

# CAPÍTULO II

## FISIOPATOLOGÍA

Blanes JI., Lluch I., Morillas C., Nogueira JM., Hernández A.

- 1.- Introducción
- 2.- Neuropatía
- 3.- Macroangiopatía
- 4.- Infección

### 1.- INTRODUCCIÓN

El Grupo de Consenso sobre Pie Diabético de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular propone definirlo como "una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática inducida por la hiperglicemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia, y previo desencadenante traumático, se produce la lesión y/o ulceración del pie".

Dicho Consenso establece que el conocimiento de la fisiopatología del pie diabético (PD) es esencial para obtener resultados no tan sólo eficaces, sino también eficientes en su prevención y tratamiento.

Cuando un enfermo diabético desarrolla una úlcera en el pie, ésta tiene en principio limitadas probabilidades de cicatrizar con facilidad; más de infectarse y que esta infección difunda y que, con relativa facilidad, conduzca a una gangrena que suponga finalmente la amputación.

En la fisiopatología del PD existen tres factores fundamentales: *la neuropatía, la isquemia y la infección*.

La *Neuropatía* predispone a los microtraumatismos inadvertidos. La *isquemia* es secundaria a las lesiones arterioescleróticas. Desde el punto de vista fisiopatológico, la aterosclerosis arterial en el enfermo diabético no presenta elementos diferenciables con respecto al no diabético, pero sí una

determinada mayor prevalencia en sus morfología y topografía: frecuentemente las lesiones son multi-segmentarias y afectan al sector fémoro-poplíteo y tibio-peroneo de forma bilateral. El tercer factor, la *infección*, es secundaria a las alteraciones inmunológicas y a la situación de isquemia descrita.

### 2.- NEUROPATÍA

El Grupo de Estudio de la Diabetes Mellitus (DM) de la Organización Mundial de la Salud, en su tercer informe técnico, considera la neuropatía como "*la complicación más frecuente de la enfermedad*".

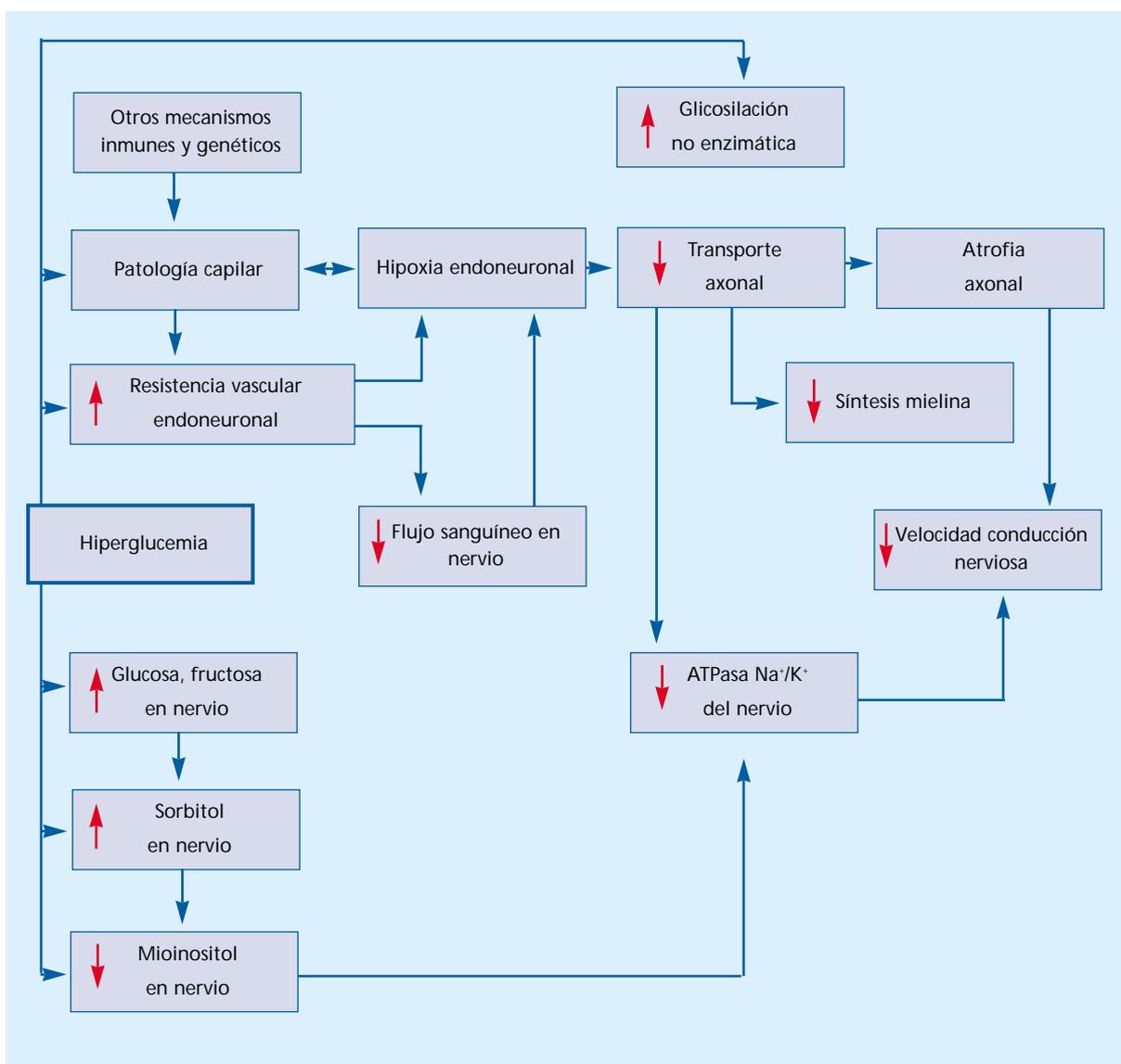
Sin embargo, a pesar de su frecuencia y de su importancia, la neuropatía es, de todos los aspectos degenerativos de la diabetes, probablemente la menos conocida y la peor estudiada.

Es difícil determinar con exactitud, como se ha mencionado en el Capítulo I, la incidencia y la prevalencia de la neuropatía diabética (ND), ya que varían en función del criterio seguido para su definición y el método empleado para su exploración. Por ello no debe sorprender la disparidad de las cifras de prevalencia existentes en la literatura, y que oscilan entre el 0% y el 93% .

Los signos y síntomas de ND son manifestados por el enfermo diabético únicamente en el 10%-15% de todos los casos y, por tanto, las cifras más bajas de prevalencia se obtienen cuando el estudio se realiza exclusivamente con los datos de la anamnesis clínica.

Sin embargo, la disminución de la velocidad de conducción nerviosa es evidenciable en el 70-80% de los enfermos diabéticos incluso antes de que aparezcan los síntomas y signos clínicamente manifiestos. Con una evolución de veinticinco años de

Tabla I  
Esquema de la fisiopatología de la neuropatía diabética



la DM, más del 50% de éstos presentan signos clínicos de ND.

Diversos autores estiman que cuatro de cada diez enfermos diabéticos presentan algún tipo de alteración neurológica en el momento del diagnóstico de la DM, alteración que ha podido correlacionarse con el grado de control metabólico de la hiperglucemia y con los años de evolución de la DM.

Datos procedentes de la experimentación básica y clínica sugieren que, en la secuencia

de los procesos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo de la ND, el metabólico es el inicial; el vascular funcional interviene a continuación y, finalmente, la microangiopatía se halla implicada en períodos evolutivos más avanzados (Tabla I).

### Alteraciones metabólicas

Las principales anomalías metabólicas evidenciadas son:

### a).- Acumulación de sorbitol

Se ha implicado la ND con la vía metabólica del sorbitol y la formación de polioles, al igual que se ha localizado en la catarata diabética.

La enzima aldosa-reductasa convierte de forma irreversible la glucosa en sorbitol.

Una segunda enzima, el sorbitol-deshidrogenasa, interviene en la formación de la fructosa a partir del sorbitol.

La aldosa-reductasa está presente en todos los tejidos donde se produce lesión en la DM: el cristalino, los pericitos de los capilares retinianos, el riñón, el endotelio vascular, y las células de Schwann de los nervios periféricos.

El proceso por el cual el sorbitol acumulado tiene capacidad para generar lesión no queda totalmente aclarado, si bien una posibilidad estudiada es la producción de edema intraneural en relación a la presión oncótica que genera el poliol, y que secundariamente repercutiría en la lesión progresiva de la célula de Schwann y en su desmielinización segmentaria.

Estudios recientes establecen que el mioinositol —polialcohol cíclico de seis carbonos, que se encuentra en concentraciones cinco veces superiores en el nervio que en el plasma— se depleciona en los nervios del enfermo diabético, siendo este efecto parcialmente normalizado con el tratamiento insulínico.

La disminución en la velocidad de conducción del nervio está relacionada con el contenido de mioinositol, y en la DM experimental y utilizando inhibidores de la aldosa-reductasa, se logra recuperar los niveles de mioinositol, hecho que indicaría que el aumento del sorbitol promueve la depleción del mismo.

La disminución de fosfoinositoles altera el nivel intracelular de diacilglicerol y, secundariamente, se ve afectada la bomba de Na/K ATPasa, mecanismo imprescindible en la conducción neurológica.

La protein-kinasa, enzima que regula la bomba de Na/K ATPasa, y que es estimulada por el diacilglicerol, se encuentra disminuida por la alteración de los fosfoinositoles, y ello contribuye a la anomalía funcional de la célula nerviosa.

Además de la vía de los polioles, deben tenerse en cuenta otros fenómenos que se encuentran en la base de la microangiopatía tales como la glucosilación no enzimática de las proteínas y la glucosilación de la mielina, con desestructuración de las proteínas de la célula de Schwann.

La vía del sorbitol o poliol es una vía alternativa del metabolismo de la glucosa. La conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato es dependiente del nivel plasmático de insulina, mientras que la generación de sorbitol es independiente del mismo y depende únicamente de la concentración disponible de glucosa no fosforilada.

Cuando está aumentada, como sucede en la DM, la vía del poliol se activa y como consecuencia se produce un acúmulo de sorbitol y fructosa en diversos tejidos.

Sin embargo, el mecanismo por el cual el acúmulo de sorbitol puede producir daño tisular persiste actualmente como punto de discusión.

Se ha argumentado que la acumulación de sorbitol y fructosa en las células nerviosas daría lugar a edematización y disfunción celular, bien por efecto tóxico directo, bien por efecto osmótico. Sin embargo, las concentraciones de sorbitol en los nervios de los enfermos diabéticos son micromolares, excesivamente bajas para que sean osmóticamente significativas. Y, aunque no se cuestiona la presencia de un aumento de sorbitol fructosa en relación directa con el grado de neuropatía, parece más probable que sean otras alteraciones metabólicas secundarias a la activación de la vía del poliol las responsables de la neuropatía periférica.

### b).- Déficit de mioinositol

El mioinositol es un polialcohol cíclico estructuralmente parecido a la glucosa.

En la DM sus valores plasmáticos y su concentración en el citoplasma de las células nerviosas se hallan disminuidos, y se normalizan con posterioridad a la administración de insulina.

El elevado nivel plasmático de glucosa existente en la DM comporta que ésta atraviese fácilmente la membrana de las células nerviosas, y que éstas la utilizan como sustrato energético, inhibiendo de

forma competitiva el transporte de mioinositol y reduciendo sus niveles tisulares. Paralelamente, la acumulación de sorbitol impide también el paso de mioinositol al interior celular.

El mioinositol es el eslabón de unión de un ciclo que controla los niveles intraneurales de la actividad ATP-asa del Na y de K y, por tanto, la velocidad de conducción nerviosa.

### c).- Disminución de la actividad ATP-asa de la membrana

El descenso de la actividad ATP-asa está relacionado con las alteraciones funcionales y con los cambios estructurales que de forma precoz se producen en las estructuras nerviosas en la DM.

El mioinositol parece ser el nexo de unión del ciclo que controla los niveles intraneurales de la actividad ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . Cuando en el enfermo diabético se utilizan los inhibidores de la aldosa reductasa se observa la disminución del contenido de mioinositol y de la actividad de la ATP-asa, mejorando la disfunción nerviosa e incrementando la regeneración de las fibras nerviosas.

Todo ello sustenta el criterio de la existencia de una interrelación entre la vía del sorbitol —probablemente de baja trascendencia metabólica en condiciones de normogluemia pero que se activa en las de hipergluemia—, el déficit de mioinositol y la disminución en la actividad ATP-asa de membrana, conduciendo todas estas circunstancias al deterioro de la función nerviosa.

### d).- Glicosilación no enzimática de las proteínas

Una de las consecuencias de mayor trascendencia metabólica que comporta la hipergluemia mantenida es la glicosilación no enzimática de las proteínas, hecho bien conocido en la DM, y que afecta a todas las proteínas del organismo. Entre ellas, la mielina, la tubulina y otras, de la célula nerviosa, alterándola funcionalmente, lo que contribuye al desarrollo de la neuropatía.

Se ha observado además que la mielina glicosilada es reconocida por determinados macrófagos que presentan receptores específicos para la mielina modificada. Ésta es incorporada en su interior

mediante un fenómeno de endocitosis. La desmielinización segmentaria probablemente sea la consecuencia de este proceso.

De igual modo se ha evidenciado que la glicosilación está relacionada con alteraciones de la síntesis proteica, que afecta a las proteínas de la célula de Schwann, la mielina y otras proteínas nerviosas básicas. Hecho que explica su reducción en la estructura del nervio periférico en la DM. Finalmente, un incremento en la degradación proteica de la mielina, relacionada con la glicosilación, podría también estar igualmente involucrado.

### Alteraciones vasculares

El posible papel que tiene la enfermedad vascular en la patogenia de la ND es un tema de controversia.

Se ha mantenido durante muchos años el concepto de que la lesión nerviosa en la DM consistía en un fenómeno secundario a la microangiopatía. No obstante, este concepto ha sido cuestionado por estudios recientes, al no poderse evidenciar una relación causal entre la afectación de los vasos del perineuro y el desarrollo de la polineuropatía.

Sin embargo, existen ciertas observaciones que mantienen abierta la teoría de la microangiopatía como factor causante de la lesión neuronal.

Algunos autores han demostrado oclusiones vasculares e infartos de las estructuras neurales en la ND y alteraciones estructurales y funcionales en los capilares del endoneuro en estudios frente a personas no diabéticas como grupo control. Se ha especulado sobre si estas alteraciones estructurales pueden ser debidas a un aumento en la permeabilidad capilar, que induzca a un efecto tóxico en la función y morfología de la célula. Sin embargo, estudios realizados en animales de experimentación indican que la barrera perineural está intacta.

Por otra parte, parece incierto que las lesiones vasculares estén involucradas en la patogenia de la ND de tipo autonómico. Algunos investigadores han evidenciado cambios microvasculares en los ganglios y nervios autonómicos periféricos, aunque otros autores no han podido confirmar tales cambios.

Parece probable que la neuropatía autonómica, especialmente cuando se asocia a neuropatía somática, es fundamentalmente el resultado de alteraciones metabólicas generalizadas, con factores vasculares que probablemente contribuyen a la expresión final en ciertos casos.

### Otros factores

#### a).- Autoinmunes

Aunque no hay evidencias directas de una etiología autoinmune en la ND, se han objetivado una serie de hallazgos que parecen involucrarla.

En estudios necrópsicos de enfermos diabéticos con sintomatología de neuropatía autónoma, se ha demostrado la presencia de infiltrados inflamatorios adyacentes a los nervios y ganglios autónomos. También se ha demostrado un aumento en el número de linfocitos T activados en enfermos con neuropatía autónoma cardiovascular, y anticuerpos órgano-específicos fijadores del complemento dirigidos contra los ganglios simpáticos en el suero de enfermos con DM tipo I.

Por último, algunos estudios han mostrado asociación entre la neuropatía autónoma y otras enfermedades autoinmunes. Sin embargo, no está claramente establecido el papel que puedan desempeñar los mecanismos inmunológicos descritos en la etiopatogenia de la ND.

#### b).- Herencia

Existen autores que argumentan la teoría de que las lesiones neurológicas en el enfermo diabético tienen una base genética y que son de aparición y curso independientes con respecto a los niveles de glucosa plasmática y/o el déficit insulínico. En consecuencia, pueden preceder a cualquiera de las alteraciones metabólicas.

En función de esta argumentación, el enfermo diabético estaría predispuesto genéticamente a presentar o no presentes complicaciones, con independencia del grado de control metabólico y de los años de evolución de la diabetes.

El mecanismo por el cual estos factores intervienen en el desarrollo de la ND es desconocido y

se sugiere que los de tipo autoinmune contribuyen al desarrollo de esta complicación en determinados enfermos.

No obstante, un aspecto definitivamente demostrado, a partir de las conclusiones del Diabetes Control and Complications Trial — estudio prospectivo con seguimiento más largo realizado en pacientes con DM tipo I—, es que el factor responsable directo de las complicaciones de la DM es la hiperglucemia crónica y mantenida, y que su estricto control influye significativamente en la aparición y progresión de las complicaciones tardías.

### Anatomía patológica de la neuropatía diabética

Las lesiones fundamentales observadas en la estructura nerviosa en el curso de la ND son la desmielinización, la degeneración axonal, y la hiperplasia e hipertrofia de las células de Schwann, fenómeno este último probablemente de tipo compensatorio.

Otra lesión con menor frecuencia observada es el edema endoneural, secundario al acúmulo de polioles, y cuyo efecto aparece aún como desconocido.

En el sistema nervioso autónomo se ha observado el alargamiento y degeneración de los ganglios simpáticos y una alteración similar también se ha observado en las neuronas post-ganglionares.

Existe disminución de la densidad de las fibras nerviosas y desmielinización segmentaria, que es parcialmente reversible, al contrario que la axonal, que no lo es.

### 3.- MACROANGIOPATÍA DIABÉTICA

Ya se ha indicado que la DM es un factor de desarrollo de arterioesclerosis, cuyo riesgo incrementa de forma importante. Entre un 75% y un 80% de los enfermos diabéticos mueren por complicaciones cardíacas, vasculares viscerales, de las extremidades o cerebrales.

En la DM, como se ha indicado en el Capítulo I, la isquemia de los miembros inferiores es altamente prevalente, afectando a uno de cada cuatro

enfermos. De hecho, la DM es la causa más importante de amputaciones del miembro inferior de origen no traumático, especialmente si a la isquemia se asocia la ND.

La lesión ateromatosa que aparece en los pacientes diabéticos se desarrolla de forma más rápida, precoz y extensa que la que se presenta en el resto de la población.

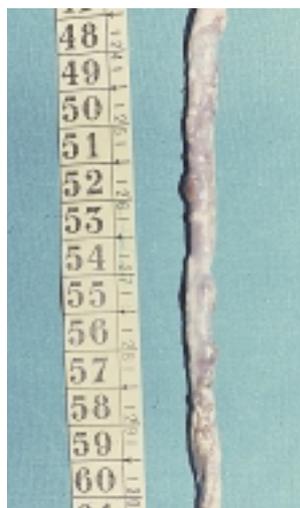
Sin embargo, la anatomía patológica del proceso ateromatoso es idéntica en ambas poblaciones (*Figura 1*).

La patogenia de la arteriopatía de las extremidades inferiores parece estar estrechamente relacionada con determinados factores de riesgo tales como el tabaquismo y la hipertensión arterial, más que con la dislipemia, que generalmente es más prevalente en la arteriopatía coronaria.

El proceso aterógeno se inicia con la retención de lipoproteínas en el espacio subendotelial, y su posterior modificación por procesos fundamentalmente oxidativos.

24

Las lipoproteínas oxidadas actúan, con respecto a los monocitos, como sustancias citotóxicas y quimiotáxicas. Con posterioridad a este proceso, son fagocitadas por éstos, que progresivamente se transforman en células espumosas liberando cito-



**Figura 1.** Pieza quirúrgica procedente de endarteriectomía del sector femoral de un enfermo diabético, en la que se observan lesiones estenosantes politópicas y extensas con trombo mural.

quinas que inducen a su adhesión y a la modificación y proliferación de las células musculares lisas de la pared arterial.

El acúmulo de los depósitos lipídicos da lugar a la formación de la estría grasa, que puede considerarse como la fase inicial y también reversible en la formación de la placa de ateroma.

El progresivo depósito de lípidos y la acumulación celular condicionan su evolución, que se caracteriza, desde un punto de vista morfológico, por el acúmulo de lípidos en su centro —core lipídico—, detritus celulares y calcio, recubierto por una capa fibrosa integrada por colágeno, fibras musculares lisas, macrófagos y linfocitos.

Las razones del mayor riesgo de arterioesclerosis en la DM no se han dilucidado completamente, aunque se conoce que ésta influye en las diferentes etapas del proceso ateromatoso, no sólo por la hiperglucemia, sino por una serie de alteraciones en los diferentes factores que contribuyen al desarrollo de la placa de ateroma.

La fisiopatología del proceso arterioesclerótico puede explicarse sólo parcialmente por las anomalías de los lípidos plasmáticos inducidas por la DM. Se ha comprobado que para niveles similares de colesterol, la incidencia de cardiopatía coronaria es significativamente superior en los enfermos diabéticos, en comparación con la población no diabética.

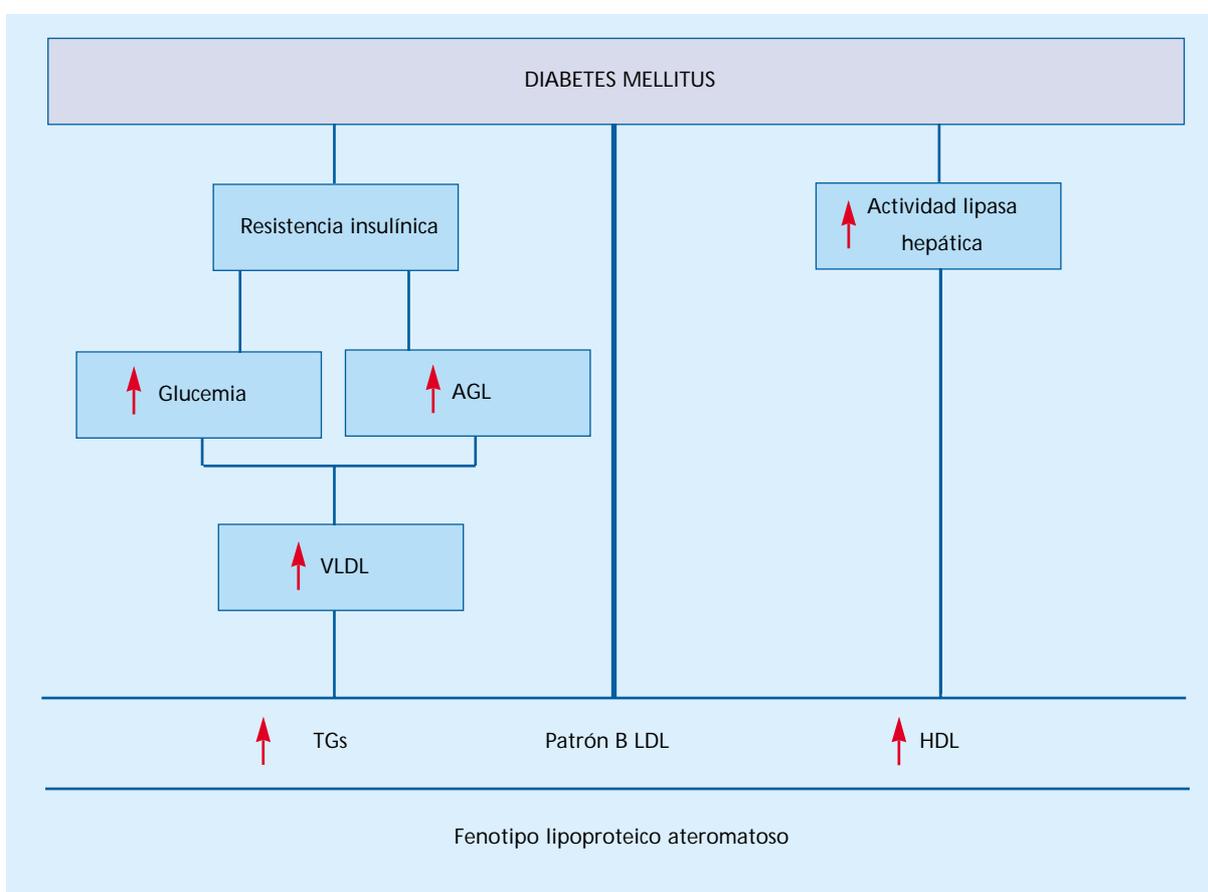
Por consiguiente, además de las alteraciones lipídicas, se han investigado otros factores que puedan explicar el diferencial exceso de morbilidad y mortalidad vascular en la DM.

Pasamos a comentar, como los más importantes, las alteraciones lipídicas, de las hemostasia, el hiperinsulinismo asociado a situaciones de resistencia a la insulina y la glucosilación de proteínas.

### a)- Alteraciones lipídicas

La alteración de las lipoproteínas se ha referenciado como uno de los factores más importantes, aunque no sea el único, en el desarrollo de la aterogénesis en los enfermos diabéticos. Las alteraciones lipídicas en la DM tienen una prevalencia de dos o tres veces superior a la encontrada en la población general.

**Tabla II**  
**Alteraciones lipídicas en la diabetes mellitus**  
 (AGL, ácidos grasos libres; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; Tgs, triglicéridos; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad)



Las concentraciones de las diferentes fracciones lipoproteicas en la DM son extremadamente variables y son dependientes del tipo de DM, del grado de control metabólico y de los numerosos factores asociados capaces de influir en el metabolismo lipídico.

Las alteraciones más frecuentes son: el aumento del nivel plasmático de los triglicéridos, secundario al incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

A estos cambios de índole cuantitativa se suelen asociar alteraciones en la composición de las diferentes lipoproteínas, especialmente de las de baja densidad (LDL).

El aumento de los triglicéridos es debido a una mayor síntesis hepática de las VLDL, secundaria al aumento de la oferta de sustratos en el hígado, principalmente ácidos grasos libres (AGL) y glucosa. Esta situación es debida a la resistencia a la acción de la insulina, que da lugar a hiperglicemia e incremento de la lipólisis y, por tanto, a la liberación de AGL.

Por otro lado, la falta de acción insulínica disminuye la actividad de la enzima lipoproteinlipasa (LPL), lo que impide el aclaramiento plasmático normalizado de estas partículas.

El descenso de las HDL-colesterol es especialmente importante en la DM tipo II, en la que se encuentran reducciones de entre el 10% y el 20%. Este proceso es debido a la disminución de su

síntesis y al catabolismo acelerado por el aumento de la actividad de la lipasa hepática.

Actualmente conocemos, por diversos estudios epidemiológicos, que la asociación de la hipertrigliceridemia con el descenso del HDL-colesterol, ya sea éste expresado en valores absolutos o en relación al LDL colesterol —índice aterógeno LDLc/HDLc > 5—, constituye un potente factor de riesgo coronario, mucho más importante que cuando estas alteraciones se presentan por separado.

Además de las anteriores, también podemos encontrar alteraciones en las LDL colesterol. La subclase de LDL pequeñas y densas (patrón B) es particularmente aterógeno ya que es una forma más susceptible a la oxidación.

Se ha demostrado que el aumento de la prevalencia del patrón B de las LDL se asocia con el de triglicéridos y con el descenso de HDL colesterol. A esta asociación se la ha denominado fenotipo *lipoproteico aterógeno* (**Tabla II**).

Otro aspecto a considerar en la DM es la hiperlipemia posprandial. Se ha postulado que este período es especialmente "aterógeno" debido a que los quilomicrones intestinales, y sobre todo sus remanentes, contribuyen a este proceso de forma similar a como lo hacen las partículas LDL. Los quilomicrones representan un mayor sustrato de acción para la LDL comparados con las VLDL. Sin embargo, una acumulación de estas últimas da como resultado una hiperquilomicronemia. Debido a esto, los enfermos diabéticos que asocian hipertrigliceridemia presentan hiperlipemia posprandial con descenso del aclaramiento de los quilomicrones.

#### b).- Alteraciones de la hemostasia

Se han demostrado múltiples alteraciones de la hemostasia en los enfermos diabéticos.

Es conocido el aumento del nivel plasmático de *fibrinógeno*, que en la actualidad se considera un potente factor de riesgo cardiovascular independiente, ya que contribuye directamente al proceso arteriosclerótico. Se ha demostrado incluso su efecto sinérgico con las lipoproteínas de baja densidad en el desarrollo de la arteriosclerosis.

La DM también incrementa la tendencia a la trombosis, especialmente por aumento de la agregabilidad plaquetaria así como de determinados factores de la coagulación, como el VIII y el X.

Adicionalmente, se produce un aumento del factor inhibidor de la actividad del plasminógeno (PAI-1). Este estado de trombofilia se ve favorecido por el incremento de los niveles de triglicéridos y de lipoproteína (a) —Lp(a)—.

La hiperglucemia ejerce cierta influencia sobre el metabolismo de las prostaglandinas. Así, la producción por las células endoteliales de la prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) está disminuida en los enfermos diabéticos, lo que conduce a un estado de trombofilia y de contractilidad arterial, debido a los efectos de inhibición de la agregación plaquetaria y a la potente acción vasodilatadora de la PGI<sub>2</sub>.

#### c).- Resistencia a la insulina: hiperinsulinismo

El efecto bioquímico de "resistencia a la insulina" puede definirse como "la ausencia de una respuesta normal a la hormona en los tejidos periféricos, especialmente del aclaramiento de la glucosa plasmática".

Esta situación se observa fundamentalmente a nivel del tejido muscular, donde las vías oxidativas y no oxidativas del metabolismo de la glucosa se encuentran alteradas.

También se aprecia a nivel hepático, donde la acción supresora de la insulina sobre la producción hepática de glucosa — la neoglucogénesis fundamentalmente— aparece disminuida.

La expresión más inmediata de la resistencia a la insulina es el incremento de los niveles periféricos de esta hormona o hiperinsulinismo, que representa una adaptación o compensación a la menor sensibilidad tisular a la misma. Esta situación de hiperinsulinismo compensador puede ser compatible con un estado clínico relativamente asintomático pero también con alteraciones bioquímicas que hacen al individuo especialmente sensible al desarrollo del proceso arterioesclerótico.

Numerosos estudios apoyan la idea de que la resistencia a la insulina es el común denominador de una serie de alteraciones que se asocian frecuente-

mente en la práctica y que constituyen el llamado "síndrome X" o síndrome plurimetabólico, consistente en la asociación de obesidad centrípeta —androide—, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa o DM tipo II, hipertrigliceridemia y descenso del colesterol HDL. La sospecha de que la insulina pueda verse envuelta en el desarrollo del proceso arteriosclerótico procede de la observación de que existen niveles elevados de esta hormona en enfermos con cardiopatía isquémica.

En la actualidad existen datos suficientes para considerar el hiperinsulinismo como factor independiente de riesgo cardiovascular. Según el *Paris Prospective Study*, realizado en una serie superior a los siete mil individuos, podemos considerar situaciones de hiperinsulinismo a partir de valores plasmáticos de insulina superiores a 16 U/mL en situación basal y superiores a 63 U/mL a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa. Con estos criterios, que afectan casi al 20 % de la población, el riesgo cardiovascular se multiplica por 1,6.

Al plantearnos la relación entre hiperinsulinismo y arteriosclerosis, debemos considerar la acción directa de la insulina sobre la pared arterial y aquellos mecanismos que, mediados por la hormona, influyen en la fisiopatología de la placa de ateroma, tales como las alteraciones de las lipoproteínas y de la presión arterial. Se ha demostrado que la insulina favorece la proliferación de las células musculares lisas parietales, probablemente por una reacción cruzada con el receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina —IGF-I—, mediante un fenómeno de "especificidad desbordada". También se consideran como efectos de la insulina a este nivel el incremento de tejido conectivo y la disminución de la síntesis de prostaciclina.

Ha sido descrita la relación entre resistencia a la insulina e hipertensión arterial, tanto en enfermos hipertensos sin otra anomalía metabólica como en aquellos con intolerancia a la glucosa o diabéticos.

Existen además estudios que demuestran cómo en situación de hiperinsulinismo se incrementa la presión arterial por diferentes mecanismos, entre los que destacan el aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo renal el incremento de la actividad simpática y el descenso de la actividad ATPasa-Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y de la ATPasa-Ca<sup>2+</sup>, lo que da lugar al cambio electrolítico del medio celular,

situación que favorece el incremento intracelular de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup>.

En situaciones de resistencia a la insulina también se ha comprobado un incremento en el intercambio sodio-litio y Na<sup>+</sup> / H<sup>+</sup> a nivel eritrocitario. Este hecho, en conjunción al anteriormente comentado, daría lugar a un aumento de la contractilidad de las células musculares lisas con el consiguiente aumento de la resistencia vascular periférica.

#### d).-Fenómenos de glucosilación de proteínas

La glucosilación proteica consiste en la reacción no enzimática entre un glúcido y el grupo N-terminal de la cadena polipeptídica. Esta reacción produce una aldimina inestable —base de Schiff— que experimenta posteriormente un reordenamiento molecular lento que la transforma en un compuesto estable —cetoamina, fructosamina o compuesto de Amadori—.

El aumento de la concentración de glucosa guarda una relación directa con el incremento del compuesto de Amadori, el cual puede seguir tres vías metabólicas: transformarse nuevamente en aldimina mediante un proceso de reacción lenta; en los denominados productos avanzados de glicosilación (PAG) ó bien, degradarse.

Los PAG son compuestos estables y su formación constituye un proceso irreversible. Se depositan en diferentes tejidos, especialmente en la pared arterial, donde van generando una lesión que evolucionará de forma independiente de los niveles de glucemia que puedan ser alcanzados. En la fisiopatología del proceso ateromatoso, la glucosilación no enzimática interviene a diferentes niveles.

De hecho, estos fenómenos dan lugar a modificaciones de las lipoproteínas, de los factores de coagulación, de las enzimas, del colágeno y del DNA, así como a la generación de radicales libres.

La glucosilación del colágeno, mediante un proceso de unión covalente con las lipoproteínas, aumenta el grado de rigidez parietal y disminuye la acción de la colagenasa.

La unión de las LDL al colágeno glucosilado dará lugar a su atrapamiento en la capa íntima de la pared arterial, que de esta forma presenta

una mayor susceptibilidad a los procesos oxidativos.

Se han demostrado receptores específicos para los PAG en los macrófagos y en células endoteliales. Cuando interactúan con estos receptores celulares, se generan mecanismos que producen secreción del factor de necrosis tumoral —TNF—; de interleucina-1 —IL-1—; del factor de crecimiento derivado de las plaquetas —PDGF—; y del factor de crecimiento semejante a la insulina I —IGF-1—.

Estos factores implican un incremento de la síntesis proteica, con el consiguiente aumento de la matriz vascular y proliferación celular. Otra acción importante de los PAG es su probable interacción con los grupos amino de los ácidos nucleicos. El incremento de la formación de complejos PAG-DNA se asocia con mutaciones que potencialmente pueden condicionar alteraciones de la expresión génica, y manifestarse con un incremento de la misma en los genes transformadores a nivel de las placas de ateroma en las arterias coronarias.

#### 4.- INFECCIÓN

28

El desarrollo de infecciones en el PD es multifactorial.

A la predisposición de los enfermos diabéticos a desarrollar úlceras de causa neuropática y a la propia macroangiopatía, se asocia, como consecuencia de las alteraciones metabólicas, la alteración de la flora microbiana "fisiológica" de origen endógeno y el descenso en la eficacia de los mecanismos de resistencia a la infección.

##### a).- Alteraciones de la flora microbiana

La neuropatía autonómica condiciona una pérdida de las funciones vasomotoras y del reflejo de sudoración a nivel del pie. Como consecuencia directa, provoca la sequedad de la piel y la aparición de grietas que, asociadas a la disminución del flujo sanguíneo en los capilares nutritivos, secundaria a la apertura de los *shunts* arterio-venosos, hacen que el pie en la DM constituya un potencial e importante punto de inicio de infecciones.

La flora implicada en las infecciones del PD es la habitual de la superficie cutánea en otras locali-

zaciones: *Staphylococcus* coagulasa negativo, cocos gram-positivos y difteroides.

Por otra parte, los enfermos diabéticos mayores de sesenta y cinco años están colonizados con mayor frecuencia por bacilos gram-negativos, levaduras y, en menor medida y de forma ocasional, por algunos hongos filamentosos.

Diferentes estudios microbiológicos de la flora de la piel demuestran que es compleja y cambiante, presentando variaciones en función del área anatómica.

En este sentido, es el entorno el que predispone a los distintos tipos de colonización bacteriana. En las zonas secas, la flora es limitada —1.000 bacterias/cm<sup>2</sup>— debido a las condiciones físico-químicas de la superficie de la piel.

En zonas húmedas se promueve el crecimiento fúngico y bacteriano, tanto en densidad como en variedad.

La etiología en las úlceras infectadas en el pie suele ser polimicrobiana y los microorganismos que con mayor frecuencia las infectan son los bacilos gram-negativos; aerobios y anaerobios facultativos —*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*—, las *Pseudomonas* y la flora anaerobia —*Peptostreptococcus* y *Bacterioides*.

Los enfermos diabéticos pueden tener un riesgo incrementado de colonización por dermatófitos, especialmente en los espacios interdigitales. Las dermatofitosis interdigitales constituyen un factor de primer orden predisponente en la DM para el desarrollo de infecciones complicadas. La presencia de fisuras epidérmicas y erosiones crean una importante facilidad de infección para bacterias piógenas.

##### b).- Disminución de los mecanismos de defensa

Los enfermos diabéticos desarrollan infecciones relevantes desde el punto de vista clínico, sin que funcionen de forma correcta los mecanismos de defensa ni de alerta frente a las mismas. Por ello lesiones inicialmente poco graves e incluso banales pueden evolucionar a situaciones extremas cuyo único desenlace posible es frecuentemente la amputación.

La neuropatía sensorial, que afecta a la sensibilidad nociceptiva y térmica, implica que lesiones

mínimas pasen inadvertidas al afectarse especialmente la sensibilidad al dolor desencadenado por la presión, lo que es sustrato para la aparición de necrosis de decúbito que, por lo general, afectan a un pie previamente deformado.

Las fibras C sensoriales forman parte de una red que participa en la respuesta nociceptiva y neuroinflamatoria. Su estimulación produce la liberación de sustancias con acción neuroquinina como son la sustancia P, la serotonina y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Todo ello condiciona la liberación de histamina por las células cebadas, provocando un incremento en la permeabilidad del endotelio capilar y la vasodilatación.

La importante afectación de estas fibras en los enfermos diabéticos da lugar a una disminución de los signos de infección y de la respuesta inflamatoria vital inherente al control de las infecciones.

### c).- Alteración de la respuesta inflamatoria

Se han descrito múltiples defectos en la respuesta inmune en la DM, que contribuyen al desarrollo y control de las infecciones.

Estas disfunciones afectan especialmente a la respuesta de la serie blanca, alterándose fenómenos como la diapédesis, la adherencia leucocitaria, la quimiotaxis y la capacidad destructiva de los polimorfonucleares, defectos que se agravan cuando son concomitantes a un control incorrecto de la glucemia.

La respuesta inflamatoria es un componente esencial tanto en los mecanismos de defensa ante la infección, como en el proceso de la cicatrización.

Fisiológicamente, el proceso inflamatorio y de cicatrización de las heridas puede describirse con arreglo a tres fases:

- Fase de aumento del aporte sanguíneo en la zona lesionada.
- Fase de acumulación de exudado hiperproteico, participado por leucocitos para la destrucción bacteriana.

- Fase de formación de tejido colágeno fibroso.

Estas tres fases pueden estar alteradas en la DM.

Así, una *disminución del aporte sanguíneo*, que en ausencia de complicaciones puede ser suficiente para mantener la viabilidad de la piel intacta, no lo es para conseguir la cicatrización incluso de pequeñas heridas, con lo que éstas evolucionan hacia la necrosis y la infección.

El crecimiento de gérmenes anaerobios está favorecido en estos tejidos isquémicos, sobre todo si es concomitante con la presencia de gérmenes aerobios. Además de la posibilidad de la aparición de gangrena gaseosa por clostridio, en la DM puede desarrollarse una miositis por anaerobios no clostridiales, que generalmente es de mal pronóstico en cuanto a la viabilidad del segmento afectado.

La denervación de los vasos sanguíneos por la neuropatía autonómica puede provocar una disminución de la respuesta vascular a la inflamación y a otros estímulos.

En este sentido, se ha demostrado un aumento de la vasoconstricción en respuesta a catecolaminas y al frío, lo que puede ser un obstáculo adicional para el desarrollo de los mecanismos autorreguladores locales.

Todo ello puede aumentar el desarrollo de las infecciones, y en este sentido existen evidencias de que la vasoconstricción local producida por la inyección de noradrenalina aumenta la agresividad bacteriana.

El ya mencionado engrosamiento del endotelio capilar puede contribuir a alterar la fase de migración leucocitaria a la zona lesionada y de formación de líquido hiperproteico, fase que cursa con un proceso inicial de transporte a la zona inflamada, seguido de la migración al intersticio tisular a través de las paredes del capilar e identificación o reconocimiento del espécimen a fagocitar, y que concluye con la fagocitosis, la destrucción y la digestión del material fagocitado.

En el contexto de este proceso, existen evidencias de que varias de estas fases se hallan alteradas en la DM.

En primer término, existe una *disminución de la adherencia de los leucocitos* al endotelio

capilar, circunstancia que probablemente tenga una repercusión clínica, ya que enfermos con trastornos genéticos capaces de afectar a la capacidad de adherencia de los leucocitos cursan con un incremento del riesgo para las infecciones bacterianas.

En segundo término, en la DM parecen existir alteraciones en las propiedades reológicas de los leucocitos que afectarían a la *diapédesis*, proceso en el que es fundamental la glucólisis.

Tras atravesar el endotelio capilar, la progresión celular es una función mediatizada por gradientes químicos.

La *quimiotaxis* se ha encontrado alterada en algunos enfermos diabéticos, hecho al parecer determinado genéticamente, pues se observa en familiares diabéticos de primer grado. Además, las anomalías en la quimiotaxis no se han podido demostrar a partir de células de personas no diabéticas y cuyo plasma se ha colocado en un medio hiperglucémico.

La capacidad de los polimorfonucleares de *fagocitar y destruir las bacterias* está reducida en la DM, alteración que puede corregirse totalmente pero sin llegar a normalizarse con el correcto control metabólico.

El mecanismo consiste probablemente en una reducción en la generación de factores bactericidas derivados del oxígeno. La producción de estas sustancias depende del metabolismo de la glucosa mediante la vía de la pentosa fosfato, que está directamente conectada con el metabolismo hidrocarbonado de la célula.

Un componente muy importante de la respuesta celular es la intervención de los monocitos con función fagocítica. Se ha demostrado que la alteración de la misma modifica de forma relevante la actividad fibroblástica en animales de experimentación, y que los monocitos tienen reducida su actividad metabólica en la DM.

Los cambios que implica esta respuesta inflamatoria son esenciales en la fase previa de formación del *tejido colágeno fibroso*.

Existen muy pocas evidencias clínicas demostrativas de que, en ausencia de infección, la curación de las heridas sea menos efectiva en los enfermos diabéticos.

Algunos estudios demuestran diferencias significativas en la tasa de curación en las amputaciones a nivel del pie en estos enfermos con respecto a los no diabéticos, pero es una evidencia difícilmente demostrable desde el punto de vista clínico, por tratarse de un proceso muy interrelacionado con el aporte sanguíneo.

No obstante, otras evidencias demuestran que la curación de heridas es diferente en los animales con deficiencia insulínica en los que previamente se ha demostrado un déficit de producción de DNA cercano a la herida, observándose alteraciones en la formación de nuevos capilares y en la producción de colágeno.

El déficit de insulina va asociado a disminución de granulocitos y de fibroblastos; a un mayor grado de edema y a una disminución de estructuras capilares. Estos hechos sugieren que es la falta de insulina más que la propia hiperglicemia la responsable del déficit de crecimiento capilar.

En el enfermo diabético también se han evidenciado alteraciones en la formación del tejido de granulación, si bien no son exclusivas de la DM, afectando igualmente a enfermos con niveles plasmáticos elevados de urea de forma crónica y en situaciones de malnutrición.

Se interpreta que el efecto del déficit de insulina en el proceso de curación de las heridas se debe a cambios que se producen en las primeras fases y con posterioridad al inicio de la lesión, como lo demostraría el hecho de que la administración precoz de insulina recupera la capacidad de producir tejido de granulación.

Se ha postulado, finalmente, que determinadas citoquinas, como el factor de crecimiento plaquetario —PDGF— pueden influir en la mala evolución de las heridas en la DM. Este hecho se ha demostrado en modelos animales en los que, con posterioridad a una diabetes experimental, se ha observado una respuesta negativa al incremento esperado de este factor (*Tabla III*).

Tabla III  
Fisiopatología del proceso infeccioso en el pie diabético

