progresión de la retinopatía diabética<sup>175</sup>. Y aún más, la diabetes potencia la respuesta de la retina frente al estímulo del VEGF en comparación con los animales no diabéticos.

Todos estos datos sugieren que, incluso en las fases más incipientes de la retinopatía diabética, la retina expresa de forma precoz el VEGF y además su respuesta frente al estímulo de este factor está claramente potenciada (**ver Figura 22**). Estos fenómenos pueden resultar, teóricamente, un estímulo positivo para inducir isquemia suficiente y, por tanto, para que el VEGF se exprese de forma todavía más evidente para estimular la neovascularización intraocular. Esta hipótesis plantea la esperanzadora posibilidad de que los inhibidores de la acción del VEGF puedan resultar beneficiosos no sólo para evitar las complicaciones secundarias a la neovascularización y la hiperpermeabilidad vascular, sino también para evitar la progresión de la retinopatía<sup>152</sup>.



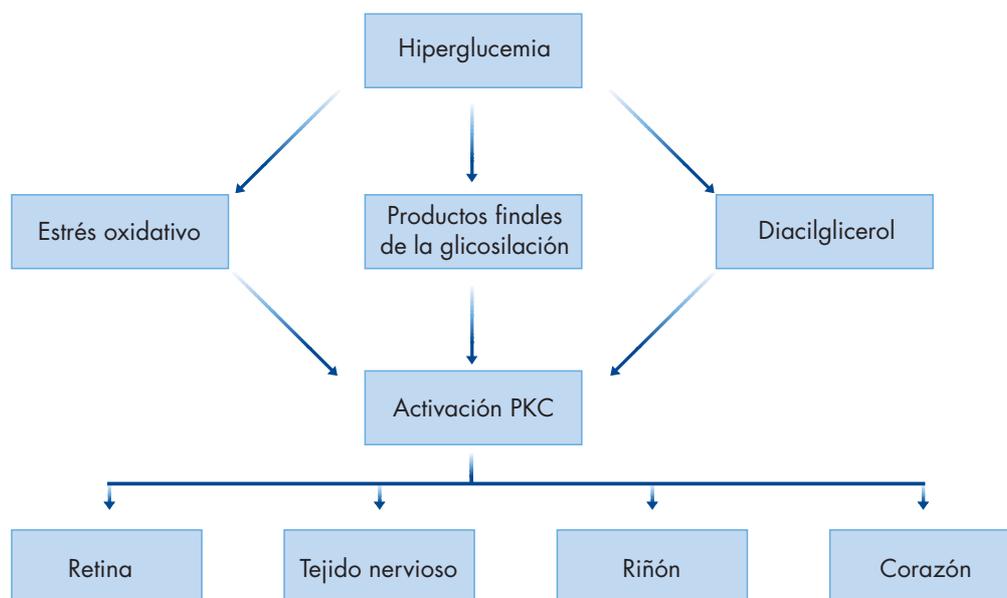
**FIGURA 22.** En las fases incipientes de la retinopatía diabética la endotelina y el óxido nítrico reducen el flujo sanguíneo de la retina. Este fenómeno, en combinación con el estrés oxidativo, produce el estímulo inicial para la síntesis y expresión del VEGF. Con la progresión de la diabetes aumentan los efectos del VEGF, induciendo la aparición de las anomalías vasculares características de la retinopatía diabética no proliferativa. La aparición de áreas de isquemia retiniana incrementa el estado de hipoxia y el estímulo de más producción de VEGF. El VEGF induce una disminución en la producción de endotelina 1 y un aumento del óxido nítrico, lo cual incrementa el flujo sanguíneo retiniano. Cuando el daño vascular es suficiente para producir extensas áreas de isquemia, las concentraciones de VEGF son lo suficientemente elevadas para inducir la aparición de neovascularización.

En los últimos años numerosos grupos científicos han centrado su interés en el estudio de los mecanismos bioquímicos que se generan a nivel intracelular y que permiten la expresión del VEGF. Un apartado de gran interés, sobretodo como posible punto de actuación terapéutica en un futuro, es el mecanismo por el cual la hipoxia induce la expresión del VEGF. Diversos trabajos coinciden en que el papel que juega la adenosina endógena en este proceso es fundamental<sup>176-179</sup>. La hipoxia aumenta la concentración de la adenosina inhibiendo la enzima adenosín quinasa<sup>176,177,179</sup>, que habitualmente se encarga de convertir la adenosina en AMP (monofosfato de adenosina). En las células endoteliales de la retina se han identificado receptores específicos para la adenosina, capaces de mediar la expresión del VEGF. Además, ha sido posible identificar dos moléculas involucradas en la estimulación de la adenosina intracelular: la adenilato ciclasa y la proteín quinasa A (PKA)<sup>127</sup>. Tanto los receptores de la adenosina como los receptores del VEGF estimulan la migración de células endoteliales y la formación de vasos<sup>179</sup>. Por tanto, la inhibición de la adenosina, o bien la de sus receptores, debería suprimir la expresión del VEGF en condiciones de hipoxia, disminuyendo, por tanto, la vasculogénesis. La eficacia de este fenómeno de inhibición de los receptores de la adenosina ya se ha verificado en cultivos celulares *in vitro*, lo cual abre una puerta de esperanza significativa para el futuro tratamiento de la retinopatía diabética<sup>177,180</sup>, aunque también es cierto que existe una opinión generalizada de que todavía se debe profundizar mucho más en la determinación de la posible aplicación clínica de estos agentes.

- **El papel de la proteín quinasa (PKC)**

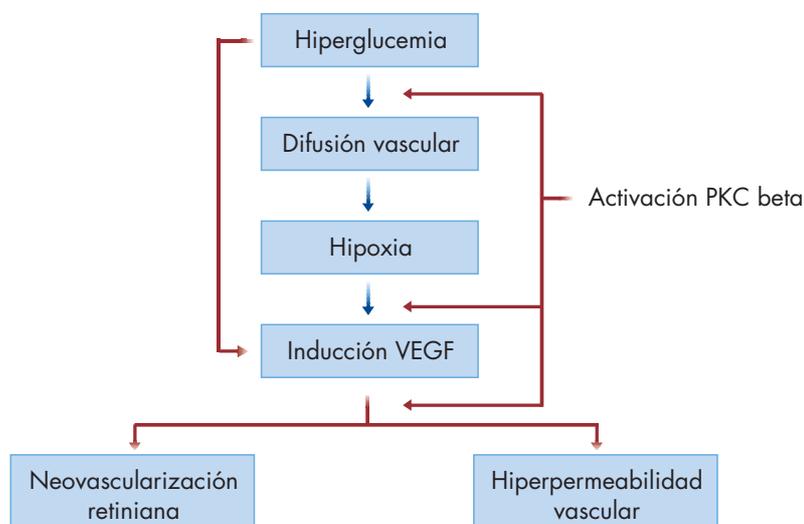
La situación de hiperglicemia que acontece en la diabetes mellitus tiene como consecuencia la aparición de numerosos cambios metabólicos y bioquímicos, incluyendo el aumento del estrés oxidativo, la potenciación en la glicosilación de los productos de desecho y la síntesis de diacilglicerol. Estos tres fenómenos inducen la activación de la PKC (**Figura 23**), aunque también es cierto que estos cambios también pueden dar lugar a numerosos efectos biológicos. La PKC está presente en numerosos tejidos y

característicamente puede presentarse con diversas isoformas relacionadas pero estructuralmente diferentes<sup>180</sup>. Las diferentes isoformas predominan en los diferentes tejidos del organismo y, a su vez, pueden responder de modo diferente a diversas citoquinas. En la diabetes, la activación de la PKC se observa en los tejidos en los que son más frecuentes las complicaciones, como en la retina, en los nervios periféricos, en los riñones y en el corazón.



**FIGURA 23.** La hiperglucemia aumenta el estrés oxidativo, el diacilglicerol y aumenta la glicosilación de los productos de deshecho. Todas estas acciones pueden resultar en una activación de la PKC en los tejidos afectados por la diabetes: retina, tejido nervioso, riñón y corazón.

En el globo ocular, la isoforma beta de la PKC es la que particularmente tiene más interés. La hiperglicemia induce por sí misma una disfunción vascular considerable, ocasionando una situación de hipoxia y, consecuentemente, un aumento en la expresión del VEGF, mediador fundamental para la inducción de neovascularización y de incrementar la permeabilidad vascular (**Figura 24**).



**FIGURA 24. Actuación de la PKC beta en la fisiopatogénesis de la inducción de la neovascularización retiniana**

En las fases incipientes de la retinopatía diabética, la síntesis de diacilglicerol -inducida por la propia situación de hiperglicemia- activa la génesis de PKC-beta en la retina<sup>181-182</sup>. La activación de la PKC da lugar a diversas anomalías bioquímicas asociadas al estado diabético, presumiblemente induciendo también la progresión de la retinopatía diabética. La activación de la PKC colabora en el fenómeno de estimulación de la expresión del VEGF junto con la hipoxia y la hiperglicemia<sup>183,184</sup>. Incluso, la activación de la PKC-beta es imprescindible para que el VEGF de lugar a sus efectos de inducción sobre la permeabilidad vascular y sobre la proliferación de neovasos<sup>185-186</sup>. Por lo tanto, y de nuevo desde el punto de vista potencialmente terapéutico, la inhibición de la PKC-beta resultaría en la inhibición de la expresión del VEGF inducida por la hiperglicemia, resultando en una atenuación indudable de los efectos derivados de las complicaciones vasculares de la diabetes.

## 2.2.5. | Cambios anatómicos

Los cambios anatómicos que aparecen en el curso de la retinopatía diabética como consecuencia de las alteraciones fisiológicas, bioquímicas y endocrinológicas que acontecen en la diabetes mellitus, también son dignos de destacar, puesto que justifican gran parte de los signos clínicos que habitualmente hallamos en estos pacientes:

### 2.2.5.1. | Pérdida de las células murales (pericitos)

La clave de la retinopatía diabética precoz es la pérdida selectiva de los pericitos en los capilares de la retina. Los pericitos son células contráctiles de la pared capilar, aunque su capacidad contráctil en la retina todavía no se ha demostrado. Se sitúan en el espesor de la membrana basal del capilar y rodean en parte o en su totalidad a las células endoteliales. Su función es contrarrestar las presiones transmurales, similar a las células musculares lisas de la pared de los grandes vasos. En la retina normal existe aproximadamente el mismo número de células endoteliales y pericitos. La pérdida de pericitos se aprecia en el examen histológico, especialmente en retinas diabéticas fijadas en formol y tratadas con tripsina. Algunos autores consideran este hallazgo como el único patognomónico de la enfermedad diabética<sup>187</sup>.

La desaparición de los pericitos facilita la dilatación focal de la pared capilar y esto podría favorecer la aparición de los microaneurismas, primera lesión observable clínicamente en la retinopatía diabética.

### 2.2.5.2. | Alteraciones de la membrana basal capilar

Las alteraciones de la membrana basal capilar (engrosamiento marcado, vacuolización y depósito de colágeno fibrilar) aparecen en las fases iniciales de la retinopatía diabética. Dichas alteraciones se observan en la retina y pueden aparecer en el resto del organismo,

excepto en el tejido adiposo<sup>188</sup>. La membrana basal se va engrosando progresivamente y posteriormente se vacuoliza y se infiltra de lípidos y desechos celulares. El engrosamiento de la membrana basal se valora con técnicas morfométricas de microscopía electrónica, y no es posible observarlo clínicamente.

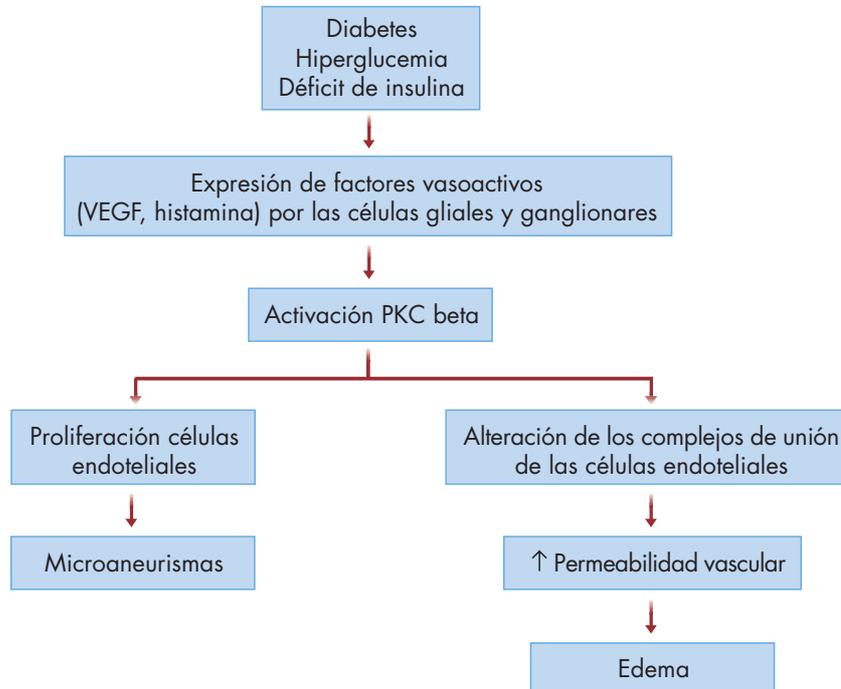
En este proceso de engrosamiento de la membrana basal se han involucrado varios factores, entre los que cabe destacar la acción de la aldosa reductasa la cual, a través de la vía del sorbitol, parece inducir una degeneración progresiva de los pericitos<sup>189</sup>; la alteración en la síntesis de glicoproteínas, que puede implicar una modificación en la estructura de la membrana basal y ocasionar así una disfunción en los capilares de la retina<sup>190</sup>; y, finalmente, el proceso de glicación del colágeno, que podría favorecer el engrosamiento de la membrana basal del capilar retiniano y limitar la actividad catabólica haciendo que algunas proteínas de la membrana basal sean menos susceptibles a la proteólisis.

Los cambios estructurales a nivel de la membrana basal capilar lógicamente ocasionan alteraciones funcionales en los capilares retinianos, entre las que destaca:

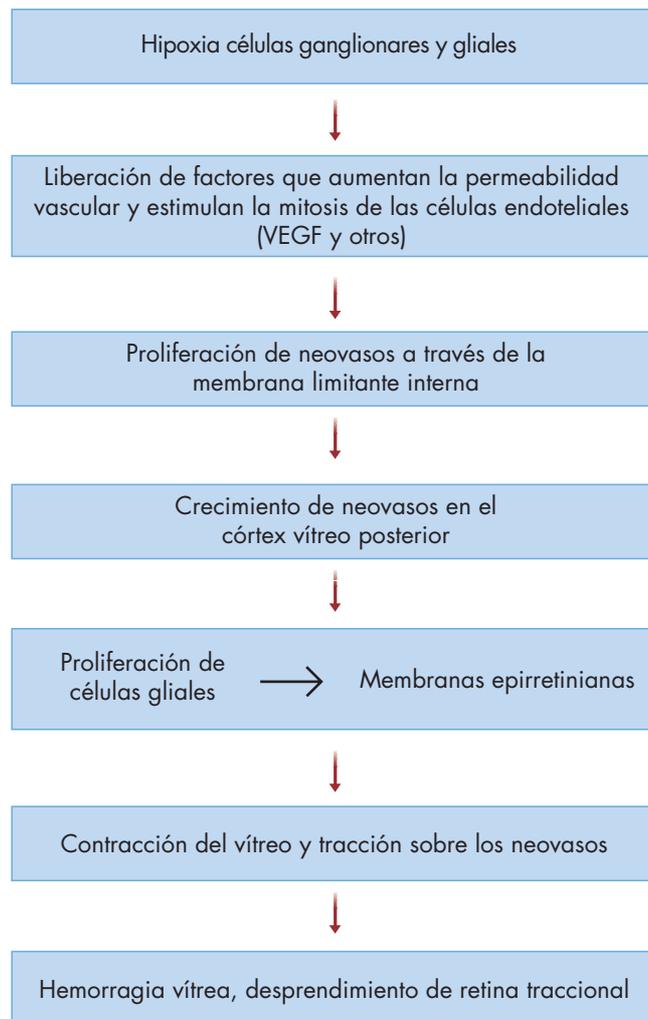
- Disminución del calibre vascular y de la difusión de nutrientes, favoreciendo así la hipoxia tisular<sup>191</sup>.
- Estimulación de la proliferación de células endoteliales, por falta de contacto entre los pericitos y por la disminución en la cantidad y función del heparán sulfato<sup>191-193</sup>.

## 2. 3. | Representación gráfica (diagramas) de los posibles mecanismos de desarrollo del edema macular y de las formas no proliferativa y proliferativa de la retinopatía diabética

Los complicados mecanismos de actuación de los diversos factores vasoproliferativos y de las sustancias mediadoras juegan, a buen seguro, un papel trascendental en la fisiopatología de la retinopatía diabética, tanto en su forma no proliferativa como en las fases más severas de la enfermedad (maculopatía diabética y retinopatía diabética proliferativa). Detallamos a continuación, y de forma muy esquemática, la cadena de acontecimientos que, según las últimas investigaciones, están involucrados en la génesis de las diferentes formas de la enfermedad (**Figuras 25, 26 y 27**).



**FIGURA 25.** Posible mecanismo implicado en el desarrollo de la retinopatía diabética no proliferativa



**FIGURA 26.** Cadena de acontecimientos que se suceden en la génesis de la retinopatía diabética proliferativa



**FIGURA 27.** Fisiopatología del edema macular en la retinopatía diabética. La hipoxia retiniana, por un mecanismo de autorregulación, produce una vasodilatación arteriolar con la consecuente disminución de la presión arteriolar y el aumento de la presión hidrostática venosa y capilar. Los vasos se dilatan y el aumento de la presión capilar hidrostática induce la aparición de edema (según la Ley de Starling)<sup>194</sup>

## 2. 4. | Clasificación de la retinopatía diabética

Para reflejar la evolución natural de la retinopatía diabética según la severidad de las lesiones observadas en el fondo del ojo (exudados algodonosos, hemorragias, microaneurismas, exudados lipídicos, anomalías microvasculares intrarretinianas, proliferaciones neovasculares o fibrovasculares, desprendimiento de retina traccional, regmatógeno o mixto y glaucoma neovascular), se han propuesto numerosas clasificaciones<sup>195-198</sup>. En la actualidad la clasificación más práctica para la evaluación clínica y experimental de la retinopatía diabética, y la que hemos utilizado para este estudio, es la versión final modificada de la escala de severidad del ETDRS (Early Treatment Diabetic retinopathy Study)<sup>198</sup>, que simplifica los diferentes grados de severidad de retinopatía diabética en las siguientes categorías:

- Ausencia de retinopatía diabética
- Retinopatía diabética no proliferativa
  - Leve
  - Moderada
  - Severa
  - Muy severa
- Retinopatía diabética proliferativa
  - Sin características de alto riesgo
  - Con características de alto riesgo
  - Avanzada (estadios finales)

A continuación queda detallada la clasificación de la retinopatía diabética (clasificación modificada de Airlie House) y los atributos clínicos específicos correspondientes a cada una de las categorías.

## CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA (Versión simplificada de la escala final de severidad del ETDRS)

### A. NO RETINOPATÍA DIABÉTICA

(Retinopatía diabética preclínica o pre-ofthalmoscópica)

### B. RETINOPATÍA DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA (RDNP)

**Leve:** Ma con H retinianas, ED y/o EB aislados

**Moderada:** Ma con cualquiera de las siguientes:

Ma/H moderadas en 4C o bien severas en menos de 4C

ArV (leve) en 1C

AMIR leves en 1-4C

**Severa:** Ma asociados a signos de RDNP moderada y/o una cualquiera de la regla 4, 2, 1:

Ma/H severas en 4C

ArV en al menos 2C

AMIR moderadas o extensas en al menos 1C

**Muy severa:** Ma con dos o tres cualquiera de la regla 4,2,1

### C. RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA

**Sin características de alto riesgo:**

Leve: NVE < 0,5 AP o proliferación fibrosa aislada

Moderada: NVE ≥ 0,5 AP y/o NVP < 0,25 – 0,33 AP

**Con características de alto riesgo:**

NVP ≥ 0,25 – 0,33 AP y/o HP/HV presentes y neovasos visibles o supuestamente ocultos por las hemorragias

**Avanzada:** HP/HV muy severas (no permiten valorar neovasos), DR traccional, glaucoma neovascular o ptosis bulbi

**Ma:** Microaneurismas; **H:** Hemorragias retinianas; **ED:** Exudados duros; **EB:** Exudados algodonosos;  
**C:** Cuadrante; **ArV:** Arrosamiento venoso; **AMIR:** Anomalías microvasculares intrarretinianas;  
**NVE:** Neovascularización extrapapilar; **AP:** Área papilar; **NVP:** Neovascularización papilar;  
**HP:** Hemorragia prerretiniana; **HV:** Hemorragia vítrea; **DR:** Desprendimiento de retina.

NOTA: La NVE se considera severa cuando su extensión es mayor de 0,5 AP.  
La NVP es severa cuando es mayor de 0,25 – 0,33 AP.



# LA BARRERA HEMATOACUOSA OCULAR

### 3. 1. | Concepto de barrera hemato-ocular

La función de la barrera hemato-ocular constituye un mecanismo imprescindible para evitar y controlar selectivamente la difusión de solutos entre la circulación sanguínea y los tejidos oculares. El concepto de barrera hemato-ocular es todavía relativamente reciente en la literatura. A pesar de que las primeras investigaciones dirigidas hacia el estudio de la barrera hemato-cerebral datan de principios del siglo XX, la barrera hemato-retiniana se definió por primera vez hace escasamente 30 años<sup>199</sup>. La información acumulada durante las dos últimas décadas demuestran que para comprender mejor la función de la barrera hemato-ocular es preciso considerar dos sistemas de barrera en el espacio intraocular: la barrera hematoacuosa, que regula el intercambio de fluidos y metabolitos entre la sangre y el humor acuoso, y la barrera hemato-retiniana, que separa el tejido retiniano neurosensorial del flujo hemático (**Figura 28**). Estas dos barreras son esenciales para el control del metabolismo de los tejidos oculares, pues, en condiciones fisiológicas, evitan la entrada de moléculas solubles nocivas a los espacios extravasculares del ojo e impiden la pérdida incontrolada de iones imprescindibles para el buen funcionamiento de la retina.

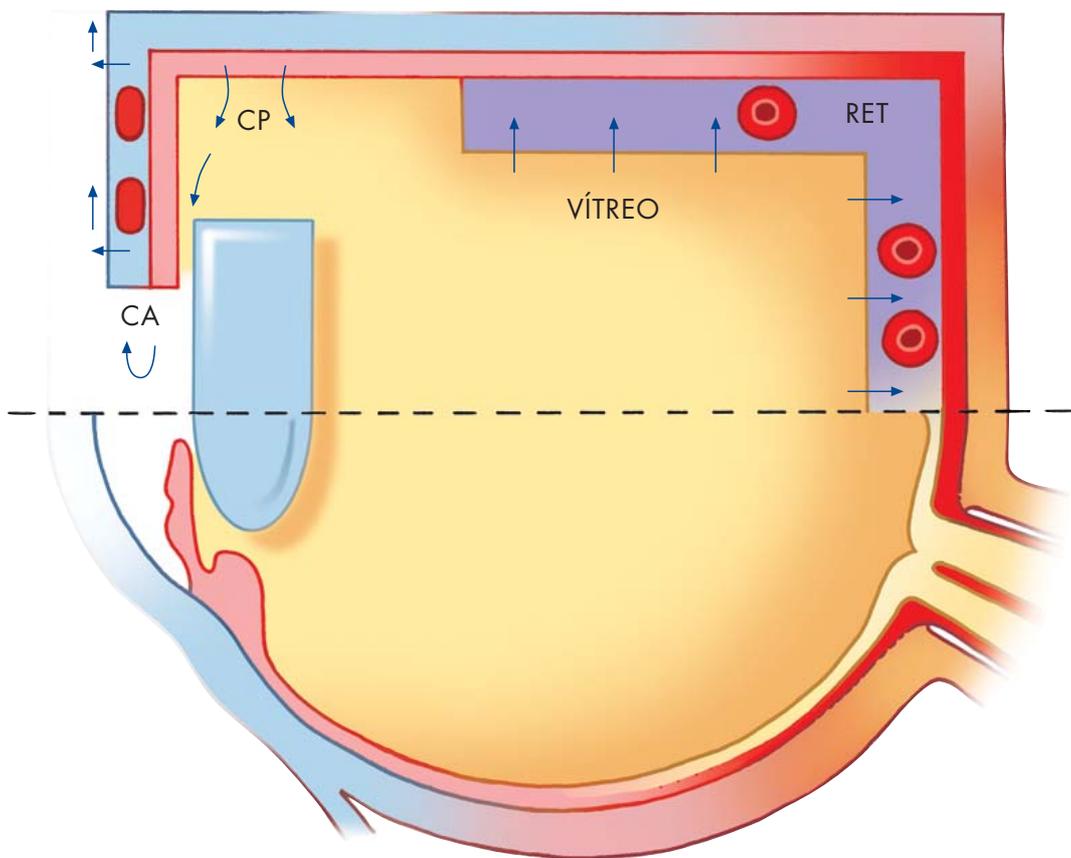
Diversos estudios han demostrado las diferencias que existen en la ultraestructura y en el grado de permeabilidad de los diferentes microvasos. En función de las diferentes características ultraestructurales de los complejos de unión entre las células endoteliales, es posible establecer una clasificación en cuatro tipos, tres de los cuales están presentes en el globo ocular<sup>200-204</sup>:

- Vasos con complejos de unión (tight junctions) entre las células endoteliales. Este tipo es típico de los vasos del sistema nervioso central y de la retina.
- Vasos con células endoteliales no fenestradas unidas entre sí por un complejo de unión menos firme. Este tipo de células se localiza en el iris y en los vasos del músculo ciliar.

- Vasos con células endoteliales muy finas que contienen vesículas pinocíticas y grandes fenestraciones. Estos capilares fenestrados se localizan en los tejidos en los que existe un movimiento rápido y constante de fluidos, como en la coroides y en los procesos ciliares.

Igualmente, el epitelio pigmentado de la retina y el epitelio ciliar, con sus complejos de unión, contribuyen de forma muy significativa en la estructura de la barrera hemato-ocular. El epitelio pigmentado de la retina conforma la denominada barrera hemato-retiniana externa.

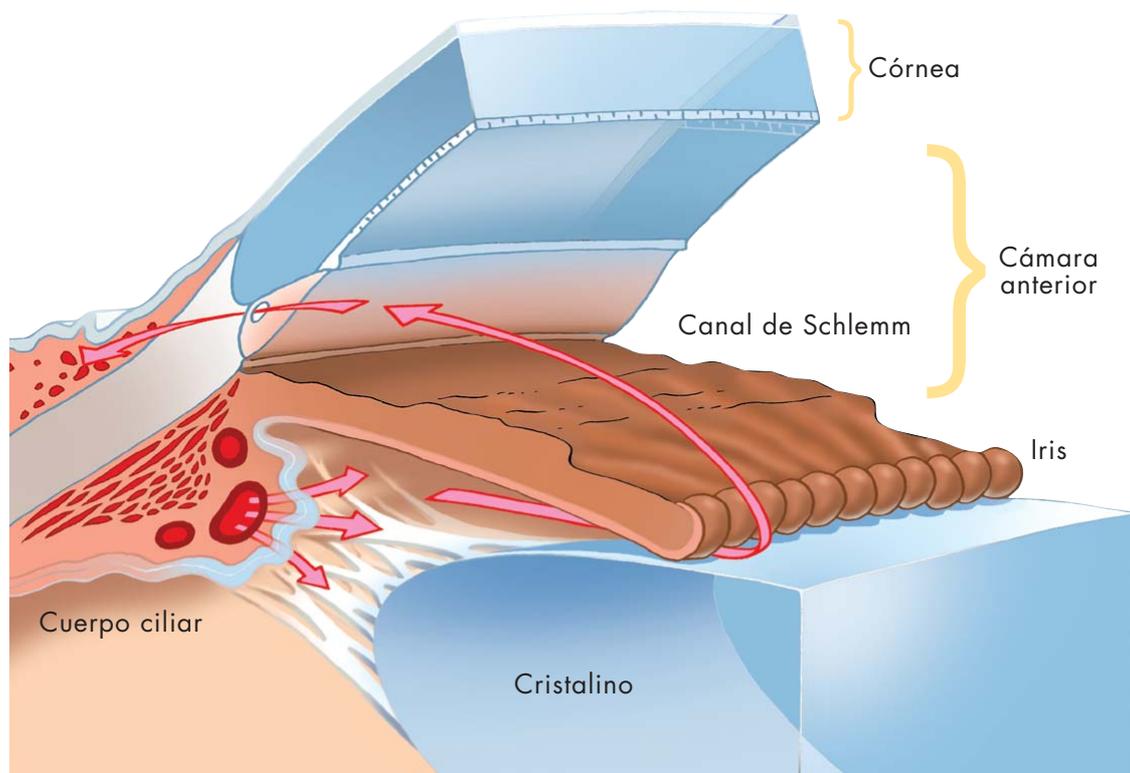
Está claro, pues, que tanto las células epiteliales como endoteliales pueden formar una barrera a la difusión de solutos muy firme y que el tipo de complejo de unión entre ellas juega un papel crítico en la funcionalidad de este sistema.



**FIGURA 28.** Representación esquemática de la barrera hemato – ocular.

**CA: Cámara anterior; CP: Cámara posterior; RET: Retina.**

(Dibujo original de Javier Elizalde y Scaramuix)



**FIGURA 29.** Circulación del humor acuoso a través del segmento anterior del ojo. El humor acuoso se produce en las células no pigmentadas del cuerpo ciliar a nivel de la cámara posterior, pasa a través de la pupila hacia la cámara anterior y, posteriormente, se drena en el canal de Schlemm. La mayor parte del humor acuoso se drena por la vía convencional mediante el retículo trabecular, pero una pequeña parte se drena por la vía no convencional o uveoescleral (cara anterior del cuerpo ciliar y raíz del iris). (Dibujo original de J. Elizalde y Scaramuix)

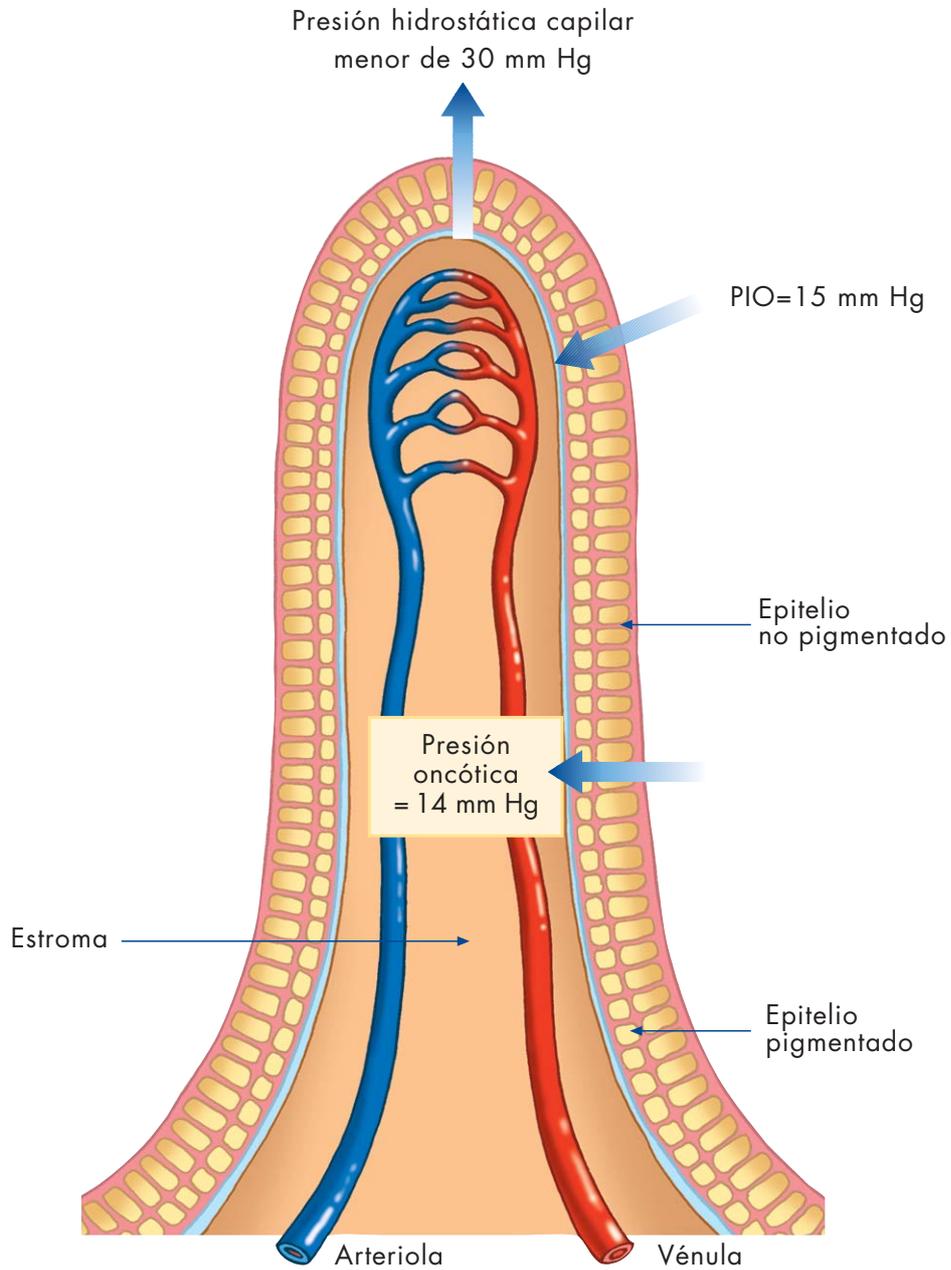
## 3. 2. | La barrera hematoacuosa ocular

### 3.2.1. | Concepto y estructura

La barrera hematoacuosa ocular está directamente implicada en la producción de humor acuoso, formado a través de un fenómeno de secreción activa y de ultrafiltración. La composición del humor acuoso es muy diferente a la de la sangre total, al plasma o incluso respecto al simple ultrafiltrado del plasma<sup>205-210</sup>.

La estructura y el funcionamiento de la barrera hematoacuosa es francamente complejo, y en su aspecto morfológico participa tanto un componente epitelial como un componente endotelial. En su estructura es posible diferenciar una parte posterior, que restringe la penetración de solutos en la cámara posterior, y una parte anterior que limita el paso de ciertas sustancias hacia la cámara anterior. Las estructuras anatómicas fundamentalmente implicadas en la barrera hematoacuosa son el cuerpo ciliar y el iris (**Figura 29**).

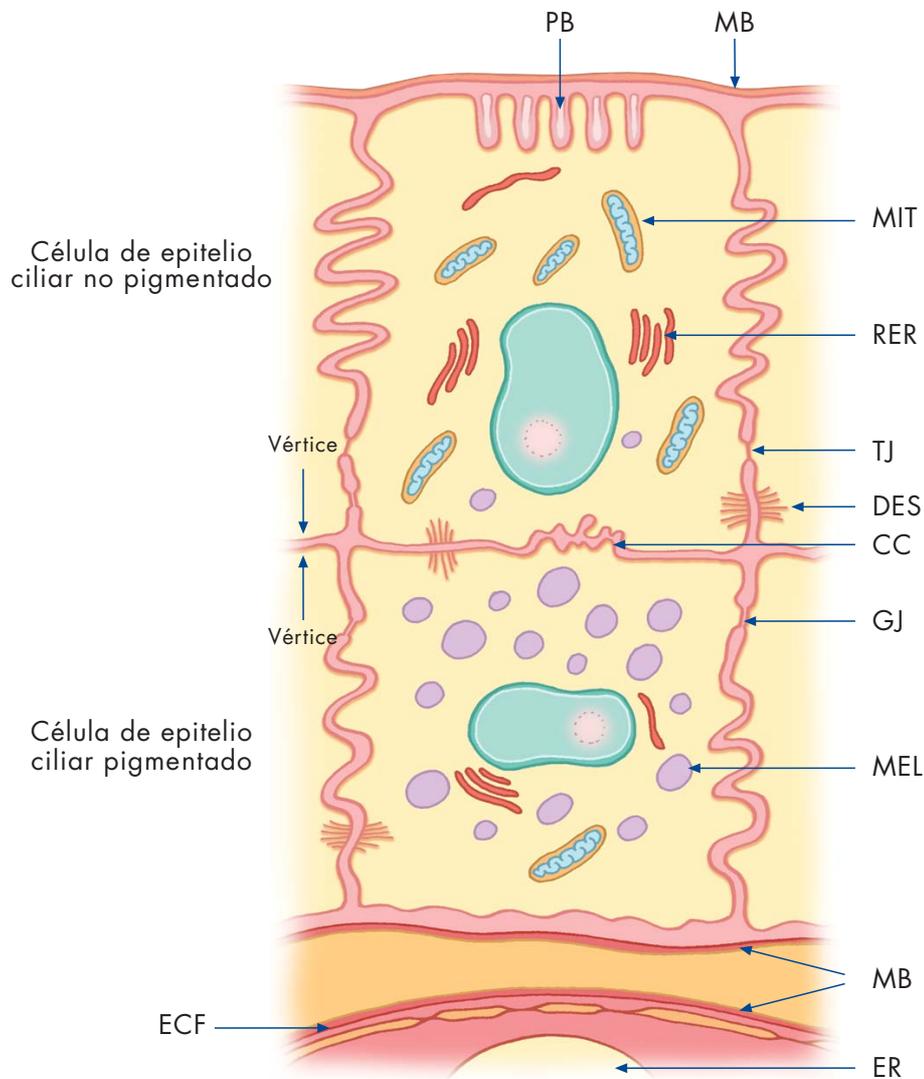
Para que una sustancia pueda pasar desde los vasos sanguíneos de los procesos ciliares hacia la cámara posterior, primero debe transcurrir a través de una estructura microvascular, después debe cruzar el tejido conectivo del estroma y, a continuación, debe atravesar la doble capa del epitelio ciliar (**Figura 30**). La permeabilidad de los vasos fenestrados del cuerpo ciliar es similar a la de los vasos de la coriocapilar. Son vasos con una pared muy fina y poseen numerosas fenestraciones. Dado que éstos vasos poseen una altísima permeabilidad para el paso de iones y de moléculas de pequeño tamaño, probablemente éstas sustancias transcurren libremente a través de las fenestraciones. La fina capa de tejido conectivo que separa la trama vascular capilar del epitelio ciliar no impide de forma significativa el movimiento de iones y moléculas. En estudios de ojos normales se ha podido comprobar como estos vasos son permeables a los contrastes inyectados por vía endovenosa.



**FIGURA 30.** Diagrama esquemático de las fuerzas hidrostáticas involucradas en el proceso de ultrafiltración de humor acuoso. (Dibujo de J. Elizalde y Scaramuix, modificado del original de P. Lynch)

El epitelio ciliar consta de dos capas claramente diferenciadas, una de ellas pigmentada y la otra no pigmentada. La base de las células del epitelio ciliar no pigmentado está orientada hacia la cámara posterior, mientras que la base de las células del epitelio ciliar pigmentado reposa en el estroma del cuerpo ciliar, de tal manera que la parte apical de ambas células está en contacto, tal y como ilustramos en la **(Figura 31)**. La capa pigmentada se continúa posteriormente con el epitelio pigmentado de la retina y anteriormente con la capa epitelial anterior del iris. El epitelio ciliar no pigmentado se continúa con la retina neurosensorial a nivel de la ora serrata, y anteriormente con la capa epitelial posterior del iris. Por lo tanto, en realidad, los complejos de unión del epitelio ciliar no pigmentado y la escasa permeabilidad de los capilares y vénulas del iris, son los que conforman funcionalmente la barrera hematoacuosa ocular<sup>204,205,210</sup>.

Entre la cámara posterior y el humor vítreo no existe ninguna barrera anatómica y, por ello, incluso macromoléculas son capaces de transcurrir desde el gel vítreo hacia la cámara posterior y viceversa<sup>201,202,204</sup>. Aún más, ninguna barrera eficiente restringe la difusión entre el fluido tisular de la retina y el humor vítreo. Por lo tanto, y hablando de forma estricta, la barrera hemato-retiniana puede ser contemplada como parte de la barrera hematoacuosa, y viceversa. El intercambio y la difusión de solutos acontece entre el humor acuoso y los tejidos circundantes, la cámara posterior y el espacio vítreo<sup>205,210</sup>. En el ángulo camerular se produce un continuo drenaje de humor acuoso hacia el canal de Schlemm y las vías de drenaje úveoescleral. Este flujo supone también una barrera funcional al movimiento de iones y moléculas en la dirección opuesta.



**FIGURA 31.** Diagrama esquemático de las células del epitelio ciliar no pigmentado y pigmentado. Obsérvese los vértices de las células enfrentados entre sí.

**PB:** Pliegues basales; **MB:** Membrana basal; **CC:** Canales ciliares; **DES:** Desmosomas; **ECF:** Endotelio capilar fenestrado; **GJ:** Gap junction; **MEL:** Melanosoma; **MIT:** Mitocondria; **ER:** Eritrocito; **RER:** Retículo endoplasmático rugoso; **TJ:** Tight junction

(Dibujo original de J. Elizalde y J. Fors)

Aunque los vasos iridianos pueden ser permeables a sustancias de contraste cargadas negativamente, como la fluoresceína, la fluorescencia observada en el iris después de la inyección de este contraste no es muy pronunciada. Este fenómeno podría explicarse por el rápido drenaje del contraste por el humor acuoso o bien por la baja permeabilidad de estos vasos. El uso de partículas marcadas muestra que los vasos del iris son mucho menos permeables que los vasos fenestrados de la coriocapilar del cuerpo ciliar. La baja permeabilidad característica de los vasos del iris juega, sin duda, un importante papel en el mantenimiento de la funcionalidad de la barrera hematoacuosa ocular<sup>210</sup>.

Normalmente la barrera hematoacuosa limita el contenido total de proteínas del humor acuoso a menos de un nanogésimo de la concentración plasmática. La composición proteica del humor acuoso difiere notablemente de la del plasma, siendo más prominentes las proteínas de menor peso molecular como la albúmina y las betaglobulinas en el patrón electroforético del humor acuoso normal **Tabla 32**. Las proteínas de alto peso molecular (betalipoproteínas e inmunoglobulinas pesadas) están presentes sólo en cantidades mínimas, lo cual demuestra que la función de "barrera" no es absoluta. La relación albúmina / globulinas en el humor acuoso es varias veces mayor que la del plasma, debido a la exclusión de las globulinas pesadas del humor acuoso por la barrera hematoacuosa<sup>210</sup>. Se ha calculado que la barrera hematoacuosa se comporta como una membrana semiporosa con un radio en los poros de aproximadamente 140 Amstrongs.

La alteración de la permeabilidad de la barrera hematoacuosa ocular produce el paso de proteínas y células hacia el humor acuoso, produciendo diversos grados del denominado efecto tyndall, característico, aunque no exclusivo, de los procesos inflamatorios extra e intraoculares<sup>210-212</sup>. Una simple paracentesis puede incrementar significativamente el nivel de proteínas en el humor acuoso neoformado<sup>213</sup>. Algunas sustancias pueden modificar

la permeabilidad de la barrera hematoacuosa, como los vasoconstrictores, los agonistas muscarínicos (la pilocarpina, que aumenta la permeabilidad de la barrera y la inflamación), y los agentes anti-inflamatorios corticoideos y no esteroideos (ácido acetilsalicílico, indometacina, que han demostrado su capacidad de atenuación de la permeabilidad de la barrera hematoacuosa en diversos modelos de inflamación<sup>206-209</sup>)(Tabla 33). La permeabilidad y la difusión de las diversas sustancias de la sangre hacia el espacio intraocular es mucho mayor en el humor acuoso que en el humor vítreo.

La desestabilización de la barrera hematoacuosa con filtración de proteínas plasmáticas hacia la cámara anterior puede conllevar importantes consecuencias clínicas (turbidez del humor acuoso, hipertensión ocular, sinequias anteriores y/o posteriores, hipema, depósitos endoteliales, descompensación corneal y neovascularización en el iris por la liberación de factores vasoproliferativos).

Proteína	Humor acuoso (g/100 ml)	Suero (g/100 ml)
Proteínas totales	0,013	7,5
Globulina	0,003	2,5
Albúmina	0,010	5

**TABLA 32. Valores de la concentración proteica en el suero y en el humor acuoso en la raza humana (Davson H: The Eye. En: Vegetative physiology and biochemistry, Vol 1, 2ª ed, New York, Academic Press, 1969; and Duke Elder S: The aqueous humour. The physiology of the eye and of vision, Vol 4, pp 104 – 200. In Duke Elder S (ed): System of Ophthalmology, St. Louis, CV Mosby, 1968)**

TRAUMATISMOS		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mecánicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paracentesis</li> <li>- Erosión corneal</li> <li>- Traumatismo confuso</li> <li>- Cirugía intraocular</li> <li>- Manipulación del iris</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Físicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rayos X</li> <li>- Radiación nuclear</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Químicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Álcalis</li> <li>- Ácidos</li> </ul> </li> </ul>
MECANISMOS FISIOPATOGÉNICOS		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vasodilatación y situaciones de hiperpermeabilidad</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histamina</li> <li>- Simpatectomía</li> <li>- Presencia de factores vasoactivos / vasoproliferativos</li> </ul> </li> <li>• <b>Infecciones corneales y/o intraoculares</b></li> <li>• <b>Inflamación intraocular</b></li> <li>• <b>Prostaglandinas</b></li> <li>• <b>Isquemia del segmento anterior del globo ocular</b></li> </ul>		
AGENTES FARMACOLÓGICOS		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hormona estimuladora del melanocito</b></li> <li>• <b>Mostazas nitrogenadas</b></li> <li>• <b>Inhibidores de la colinesterasa y otros fármacos colinérgicos</b></li> <li>• <b>Hiperosmolalidad del plasma</b></li> </ul>		

**TABLA 33.** Factores o situaciones clínicas en las que se puede alterar la permeabilidad de la barrera hematoacuosa ocular

### 3.2.2. | Sistemas actuales de evaluación clínica de la integridad de la barrera hematoacuosa ocular

#### 3.2.2.1. | Valoración subjetiva: El efecto tyndall y la celularidad en la cámara anterior

La presencia anómala de proteínas en el humor acuoso por alteración de la barrera hematoacuosa, en forma de micropartículas concentradas, confiere al humor acuoso una turbidez característica (flare), perdiendo su transparencia al ser iluminado con un haz de luz estrecho e intenso mediante la lámpara de hendidura y dando lugar al denominado efecto tyndall. Igualmente la descompensación de la barrera hemato – ocular, por ejemplo en el curso de un proceso inflamatorio intraocular, puede dar lugar a la aparición de células en el humor acuoso, que se presentan típicamente como pequeños puntos brillantes. Estas células pueden ser de pequeño tamaño (leucocitos multinucleados, neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas) o bien células grandes (células epitelioides, agregados de células inflamatorias y macrófagos).

En la práctica clínica es habitual la descripción y la valoración subjetiva de la cámara anterior y del humor acuoso utilizando el biomicroscopio, que nos ayuda a considerar y etiquetar, de forma aproximada, y a veces poco precisa, la mayor o menor evidencia del efecto tyndall y la presencia de células en el humor acuoso según un código de una a cuatro cruces (a más cruces, mayor evidencia de estos fenómenos), realizando la valoración en un campo de un milímetro de haz luminoso emitido por la lámpara de hendidura. Este sistema de evaluación, sobretodo para los casos de uveítis anterior, fue introducido por Hogan y Kimura y está universalmente aceptado desde hace más de 40 años<sup>211,212</sup>. Sin embargo, no deja de ser un método subjetivo sujeto a grandes variaciones entre diferentes observadores o incluso en las apreciaciones realizadas por un mismo observador (**Tabla 34**).

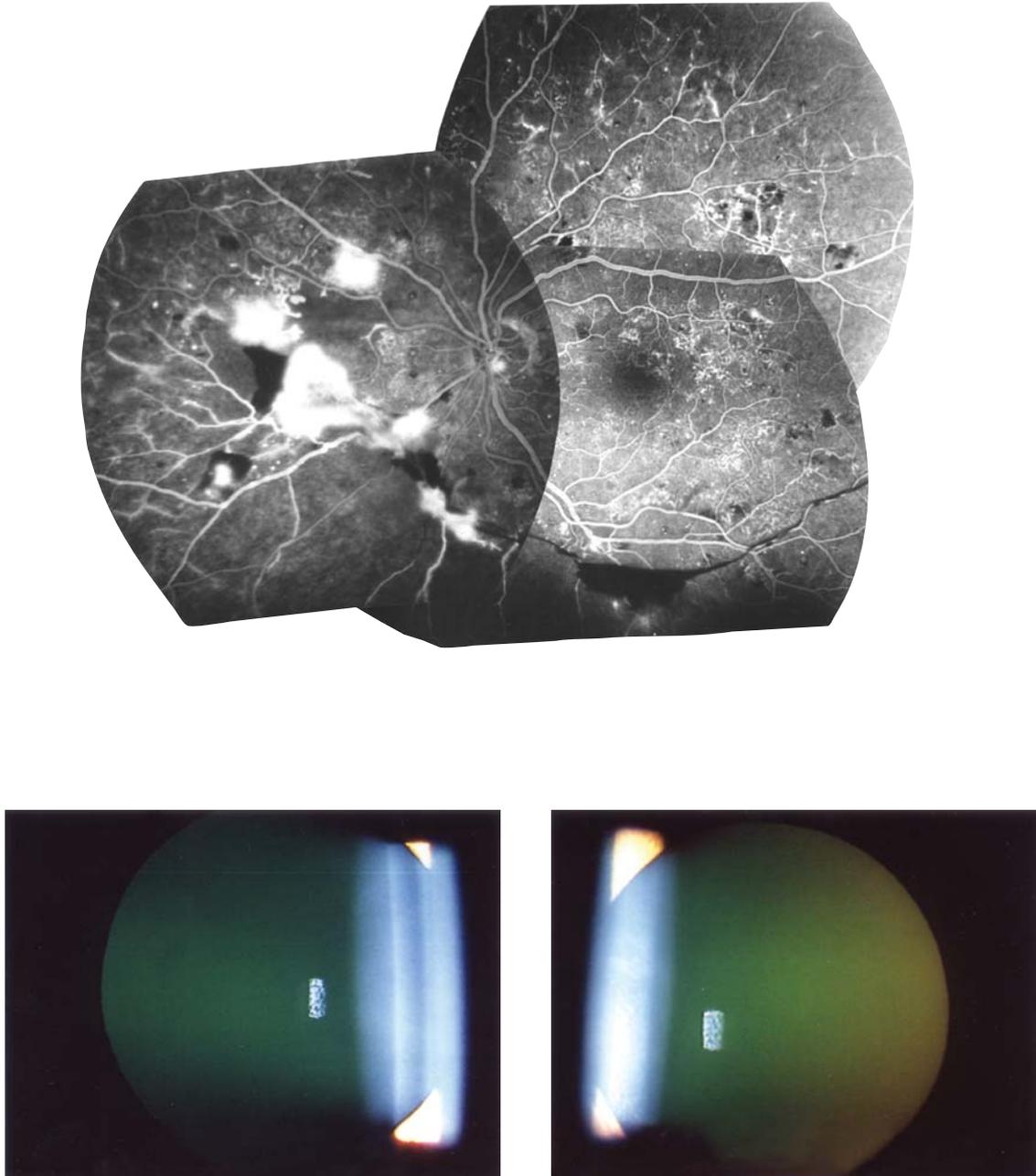
Turbidez (fenómeno de tyndall)		Celularidad	
0	No existe	0	No existe
1+	tyndall discreto	1+	5 - 10 células por campo
2+	tyndall moderado (detalles claros del iris y cristalino)	2+	10 - 20 células por campo
3+	Tyndall marcado (detalles del iris y cristalino borrosos)	3+	20 - 50 células por campo
4+	Tyndall intenso (Humor acuoso estático con fibrina)	4+	Más de 50 células por campo
		<i>(Medidas obtenidas mediante la lámpara de hendidura con haz de luz de 1mm de anchura)</i>	

**TABLA 34. Clasificación subjetiva del fenómeno de tyndall y de la celularidad en la cámara anterior.**

### 3.2.2.2. Valoración objetiva: la tyndallometría

Según Sawa, la intensidad de la luz reflejada por una solución diluida -cuyo soluto consiste en partículas independientes, esféricas, uniformes y de diámetro menor a la longitud de onda de la luz- es proporcional a su concentración (número de partículas).

El primer utensilio diseñado para valorar específicamente y de forma cuantitativa la integridad de la barrera hematoacuosa ocular data de 1960<sup>213</sup>. Desde entonces, y hasta la actualidad, se han propuesto múltiples y variados procedimientos para el estudio del humor acuoso basados en diferentes técnicas (contadores automáticos, microfotómetros, instrumentos fotoeléctricos y fotomultiplicadores)<sup>214-226</sup>. Una de las técnicas que más se ha utilizado para valorar la integridad de la barrera hemato-ocular es la fluorofotometría (inyección intravenosa de fluoresceína sódica y posterior evaluación de la fluorescencia intraocular). Con esta técnica se puede evaluar con gran precisión y reproducibilidad el grado de alteración de la barrera hemato-ocular, sin embargo requiere una exploración larga (mínimo una hora), el equipamiento es caro y la técnica no deja de ser invasiva<sup>227</sup> (**Figura 35**).



**FIGURA 35.** Angiografía fluoresceínica de un paciente afecto de retinopatía diabética proliferativa con neovasos evidentes (Foto superior) y fluorescencia en la cavidad vítrea tras la inyección de fluoresceína sódica, por alteración de la barrera hemato-retiniana (Fotos inferiores).

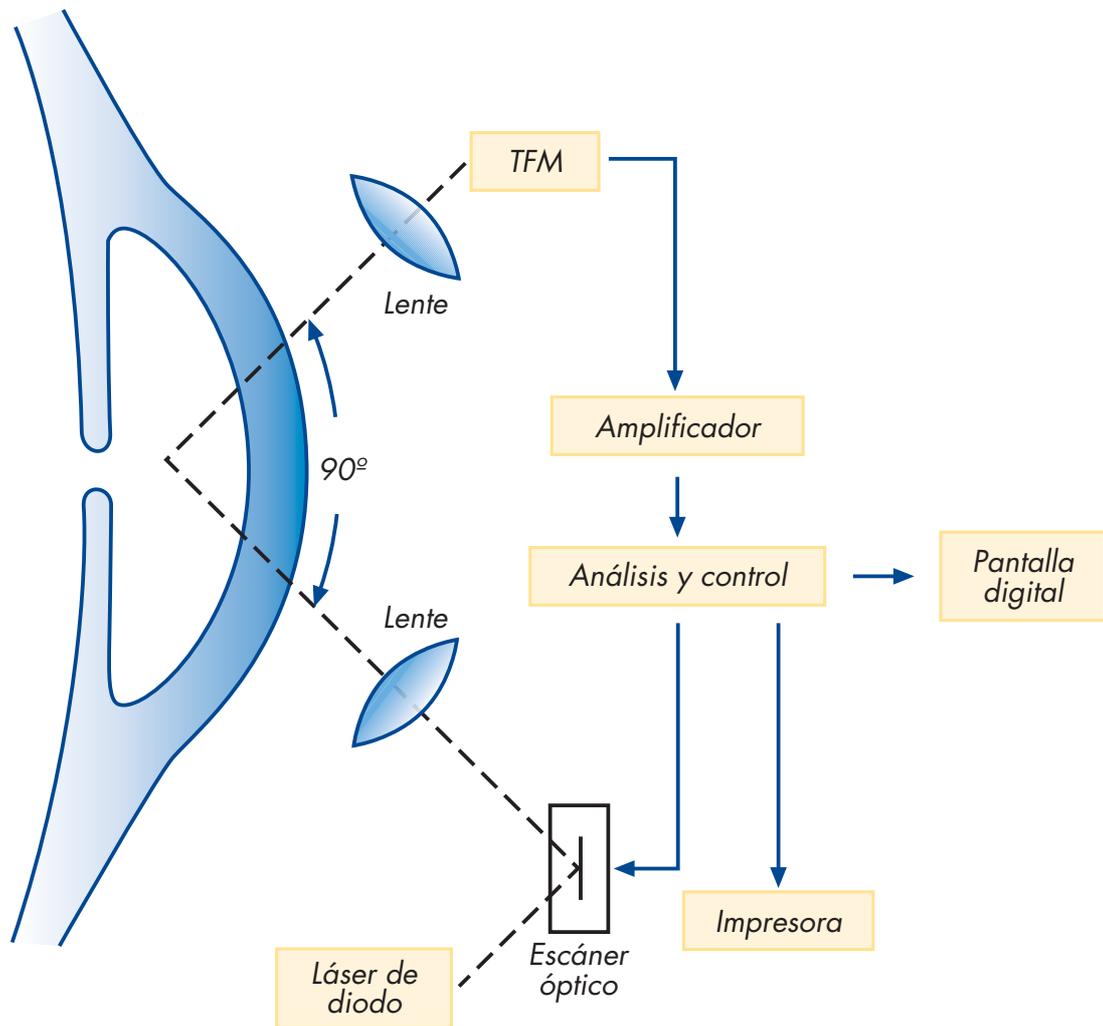
La tecnología más actual para realizar una tyndallometría precisa y reproducible está basada en técnicas de fotometría mediada por láser<sup>228</sup>. Desde el lanzamiento comercial en 1990 del primer aparato para uso clínico (Laser Flare Cell Photometer FC-1000, Kowa Electronics and Optics, Tokyo, Japón), que utilizaba un láser de helio y neón, han aparecido en el mercado nuevas generaciones de aparatos, con un desarrollo tecnológico mucho más preciso (Laser Flare Meter FM-500 y Laser Flare Meter FC- 2000) incorporando una fuente de luz incidente de láser de diodo. El Laser Flare Meter FC-2000 lleva instalado, además del tyndallómetro, un contador de células. Con estos utensilios es posible realizar una evaluación cuantitativa de la barrera hemato-acuosa de forma rápida, no invasiva y, por tanto, con ventajas evidentes sobre la fluorofotometría.

El aparato que hemos utilizado para este estudio es el Kowa FM-500 Laser Flare Meter (Kowa Company Ltd.) Su aspecto externo es muy similar al de una lámpara de hendidura convencional, y permite realizar la tyndallometría mediante un sistema de no contacto. La configuración óptica consta de cuatro partes: un microscopio binocular estereoscópico, una fuente de láser de diodo de 670 nm que proyecta un haz de 0.6 mm de diámetro, una unidad detectora y una unidad central que se encarga de procesar los datos. La fuente emisora de láser y la unidad detectora están dispuestos en un ángulo de 90 grados (**Figura 36**).

El procedimiento está basado en el principio de la detección de la luz reflejada. El haz de láser de diodo es proyectado hacia la cámara anterior, analizando una ventana imaginaria en el humor acuoso de 0,5 mm x 0,3 mm, de tal manera que la luz reflejada por la presencia de partículas proteicas en esta área es captada por un tubo fotomultiplicador que genera una señal eléctrica. Esta señal transcurre por un sistema de amplificación y posteriormente es trasladada a una unidad de análisis, cuyo resultado es transmitido a



**FIGURA 36.** Kowa Laser Flare Meter FM - 500

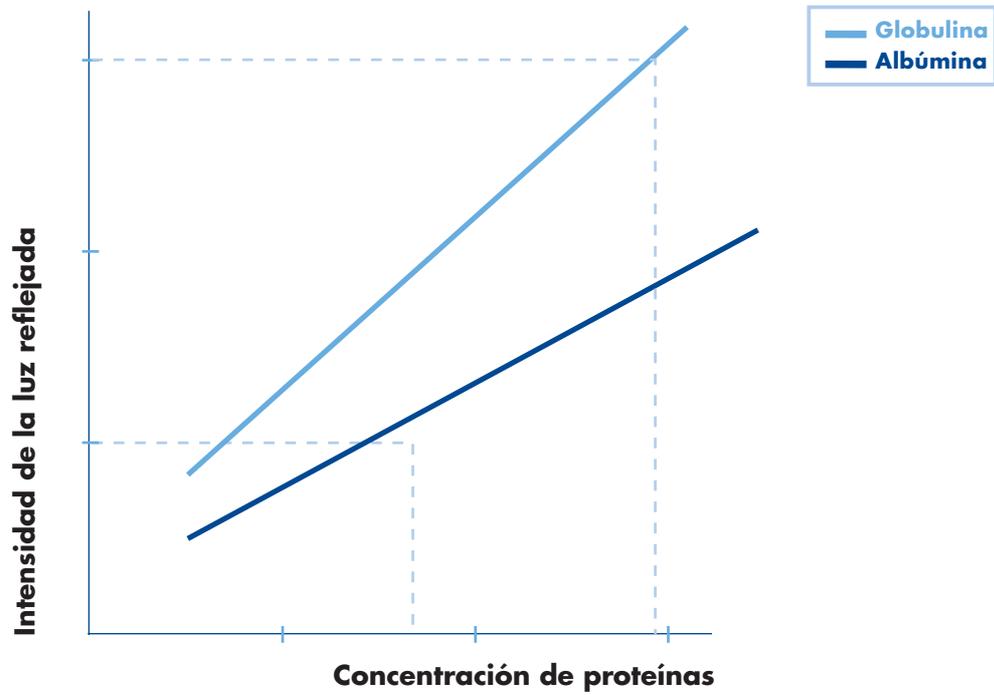


**FIGURA 37.** Kowa Laser Flare Meter FM - 500. Configuración del sistema para la captación, procesamiento e impresión de los datos obtenidos.  
TFM: Tubo fotomultiplicador.

una pantalla digital de cristal líquido que permite visualizar el resultado de la medición en fotones por milisegundo (fotones/mseg). El aparato también dispone de una impresora de papel térmico (**Figura 37**).

Según la ley de Rayleigh la intensidad de la luz reflejada es proporcional a seis veces el diámetro de las partículas proteicas presentes en el humor acuoso (**Figura 38**). Por lo tanto, la intensidad de la luz reflejada puede variar incluso si la concentración de proteínas es la misma. Por ello es recomendable realizar varias tomas de tyndallometría, para obtener una media (con su desviación estándar) de todos los valores obtenidos. Está establecido que el valor de tyndallometría normal debe estar situado por debajo de 10 fotones / mseg.

Así pues, mediante la tyndallometría es posible valorar cuantitativamente y de forma objetiva y reproducible la integridad de la barrera hematoacuosa ocular en el curso de una inflamación intraocular, realizar el seguimiento clínico de procesos inflamatorios crónicos que cursan con episodios subagudos, y a veces asintomáticos, de actividad inflamatoria, valorar y comparar la efectividad de tratamientos anti-inflamatorios, realizar el seguimiento clínico de la inflamación postoperatoria y, en líneas generales, analizar con precisión la concentración de proteínas en la cámara anterior en el transcurso de cualquier proceso que pueda alterar la permeabilidad de la barrera hematoacuosa ocular.



**FIGURA 38.** Intensidad de luz reflejada en función de la concentración de proteínas. Ante la presencia de dos solutos a igualdad de concentración, la luz reflejada es mayor en el soluto con mayor tamaño (Ley de Rayleigh)

# **ESTUDIO CLÍNICO**

# **IV**

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

## 4. 1. | Hipótesis del estudio

Con todos los conceptos teóricos revisados anteriormente, resulta evidente que en la fisiopatología de la retinopatía diabética están involucrados una gran cantidad de factores generales, vasculares y también ciertas moléculas, cuyo comportamiento bioquímico se ha incorporado recientemente a nuestro conocimiento, y que, sin duda alguna, colaboran de forma trascendental en los procesos de neoformación tisular que tanto complica la evolución de la enfermedad.

Por una parte, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) hemos visto que es una glicoproteína con un extraordinario poder de inducir la mitosis de las células endoteliales y, por lo tanto, de estimular la aparición de vasos neoformados en diferentes enfermedades. Igualmente a este factor se le atribuye un potente poder de inducción de la permeabilidad vascular<sup>169,171</sup>. Las concentraciones de VEGF en fluidos intraoculares de ojos con neovascularización activa (retinopatía diabética proliferativa, obstrucción de la vena central de la retina, desprendimiento de retina crónico, retinopatía de la prematuridad y otras vasculopatías oclusivas) están claramente elevadas, mientras que cuando no existe actividad vasoproliferativa (formas de retinopatía diabética no proliferativa, pacientes en los que el tratamiento ha controlado la neovascularización o, simplemente, en pacientes control) los niveles de VEGF son claramente menores<sup>164</sup>.

Por otro lado, en el contexto de una retinopatía diabética los signos clínicos que observamos en la exploración nos permiten clasificar la enfermedad en su forma no proliferativa o proliferativa, con o sin maculopatía asociada. Pero estos signos no sólo sugieren la severidad de la enfermedad, sino que también orientan hacia el grado de tendencia que la retinopatía diabética tiene a progresar hacia fases más avanzadas y graves de la enfermedad. Así, en la retinopatía diabética no proliferativa, sabemos que la presencia y la extensión de venas con arrosariamiento de su calibre, de hemorragias intrarretinianas

confluentes y de anomalías microvasculares intrarretinianas son signos clínicos de alta sospecha de que la retinopatía diabética se convierta, de forma inminente, en una forma proliferativa. Asimismo, en la retinopatía diabética proliferativa sabemos que la presencia de neovasos papilares o extrapapilares más o menos extensos condiciona las características de más o menos riesgo de pérdida visual en estos pacientes, según la clasificación modificada del ETDRS (Airlie-House).

Y finalmente, sabemos que el estado general del paciente diabético (función renal, presencia de hipertensión arterial asociada, dislipemia y grado de angiopatía) influye ostensiblemente en la evolución de la enfermedad ocular.

Analizando y relacionando todos estos fundamentos teóricos, y recordando que la tyndallometría aplicada a la cámara anterior, como nueva técnica no invasiva para medir el grado de turbidez inducido por proteínas, resulta muy útil para determinar el grado de permeabilidad vascular en algunas patologías inflamatorias, planteamos el trabajo bajo la siguiente hipótesis:

*“Si la retinopatía diabética proliferativa está asociada a unos niveles de VEGF intraoculares elevados, y el VEGF induce teóricamente un fenómeno de permeabilidad vascular, mediante la tyndallometría de la cámara anterior sería posible medir el grado de permeabilidad de la barrera hematoacuosa ocular en estos pacientes, extrapolando estos valores al índice de severidad y, por lo tanto de actividad proliferativa de la retinopatía diabética “*

## 4. 2. | Objetivos

Bajo el planteamiento de esta hipótesis general, diseñamos un estudio prospectivo con los siguientes objetivos primordiales a analizar:

1. Obtener datos epidemiológicos de una muestra de pacientes diabéticos susceptibles de tratamiento quirúrgico combinado (cirugía de la catarata y vitrectomía pars plana), incluyendo:
  - Datos antropométricos
  - Estado metabólico
    - Tipo de diabetes
    - Tratamiento hipoglucemiante
  - Control metabólico general
    - Perfil bioquímico valorando:
      - Hemoglobina
      - Hemoglobina glicosilada
      - Glucemia
      - Metabolismo lipídico
      - Creatinina
      - Fibrinógeno
      - Proteinograma
  - Complicaciones sistémicas asociadas
    - Nefropatía
    - Polineuropatía
    - Macroangiopatía
  - Tipo de retinopatía diabética
  - Agudeza visual, presión intraocular y tyndallometría
  - Valores de VEGF en humor acuoso y humor vítreo

2. Estudiar la relación entre la tyndallometría y los valores de VEGF en humor acuoso
3. Estudiar la relación entre la tyndallometría y los valores de VEGF en humor vítreo
4. Estudiar la relación entre los valores de VEGF en humor acuoso y vítreo
5. Estudiar el efecto de la fotocoagulación previa sobre los valores de tyndallometría y de VEGF en los humores acuoso y vítreo
6. Estudiar la relación entre el estado general del paciente y los valores de tyndallometría preoperatoria y de VEGF en los humores acuoso y vítreo, según:
  - a. El tipo de diabetes
  - b. El control metabólico
  - c. Las complicaciones sistémicas asociadas
7. Estudiar la relación entre las lesiones oculares asociadas y los valores de tyndallometría preoperatoria y de VEGF en los humores acuoso y vítreo:
  - a. Presencia / ausencia de neovascularización en el iris
  - b. Proliferaciones fibrovasculares papilares y extrapapilares visibles
  - c. Neuropatía óptica isquémica



**DISEÑO DEL ESTUDIO,  
MATERIAL Y METODOLOGÍA**

## 5. 1. | Muestra

### 5.1.1. | Selección de pacientes

El hecho de que, en nuestro medio -y en mi experiencia personal-, la prevalencia de cirugía de vítreo-retina en pacientes afectados de retinopatía diabética proliferativa resulte significativamente elevada respecto a otras patologías del segmento posterior del globo ocular, ha facilitado ostensiblemente la disponibilidad y selección de casos candidatos para formar parte de este estudio y, a la vez, ha permitido homogeneizar muy aceptablemente las características de la muestra a estudiar.

#### 5.1.1.1. | Criterios de inclusión

- Pacientes diabéticos (tipo 1 o tipo 2), afectados de catarata y de retinopatía diabética proliferativa susceptibles de tratamiento quirúrgico (cirugía combinada de catarata y vitrectomía por tres vías de entrada a nivel de la pars plana).
- Pacientes que, a pesar de haber sido tratados mediante fotocoagulación láser o bien crioterapia periférica, evolucionaron hacia una forma de retinopatía diabética proliferativa únicamente susceptible de tratamiento quirúrgico.

#### 5.1.1.2. | Criterios de exclusión

- He excluido del estudio todos aquellos casos en los que no fue posible la obtención de unos valores adecuados de tyndallometría, ya fuera por la presencia de anomalías corneales (vascularización, leucomas, epitelopatía difusa) o bien por la presencia de una lente intraocular en la cámara anterior.

- Para evitar lesiones en el endotelio corneal, en la cápsula anterior, o incluso para evitar el riesgo de inducir el desarrollo de una catarata yatrogénica en el momento de tomar la muestra de humor acuoso de la cámara anterior he descartado del estudio a aquellos pacientes con el cristalino transparente y, por tanto, no candidatos a una cirugía combinada de segmento anterior y posterior.
- Pacientes que, a pesar de haber sido tratados mediante fotocoagulación láser o bien crioterapia periférica, evolucionaron hacia una forma de retinopatía diabética proliferativa únicamente susceptible de tratamiento quirúrgico.
- Antecedentes de cirugía intraocular del segmento anterior (queratoplastia, cirugía de la catarata, cirugía de glaucoma) o bien pacientes tratados quirúrgicamente de una patología de segmento posterior que haya requerido una vitrectomía por vía pars plana, pues cualquiera de estos procedimientos podría alterar la permeabilidad de la barrera hematoacuosa ocular.
- Presencia de otras patologías oculares que comprometan significativamente la permeabilidad de la barrera hematoacuosa, como glaucoma o uveítis.
- Tratamientos tópicos que puedan alterar la permeabilidad de la barrera hematoacuosa ocular, como los agonistas muscarínicos (pilocarpina), los anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos (tópicos y/o sistémicos) y los agentes midriáticos.
- Pacientes con desprendimiento de retina traccional, regmatógeno o mixto, o bien con signos evidentes de tracción vítreo - retiniana sobre la región pre-ecuatorial del globo ocular, pues al realizar la toma de la muestra de humor vítreo no diluido (intercambio con aire) existe un alto riesgo de inducir una mayor tracción sobre la retina y originar roturas y lesiones retinianas yatrogénicas severas.

### 5.1.2. | Cálculo del tamaño muestral

En el momento de diseñar la investigación, en mayo de 1.999, realizamos el cálculo del tamaño muestral para planificar la inclusión de los pacientes. Teniendo en cuenta que el objetivo principal del estudio sería el estudio de la asociación entre los valores de concentración de VEGF y los valores de la tyndallometría, considerando que para estudiar la asociación entre dos variables cuantitativas se requiere habitualmente la utilización del coeficiente de correlación  $r$  de Pearson y asumiendo que las dos variables se distribuirían siguiendo la ley normal, el número de sujetos necesarios se obtuvo aplicando la siguiente fórmula\*:

$$N = \left[ \frac{(Z_a + Z_b)}{0,5 \times \ln [(1+r)/(1-r)]} \right]^2 + 3$$

\* Argimón Payas JM, Jiménez Villa J. **Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud.** Ed. Mosby / Doyma Libros. Barcelona, 1994.

En donde:

N: Número de sujetos necesarios para el estudio

Z<sub>a</sub>: Valor de Z correspondiente al riesgo a fijado

Z<sub>b</sub>: Valor de Z correspondiente al riesgo b fijado

ln: Logaritmo natural o neperiano

r: Valor del coeficiente de correlación que se supone que existe en la población

Fijamos los siguientes parámetros:

Hipótesis	Bilateral
Niveles de error	riesgo a: 0,05 valor $Z_a$ : 1,96 riesgo b: 1,65 valor $Z_b$ : 1,65 potencia $(1 - b)$ : 90%

Para fijar el valor  $r$  del coeficiente de correlación de Pearson llevamos a cabo una búsqueda en la literatura científica publicada entre 1990 y 1999 mediante el motor de búsqueda MEDLINE de Internet, pero no fue posible localizar ningún trabajo que proporcionara conjuntamente datos de tyndall y de VEGF.

Ante la ausencia de datos bibliográficos en la literatura científica disponible que facilitara datos aproximados sobre el valor del coeficiente de correlación, optamos por aplicar la fórmula fijando el valor  $r$  teórico, esperable, que se suponía era el existente.

El cálculo se repitió con distintos valores  $r$  teóricos para facilitar la decisión del tamaño muestral a fijar.

Los tamaños muestrales obtenidos son los siguientes:

Valor r teórico	N de sujetos necesarios (riesgo a: 0,05; riesgo b: 0,10)
0,40	62
0,45	48
0,50	38
0,55	30
0,60	25
0,65	20
0,70	17
0,75	14
0,80	12
0,85	10
0,90	8
0,95	6

Estos tamaños muestrales podían reducirse fijando el riesgo b en 0,20 (que proporciona una potencia del 80%, valor estándar muy aceptable). El número de sujetos necesarios obtenidos tras este ajuste fueron los siguientes:

Valor r teórico	N de sujetos necesarios (riesgo a: 0,05; riesgo b: 0,20)
0,40	47
0,45	36
0,50	29
0,55	24
0,60	19
0,65	16
0,70	13
0,75	11
0,80	10
0,85	8
0,90	7
0,95	5

Ante estos datos, decidimos emplear una estrategia abierta de inclusión de pacientes. Tras incluir 45 pacientes en el estudio, planificamos realizar un análisis intermedio para decidir la necesidad de incluir más casos. Este análisis preliminar permitiría obtener datos de correlación entre las dos variables, por lo que podría ajustarse la fórmula del cálculo del tamaño muestral y podría calcularse el poder estadístico de las pruebas de significación estadística.

### 5.1.3. | Cálculo del poder estadístico

A principios de Enero de 2002 el estudio ya incluía 45 pacientes. En este momento decidimos crear una base de datos donde únicamente se introdujeron las variables principales (tyndallometría y VEGF en los humores acuoso y vítreo), necesarias para calcular el poder estadístico con una muestra  $n = 45$ . Con estos datos analizamos la correlación entre dichas variables y realizamos los cálculos necesarios para decidir la necesidad o no de incluir más pacientes en el estudio.

Expongo a continuación los resultados obtenidos en el análisis interino con esta muestra de 45 pacientes, incluyendo dos gráficos de dispersión que describen la relación entre la tyndallometría y el VEGF en los humores acuoso y vítreo y las cifras de la correlación entre variables.

#### Correlación entre el VEGF en el humor acuoso y en el humor vítreo

	R de Pearson		Rho de Spearman	
	r	p	r	p
VEGF acuoso - VEGF vítreo	0,979	0,000	0,971	0,000

Mediante las pruebas estadísticas de R de Pearson y de Rho de Spearman constatamos una correlación altamente significativa ( $p = 0,000$ ) entre los niveles de VEGF en el humor acuoso y los niveles de VEGF en el humor vítreo, con una r de 0,979 y de 0,971, respectivamente.

### Correlación entre la tyndalometría y las dos cifras de VEGF

		VEGF en humor acuoso		VEGF en humor vítreo	
		r	p	r	p
Tyndalometría	R de Pearson	0,926	0,000	0,885	0,000
	Rho de Spearman	0,994	0,000	0,966	0,000

Igualmente la correlación entre las cifras de VEGF en los humores acuoso y vítreo se correlacionó muy significativamente con los niveles de tyndalometría ( $p = 0,000$ ), tal como demuestran los siguientes dos gráficos de dispersión.

#### Gráfico de dispersión: relación entre tyndalometría y VEGF en humor acuoso

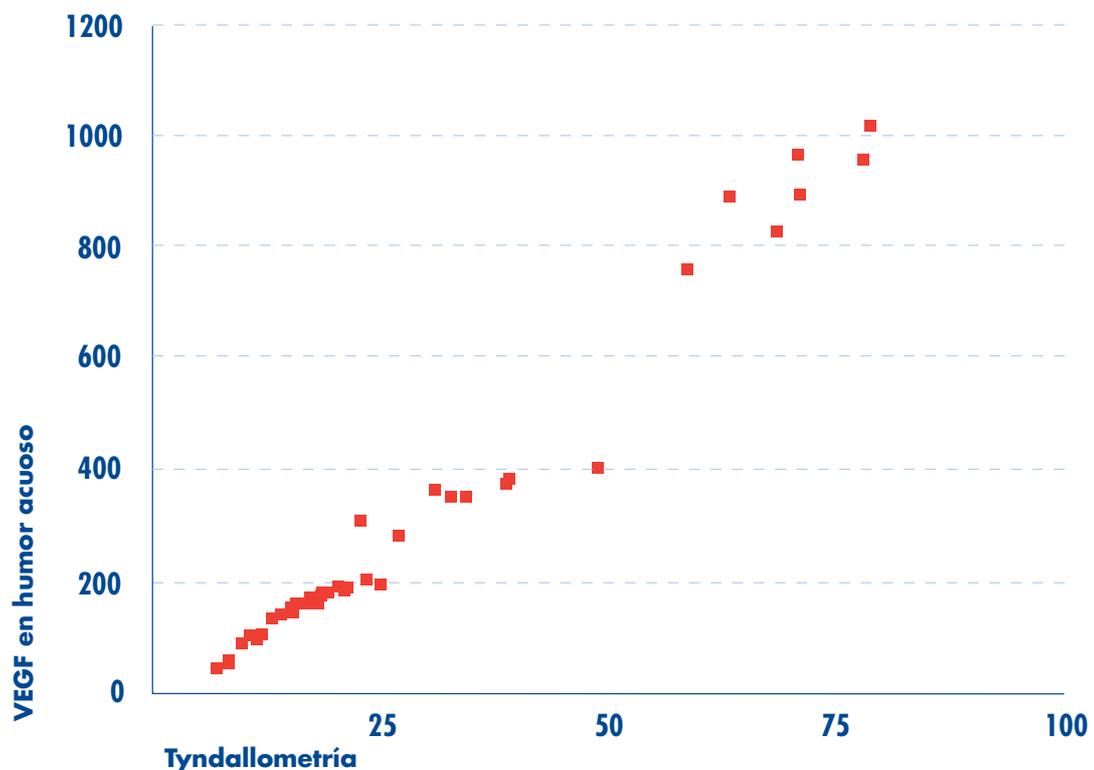
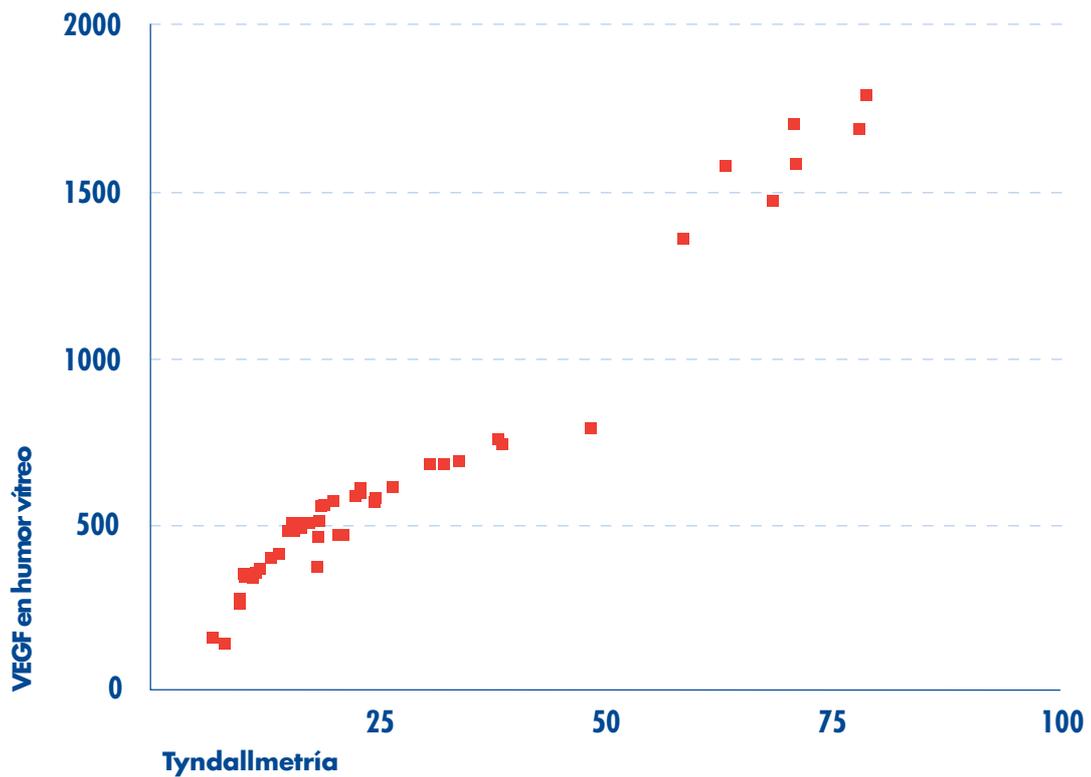
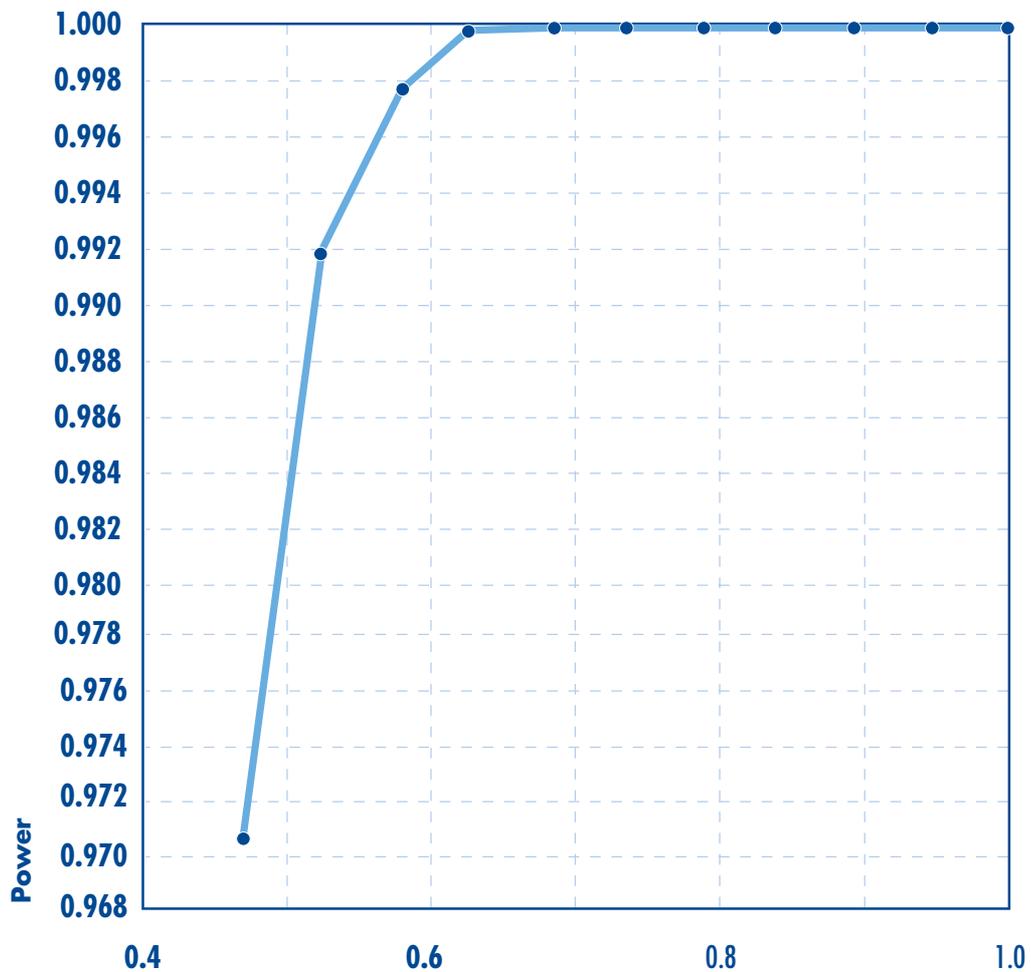


Gráfico de dispersión: relación entre tyndallometría y VEGF en humor vítreo



El cálculo de poder estadístico para correlaciones obtenidas en muestras de 45 pacientes queda resumido muy gráficamente en el siguiente gráfico:

**Effect size r**

Total sample size=45, Alpha=0.05  
 Test is one-tailed

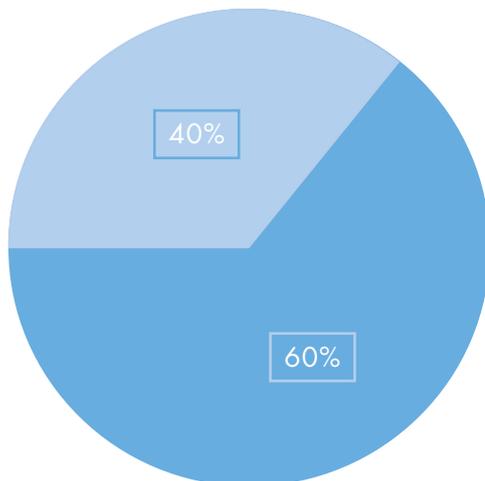
Note: Accuracy mode

Si trasladamos al gráfico los valores obtenidos en las correlaciones, (todos los valores  $r$  superiores a 0,8) observamos que el poder estadístico alcanzado en todos los casos ya es el máximo (1) por lo que aumentar el tamaño muestral no supondría aumentar potencia en las pruebas estadísticas.

A la vista de estos resultados, decidimos no incluir más pacientes en el estudio y proseguir con el trabajo analizando todas las variables de los 45 pacientes para obtener finalmente las conclusiones.

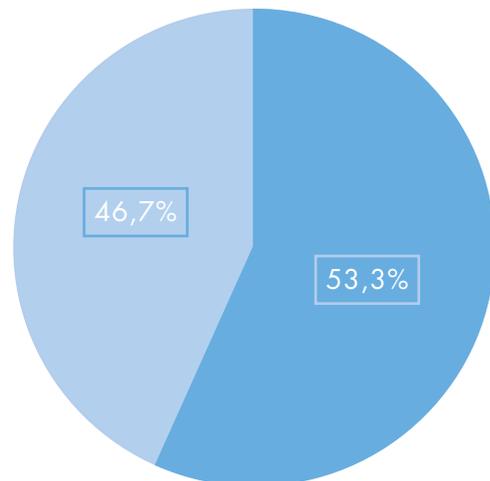
### 5.1.3. | Muestra del estudio

La muestra del estudio quedó así definitivamente constituida con un total de 45 pacientes, 18 varones (40%) y 27 mujeres (60%), con una edad media de 55,8 años (SD  $\pm$ 13,4; rango [27 – 75] ). El ojo intervenido es el derecho en el 53,3% de los casos (n =24) y el izquierdo en el 46,7% (n =21).



Distribución por sexo  
n=45

■ Varones (18) ■ Mujeres (27)



Distribución según  
el ojo intervenido

■ Derecho (53,3%) ■ Izquierdo (46,7%)

## 5. 2. | Protocolo de estudio y obtención de las muestras

### 5.2.1. | Formulario de recogida de datos

La hoja de registro para la recogida de datos fue diseñada por el autor para obtener directamente de la historia clínica los datos generales de filiación del paciente, el tipo de diabetes mellitus y su tratamiento, valores analíticos relacionados con el control metabólico, complicaciones sistémicas, clasificación y lesiones asociadas a la retinopatía diabética proliferativa, datos de la exploración clínica ocular y los valores de VEGF en humor acuoso y humor vítreo (**Ver formulario adjunto en la siguiente página**).

### 5.2.2. | Obtención de las muestras a analizar

En los 45 casos estudiados, las muestras de humor acuoso y humor vítreo para procesar fueron obtenidas durante la intervención quirúrgica realizada por el mismo cirujano (Javier Elizalde), mediante las técnicas detalladas a continuación:

#### 5.2.2.1. | Humor acuoso

Una vez colocado el blefarostato, y antes de realizar cualquier maniobra que pudiera inducir inflamación ocular, y por lo tanto descompensar la barrera hematoacuosa ocular, realizamos una paracentesis valvulada en la periferia corneal con un bisturí de diamante y preferiblemente sin extravasación de humor acuoso. Esta paracentesis se hace coincidir expresamente con una de las vías de abordaje para continuar posteriormente con las maniobras de la cirugía de la catarata por pequeña incisión.

**ESTUDIO CUANTITATIVO DE LA BARRERA HEMATOACUOSA OCULAR COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA**

**PROTOCOLO DE EVALUACIÓN (Hoja de Registro)**

**FILIACIÓN DEL PACIENTE**

Número de orden: \_\_\_\_\_ N° Historia Clínica: \_\_\_\_\_ Fecha de la cirugía: \_\_\_\_\_

Ojo intervenido  1. derecho  2. izquierdo Sexo:  1. masculino  2. femenino Edad: \_\_\_\_\_ (años)

Peso: \_\_\_\_\_ kg Talla: \_\_\_\_\_ cm Índice masa corporal (IMC): \_\_\_\_\_

**ESTADO METABÓLICO**

- Tipo de diabetes  1. Tipo 1 si 1: Diagnóstico: \_\_\_\_\_ meses  
 2. Tipo 2 si 2: Duración conocida: \_\_\_\_\_ meses
- Tratamiento hipoglucemiante
 

Insulina <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> NPH dosis/día _____ <input type="checkbox"/> rápida dosis/día _____ <input type="checkbox"/> otras dosis/día _____ Total dosis/día _____	<input type="checkbox"/> Sólo dieta Antidiabéticos orales <input type="checkbox"/> Metformina dosis _____ mgr/día <input type="checkbox"/> Sulfonilureas tipo _____ dosis _____ mgr/día <input type="checkbox"/> Acarbosa dosis _____ mgr/día
---	---

**CONTROL METABÓLICO**

- |  |   |   |  |                                     |  |   |   |   |                                       |                              |  |   |  |  |                                    |                                  |
|--|---|---|--|-------------------------------------|--|---|---|---|---------------------------------------|------------------------------|--|---|--|--|------------------------------------|----------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hb _____ g/L <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="font-size: 2em;">{</td><td>Hombres (130 - 180)<br/>Mujeres (120 - 160)<br/>Niños (110 - 160)</td></tr></table></li> <li>● HbA1c _____ % (2,9 - 4,6)</li> <li>● Glucemia _____ mmol/L (4,22 - 6,11)</li> <li>● Metabolismo lipídico           <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>Colesterol Total _____ mmol/L (&lt; 5,20)</td></tr> <tr><td>Triglicéridos _____ mmol/L (&lt; 2,29)</td></tr> <tr><td>HDL - Colesterol _____ mmol/L (&gt; 0,90)</td></tr> </table> </li> <li>● Creatinina _____ μ mo/L <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="font-size: 2em;">{</td><td>Hombres (53 - 97)<br/>Mujeres (44 - 80)<br/>Niños (53 - 97)</td></tr></table></li> <li>● Fibrinógeno _____ mgr/dL (200 - 500)</li> </ul> | {   | Hombres (130 - 180)<br>Mujeres (120 - 160)<br>Niños (110 - 160) | Colesterol Total _____ mmol/L (< 5,20) | Triglicéridos _____ mmol/L (< 2,29) | HDL - Colesterol _____ mmol/L (> 0,90) | { | Hombres (53 - 97)<br>Mujeres (44 - 80)<br>Niños (53 - 97) | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Proteinograma           <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>Proteínas totales _____ g/L (65 - 82)</td></tr> <tr><td>Albumina _____ g/L (35 - 48)</td></tr> <tr><td>Globulinas totales _____ g/L (19 - 34)</td></tr> <tr><td>Cociente albúmina /globulinas totales _____ g/L (1,15 - 2,15)</td></tr> <tr><td>α<sub>1</sub> globulina _____ g/L (1,2 - 3,2)</td></tr> <tr><td>α<sub>2</sub> globulina _____ g/L (4,1 - 8,3)</td></tr> <tr><td>β globulina _____ g/L (5,8 - 10,3)</td></tr> <tr><td>γ globulina _____ g/L (7,5 - 14)</td></tr> </table> </li> </ul> | Proteínas totales _____ g/L (65 - 82) | Albumina _____ g/L (35 - 48) | Globulinas totales _____ g/L (19 - 34) | Cociente albúmina /globulinas totales _____ g/L (1,15 - 2,15) | α <sub>1</sub> globulina _____ g/L (1,2 - 3,2) | α <sub>2</sub> globulina _____ g/L (4,1 - 8,3) | β globulina _____ g/L (5,8 - 10,3) | γ globulina _____ g/L (7,5 - 14) |
| {  | Hombres (130 - 180)<br>Mujeres (120 - 160)<br>Niños (110 - 160) |   |  |                                     |  |   |   |   |                                       |                              |  |   |  |  |                                    |                                  |
| Colesterol Total _____ mmol/L (< 5,20)   |   |   |  |                                     |  |   |   |   |                                       |                              |  |   |  |  |                                    |                                  |
| Triglicéridos _____ mmol/L (< 2,29)  |   |   |  |                                     |  |   |   |   |                                       |                              |  |   |  |  |                                    |                                  |
| HDL - Colesterol _____ mmol/L (> 0,90)   |   |   |  |                                     |  |   |   |   |                                       |                              |  |   |  |  |                                    |                                  |
| {  | Hombres (53 - 97)<br>Mujeres (44 - 80)<br>Niños (53 - 97)       |   |  |                                     |  |   |   |   |                                       |                              |  |   |  |  |                                    |                                  |
| Proteínas totales _____ g/L (65 - 82)  |   |   |  |                                     |  |   |   |   |                                       |                              |  |   |  |  |                                    |                                  |
| Albumina _____ g/L (35 - 48)   |   |   |  |                                     |  |   |   |   |                                       |                              |  |   |  |  |                                    |                                  |
| Globulinas totales _____ g/L (19 - 34)   |   |   |  |                                     |  |   |   |   |                                       |                              |  |   |  |  |                                    |                                  |
| Cociente albúmina /globulinas totales _____ g/L (1,15 - 2,15)  |   |   |  |                                     |  |   |   |   |                                       |                              |  |   |  |  |                                    |                                  |
| α <sub>1</sub> globulina _____ g/L (1,2 - 3,2)   |   |   |  |                                     |  |   |   |   |                                       |                              |  |   |  |  |                                    |                                  |
| α <sub>2</sub> globulina _____ g/L (4,1 - 8,3)   |   |   |  |                                     |  |   |   |   |                                       |                              |  |   |  |  |                                    |                                  |
| β globulina _____ g/L (5,8 - 10,3)   |   |   |  |                                     |  |   |   |   |                                       |                              |  |   |  |  |                                    |                                  |
| γ globulina _____ g/L (7,5 - 14)   |   |   |  |                                     |  |   |   |   |                                       |                              |  |   |  |  |                                    |                                  |

**COMPLICACIONES ASOCIADAS**

- NEFROPATÍA**  1. Si  2. No
- a) Microalbuminuria  1. positivo >20  2. negativo Proteinuria  1. positivo  2. negativo si positivo \_\_\_\_\_ gr/l
- b) Diagnóstico de Hipertensión arterial  1. Si  2. No En tratamiento:  1. Si  2. No Controlada:  1. Si  2. No
- P diastólica: \_\_\_\_\_ mmHg  
P sistólica: \_\_\_\_\_ mmHg
- c) Insuficiencia renal  1. Si  2. No Diálisis:  1. Si  2. No
- POLINEUROPATÍA**  1. Si  2. No  
(Diagnóstico clínico)
- MACROANGIOPATÍA**
- Cardiopatía isquémica (alteraciones en el ECG)  1. Si  2. No
- Enfermedad vascular periférica  1. Si  2. No

**RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA**

## • Clasificación (Airlie-House):

- Sin características de alto riesgo }  Leve  
 Con características de alto riesgo }  Moderada  
 Avanzada

## • Lesiones segmento posterior:

- |  |               |                          |  |
|--|---------------|--------------------------|--|
| Hemorragia vítrea / subhialoidea                   | 1. Si / 2. No | <input type="checkbox"/> |  |
| Desprendimiento de retina traccional               |               | <input type="checkbox"/> | Si sí: <input type="checkbox"/> 1. con compromiso del polo posterior<br>2. sin compromiso del polo posterior |
| Desprendimiento de retina regmatógeno              |               | <input type="checkbox"/> |  |
| Proliferación fibrovascular papilar                |               | <input type="checkbox"/> |  |
| Proliferación fibrovascular extrapapilar           |               | <input type="checkbox"/> |  |
| Edema macular                                      | Tipo:         | <input type="checkbox"/> | 1. focal 2. EMCS 3. EM Difuso 4. EMQ   |
| Neuropatía óptica isquémica<br>(palidez subjetiva) |               | <input type="checkbox"/> |  |

• Fotocoagulación / criocoagulación previa:  
(Diagnóstico intraoperatorio)

- |              |                          |                          |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
|              | 1. Si / 2. No            |                          |
| sólo focal   | <input type="checkbox"/> |                          |
| <1 cuadrante | <input type="checkbox"/> |                          |
| 1 cuadrante  | <input type="checkbox"/> |                          |
| 2 cuadrantes | <input type="checkbox"/> |                          |
| 3 cuadrantes | <input type="checkbox"/> | (o bien panFCG dispersa) |
| 4 cuadrantes | <input type="checkbox"/> |                          |

- |                       |                          |               |               |                          |
|-----------------------|--------------------------|---------------|---------------|--------------------------|
| • Neovasos en el iris | 1. Si / 2. No            |               | 1. Si / 2. No |                          |
|                       | <input type="checkbox"/> | 1. Si / 2. No | 1. Si / 2. No | <input type="checkbox"/> |
|                       |                          |               |               | <input type="checkbox"/> |
|                       |                          |               |               | <input type="checkbox"/> |
|                       |                          |               |               | <input type="checkbox"/> |

- Glaucoma neovascular:  1. Si / 2. No

**EXPLORACIÓN OCULAR**

## • Agudeza visual

ojo intervenido:

ojo contralateral:

## • PIO \_\_\_\_\_ mm Hg

• Tyndallmetría preoperatoria \_\_\_\_\_  $\pm$  SD \_\_\_\_\_ (fotones / mseq)

• Tyndallmetría ojo contralateral \_\_\_\_\_  $\pm$  SD \_\_\_\_\_ (fotones / mseq)

**ANÁLISIS PEROPERATORIOS**HUMOR ACUOSO

• VEGF \_\_\_\_\_ pg/mL

HUMOR VITREO

• VEGF \_\_\_\_\_ pg/mL

A continuación utilizamos una aguja de 30G acoplada a una jeringa de insulina para realizar la aspiración de 0,1 - 0,15 ml de humor acuoso, evitando el contacto del extremo de la aguja con la cápsula anterior del cristalino, con el iris y con el endotelio corneal.

Para realizar la obtención de humor acuoso también hemos utilizado la técnica de punción directa con la aguja de 30G mencionada o bien con la micropipeta diseñada por James O'Rourke (Farmington, Connecticut, USA) con una aguja de 30G diseñada para tal fin, conectada a un pequeño contenedor estéril de polietileno (VISITEC®, n.º de catálogo 5168) (**Figura 39**).



**FIGURA 39.** Micropipeta de O'Rourke para la aspiración directa de humor acuoso.

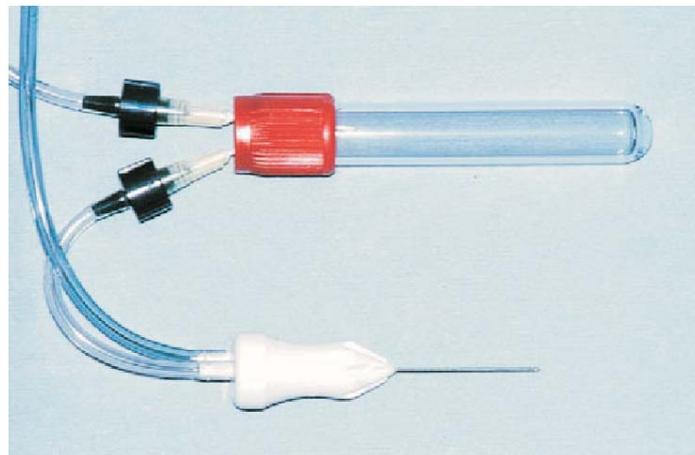
### 5.2.2.2. | Humor vítreo

Después del primer tiempo quirúrgico (obtención de la muestra de humor acuoso y cirugía de la catarata con implante de lente intraocular) procedemos a la obtención de la muestra de humor vítreo a través de la pars plana. Como en la mayoría de los casos de cirugía de vítreo, iniciamos el procedimiento realizando dos colgajos conjuntivales (nasal y temporal), cauterizando a continuación los pequeños vasos conjuntivales y episclerales que se descompensan y suturando una infusión de 4mm a nivel de la pars plana con vicryl de 7/0.

Una vez suturada la vía de infusión a 3,8 mm del limbo esclerocorneal, realizamos dos esclerotomías en los meridianos de las 10h y 2h (esclerotomías de trabajo) a la misma distancia mencionada respecto al limbo, a través de las cuales introducimos la fibra óptica de endoiluminación y un vitrectomo especialmente modificado, diseñado por el autor, para la toma de una muestra de humor vítreo (**Figura 40**). Este instrumento permite la obtención directa de humor vítreo al contenedor estéril que se remitirá posteriormente al laboratorio, sin necesidad de realizar ningún trasvase. El vitrectomo modificado resulta igualmente muy útil para la obtención de muestras en casos de endoftalmitis infecciosa o en casos de inflamación intraocular.

Para no alterar los valores de VEGF es importante realizar una toma de humor vítreo no diluido. Para ello, antes de conectar la cánula de la infusión a la cavidad vítrea, siempre purgamos a aire el circuito de la vía a la que está conectada. Tras introducir la fibra óptica en la cavidad vítrea, introducimos el vitrectomo modificado y, activando primero el corte e inmediatamente después la aspiración, actuando simultáneamente, obtenemos la muestra adecuada (aproximadamente 0,5 ml).

Una vez obtenida la muestra suficiente continuamos con la intervención quirúrgica (vitrectomía por vía pars plana), cambiando el vitrectomo modificado por un vitrectomo convencional y abriendo la vía de infusión a líquido.



**FIGURA 40.** Sistema de conexiones del vitrectomo modificado con el tubo contenedor de la muestra para la obtención de humor vítreo no diluido diseñado por J. Elizalde y R. Carretié (J. Elizalde y R. Carretié).

### 5.2.3. | Procesamiento de las muestras

#### 5.2.3.1. | Recepción de muestras y conservación

Para procesar adecuadamente las muestras obtenidas durante la intervención quirúrgica, es necesario trasvasar el humor vítreo a un tubo de polipropileno de 3 mL, convenientemente identificado, y centrifugarlo a 600 g durante 5 minutos. A continuación se recoge el sobrenadante.

La muestra de humor acuoso también es preciso trasvasarla, en este caso a un tubo eppendorf de 0,5 mL, con su identificación adecuada.

Las muestras identificadas las guardamos en una gradilla especial en el congelador (a -70 de temperatura) hasta su procesamiento.

#### 5.2.3.2. | Reactivos y material general

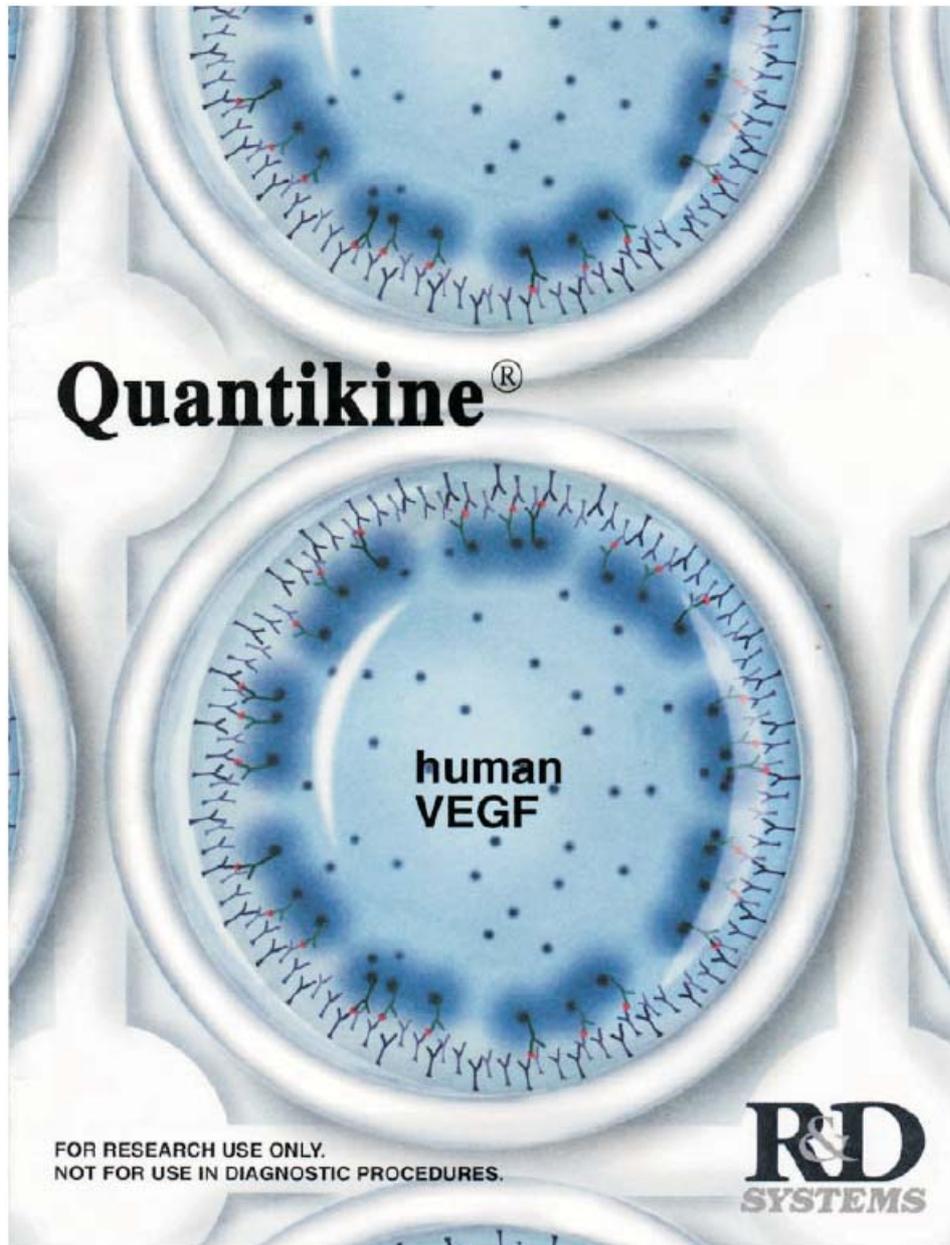
Para el estudio de los niveles de VEGF hemos utilizado el equipo Quantikine Human VEGF (**Figura 41**), con el número de catálogo DVE00 distribuido por R&D Systems Inc. (Minneapolis, USA), que incluye:

- Microplaca de 96 pocillos recubiertos con Mab frente a VEGF
- Anticuerpo policlonal contra VEGF, conjugado con HRP
- Estándar: VEGF recombinante humano (2000 pg/vial)
- Diluyente de ensayo RD1W (diluyente con base proteica tamponada)
- Diluyente del estándar RD5K (diluyente especial para muestras de sobrenadante de cultivo)

- Tampón de lavado concentrado
- Reactivo de color A: Peróxido de hidrógeno estabilizado
- Reactivo de color B: Cromógeno (TMB)
- Solución de parada: Ácido sulfúrico 2N
- Hoja de plástico adhesivo

Y como material general fue necesario la utilización de:

- Pipetas automáticas de volumen variable (microlitros): 10 - 100 ml, 20 - 200 ml y 200 -1000 ml
- Tubos de polipropileno de 3 ó 5 mL
- Agitador de torbellino (Vortex)
- Estufa de incubación a 37 °C
- Lavador de placas ELISA, MULTIWASH
- Fotodensitómetro de placas ELISA, ANTHOS



**FIGURA 41.** Reactivo utilizado para medir el VEGF en el humor acuoso y en el humor vítreo (Quantikine Human VEGF, R&D Systems Inc. Minneapolis, USA)