

Alteraciones hematológicas en el paciente diabético

Hematologic disorders in diabetic patients

MARÍA NELLY NIÑO DE ARBOLEDA • BOGOTÁ, D.C.

1. Linfocitos: aun cuando el número de linfocitos sea normal se han observado variaciones en los subtipos de linfocitos en diabetes mellitus. Estas variaciones han sido observadas en un buen número de enfermedades, siendo más notoria la variación en la relación de células ayudadoras y células supresoras. Algunos de estos cambios en diabetes mellitus son disminución de células T, aumento en células CD4 y disminución de CD8.

2. Anemia: la presencia de anemia en diabetes mellitus es frecuente, pero es atribuida usualmente a sus complicaciones, por ejemplo falla renal. Sin embargo, existe asociación entre la diabetes mellitus y los cambios estructurales y funcionales en la hemoglobina; como ejemplo, la medición de la hemoglobina glicosilada constituye una prueba en el manejo y diagnóstico de la enfermedad. En hiperglicemia se ha demostrado alteración de la eritropoyesis y un adecuado control diabético aumenta la proliferación eritroide a partir de las células stem. Este efecto habitualmente no tiene significado clínico importante.

3. Anormalidades en monocitos: los monocitos son afectados en relación con las glicoproteínas de adherencia, que pueden ser defectuosas en la diabetes mellitus, al igual que lo que ocurre en la falla renal crónica.

4. Anormalidades en neutrófilos: a menudo se encuentra una leucocitosis neutrófila en la cetoacidosis diabética, aun cuando no exista una infección asociada. El paciente diabético es susceptible a una variedad de infecciones bacterianas y micóticas; esto ha llevado a la teoría de una posible alteración funcional de los neutrófilos.

Los datos de la literatura son complicados de interpretar y concluir al respecto, debido al uso de técnicas inadecuadas y es probable que las anomalías en funciones como adherencia, quimiotaxis y actividad microbicida puedan ser explicadas por la presencia de cetoacidosis y estado hiperosmolar, con poca relevancia en la mayoría de los diabéticos.

La fagocitosis se encuentra disminuida en la mayoría de diabéticos insulino dependientes. El mecanismo exacto no se conoce, pero podría estar relacionado con la glicosilación de los receptores Fe de superficie. También se ha informa-

do un defecto al eliminar los organismos ingeridos; una interesante teoría para explicar este cambio podría estar relacionado con una depleción del NADPH necesario como cofactor tanto para la acción oxidativa como para la conversión de glucosa en alcohol, sorbitol en la vía aldolasa-reductasa. Esta vía se encuentra estimulada en pacientes diabéticos por los niveles altos de glucosa en sangre.

5. Anormalidades plaquetarias: en la diabetes se encuentra una función alterada de plaquetas que pueden jugar un papel patogénico en la generación de trombosis; se ha informado un aumento en la agregación de las plaquetas *in vitro*, en diabéticos con complicaciones vasculares, angina, post IAM y en hiperlipidemia, especialmente con aumento del colesterol. La respuesta a la prostaciclina, potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, está disminuida y esta falta de actividad puede permitir agregación plaquetaria y formación del trombo.

Los diabéticos presentan una mayor incidencia de complicaciones clínicas de ateromatosis que los no diabéticos; además desarrollan microangiopatía específica. Se han hecho muchos esfuerzos por definir el papel de las plaquetas en la patogénesis de las complicaciones vasculares oclusivas de esta enfermedad y no es claro hasta dónde las complicaciones tromboembólicas resultan de una hiperestimulación plaquetaria o de cambios en los vasos sanguíneos que conducen al aumento de la adhesividad plaquetaria.

La mayoría de estudios han informado anormalidades en la función de plaquetas de los pacientes diabéticos, particularmente relacionadas con cambios micro vasculares con evidencia de daño endotelial asociado en el estado diabético. Estas alteraciones plaquetarias podrían resumirse en: aumento de la adhesividad, agregados plaquetarios circulantes, hiperagregabilidad con ADP y colágeno, aumento de tromboxano A2 sérico, aumento de niveles de B-tromboglobulina, vida media plaquetaria disminuida y respuesta a prostaciclina defectuosa.

Dra. María Nelly Niño de Arboleda: Subdirectora de Investigación, Instituto Nacional de Salud. Bogotá, D.C.

6. Policitemia: en una serie grande de pacientes se sugirió entre los riesgos de desarrollar policitemia en pacientes con trasplante renal, el hecho de ser fumadores o diabéticos.

7. Púrpura: en pacientes diabéticos, ocasionalmente se puede encontrar una prueba de torniquete positiva, posiblemente por alteraciones capilares.

De la prevención al tratamiento de la nefropatía diabética

From prevention to treatment of diabetic nephropathy

ROBERTO D'ACHIARDI • BOGOTÁ, D.C.

La nefropatía diabética (ND) es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) en el mundo occidental y la que mayor aumento ha tenido en las últimas décadas, siendo responsable de cerca de 35% de las causas de diálisis crónica y la relación entre diabetes mellitus (DM) tipo 1 y tipo 2 es de 10:90.

La diabetes mellitus (DM) tiene una alta prevalencia, cercana al 7% en Colombia. La historia natural de la ND comprende un desarrollo continuo que se inicia con la presencia de alteraciones funcionales, indetectables en la clínica, pasando por la aparición de microalbuminuria (MA) y luego de proteinuria, hasta llegar a la ERC.

En DM1, desde el momento en que la ND se desarrolla, hasta que aparece retención nitrogenada o proteinuria francas, se requiere en promedio de 17 años, y para llegar a enfermedad renal crónica terminal (ERCT), cerca de cuatro años más.

El enfoque diagnóstico debe orientarse a la detección temprana de la ND por medio de la determinación de la microalbuminuria a los cinco años del diagnóstico en DM1 y al momento del diagnóstico en DM2.

El control metabólico del paciente diabético es importante para prevenir el daño de órganos blanco. Se recomienda mantener la glicemia en ayunas por debajo de 110 mg% y postprandial menor de 140 mg%. El estudio más representativo en DM tipo 1 es el DCCT, el cual mostró que el control estricto de la glicemia reduce la aparición y progresión de ND en ambos sexos y en todos los grupos de edad.

En DM 2, el UKPDS comparó el tratamiento con dieta versus tratamiento intensivo con dieta e hipoglicemiante o insulina, encontrando reducción de la mortalidad del 21%, 14% en infarto de miocardio y 37% en complicaciones microvasculares por cada 1% de reducción en los niveles de Hb Alc.

El estudio japonés en DM 2 encontró que la terapia intensiva comparada con la terapia convencional evitó el desarrollo de ND (8 vs. 28%) y retardó la progresión a ND manifiesta.

En cuanto al control de la hipertensión, en DM1, la tensión arterial es normal al momento del diagnóstico, pero suele aparecer después de cinco a diez años en forma simultánea con la nefropatía. En DM2, el 30% de los pacientes tienen hipertensión arterial (HTA) al momento del diagnóstico de la enfermedad. Para el diagnóstico de hipertensión arterial y su clasificación y tratamiento se utilizan las mismas recomendaciones del Séptimo Comité Nacional Conjunto (VI JNC), que implica además de las modificaciones del estilo de vida ya conocidos, terapia farmacológica desde el comienzo, o en presencia de microalbuminuria.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) han demostrado en forma independiente al control de la tensión arterial un efecto protector sobre el riñón. En DM 1, el estudio más representativo es el Colaborativo de Lewis, en el cual se comparó Captopril contra placebo, encontrándose reducción en el riesgo de muerte, inicio de diálisis o trasplante renal a favor del IECA, y en DM2 el estudio MICRO-HOPE, que evaluó ramipril, el cual disminuyó el riesgo de daño renal en 16% y la incidencia de muerte, infarto y eventos cerebrovasculares.

Recientemente se han publicado varios estudios que muestran que los ARA II pueden disminuir la microal-

Dr. Roberto D'Achiardi Rey: Jefe Servicio de Nefrología Hospital Universitario de San Ignacio. Profesor Titular Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D.C.

buminuria, e incluso regresarla, al igual que disminuir la progresión de ND en DM 2. En cuanto a la parte de prevención, el estudio MARVAL comparó en DM2 amlodipino y valsartán; la microalbuminuria disminuyó, e incluso regresó en quienes recibieron valsartán.

El estudio IRMA 2 en DM2 aleatorizó los pacientes a recibir irbesartán vs placebo durante dos años, mostrando que el irbesartán redujo la progresión a proteinuria e incluso favoreció la regresión de la microalbuminuria. En DM2 e hipertensión arterial y algún grado de ERC, los ARA II también han demostrado su utilidad.

El estudio RENAL comparó losartán con placebo, ambos dentro de un tratamiento hipotensor convencional que podía incluir cualquier antihipertensivo diferente al IECA, durante un período de 3.4 años. El punto primario de duplicación de creatinina y progresión a ERC terminal, fue menor en el grupo que recibió losartán, así como los puntos secundarios de proteinuria y primera hospitalización por falla cardíaca.

El estudio IDNT aleatorizó 1.715 pacientes con DM2 e hipertensos a recibir irbesartán versus amlodipino. El punto primario fue la duplicación de la creatinina, la progresión a ERC terminal o la muerte de cualquier causa, que fue menor en el grupo que recibía irbesartán, comparado con placebo o amlodipino.

Existen pocos estudios que evalúen la asociación de IECA más ARA II en ND. La mayoría de ellos tienen un número reducido de pacientes y arrojan resultados contradictorios, el más grande de ellos, el estudio CALM que mostró que la asociación de candesartán con lisinopril lograba mejor control de la hipertensión arterial y mayor porcentaje de reduc-

ción de la relación albúmina/creatinina que los medicamentos por separado.

En conclusión, los IECA y los ARA II además de tener un buen efecto hipotensor, ofrecen protección contra el daño de órgano blanco en pacientes diabéticos e hipertensos, presentándose mejor tolerancia con los ARA II.

Debe tenerse presente que para el control de la tensión arterial, más del 60% de los pacientes diabéticos hipertensos, requieren combinación de medicamentos para alcanzar la meta de presión arterial propuesta de 130/80 mm de Hg, lo cual incluiría en las combinaciones calcioantagonistas de larga acción, así como betabloqueadores o tiazidas, para prevenir el deterioro de la función renal por la hipertensión. En ERC con proteinuria > 1 g / 24 horas se sugiere por el MDRD una presión arterial de 125/75 mm Hg.

La dislipidemia, además de ser un factor de riesgo cardiovascular, causa deterioro de la función renal, por lo cual debe estar totalmente controlada, llevando las LDL a un valor inferior de 100 mg/dL y los triglicéridos a valores de 150 mg/dL o menor. La restricción de proteínas ha sido evaluada en diversos estudios, pero el MDRD no demostró una franca mejoría de la función renal al restringirla, aunque si el metaanálisis de Pedrini.

Ya cuando el paciente presenta ERC se recomienda su manejo en programa de prediálisis, así como la inclusión en programas de terapia de reemplazo renal continua como hemodiálisis o CAPD y el trasplante renal, tratamientos con los cuales se obtienen buenos resultados, pero obviamente el ideal es retardar y más aun evitar la progresión del diabético a ERC.

Alteraciones músculo-esqueléticas asociadas a la diabetes mellitus

Diabetes associated muscular skeletal disorders

ANTONIO IGLESIAS • BOGOTÁ, D.C.

El compromiso músculo-esquelético asociado a la diabetes mellitus es bastante heterogéneo y diverso, pero muchas de las condiciones asociadas a esta patología no han sido muy documentadas y en otras ocasiones puede ocurrir en combinación o en coincidencia con otras enfermedades como la gota, la enfermedad por depósitos de cristales de pirofosfato, la hiperostosis esquelética idiopática difusa (o

D.I.S.H.). En otras condiciones la DM puede presentarse como una neuroartropatía con formación y destrucción ósea y así ocurre en los miembros inferiores, puede asociarse a una artritis séptica o a una osteomielitis. Puede simular

Dr. Antonio Iglesias: Profesor Titular Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.

una esclerodermia o un síndrome doloroso regional (causalgia) como en aquellos casos de queiroartropatía diabética que se presenta en el 40% de los pacientes con diabetes tipo I.

A continuación presentó una tabla con las diferentes patologías que se observan en la D.M. (Tabla 1).

Algunas de las patologías mencionadas deben tenerse presente, cuando se conoce el diagnóstico de la diabetes; o debe pensarse en diabetes si al paciente se le confirma una:

- a. Osteolitis
- b. Síndrome de la mano rígida
- c. Artritis séptica

Tabla 1. Manifestaciones músculo-esqueléticas de la diabetes.

1. Hiperlipidemia
2. Hiperuricemia
3. Gota
4. Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato
5. Osteoartritis
6. Hiperostosis esquelética idiopática difusa (o enfermedad de Forestier-Rotes)
7. Osteoporosis
8. Neuroartropatía (artropatía de Charcot)
9. Artritis séptica
10. Osteomielitis
11. Osteolisis del antepié
12. Síndromes de tejidos blandos
a. Periartritis
b. Queiroartropatía diabética
c. Tenosinovitis flexora
d. Contractura de Dupuytren
e. Síndrome del túnel del carpo
13. Síndrome de la mano rígida
14. Síndrome doloroso regional complejo (distrofia simpática refleja)
Tipo I: Distrofia simpática refleja
Tipo II: Causalgia
15. Lipoatrofia diabética

- d. Atropatía de Charcot
- e. Síndrome del túnel del carpo
- f. Distrofia simpática refleja
- g. Hombro congelado
- h. Contractura de Dupuytren
- i. Tenosinovitis de flexores

También es preciso conocer algunos factores de riesgo que pueden precipitar las patologías mencionadas. Estos factores de riesgo son;

- a. Alcoholismo
- b. Epilepsia
- c. Gota
- d. Artritis reumatoide
- e. Hepatopatías

La DM es una de las enfermedades que produce algunas patologías relacionadas con inmovilidad:

- a. Hombro congelado
- b. Síndrome de la mano rígida
- c. Queiroartropatía
- d. Síndromes dolorosos regionales complejos
- e. Contractura de Dupuytren

Quiero recordar al internista que la DM puede asociarse a una serie de patologías músculo-esqueléticas, que la única forma de diagnosticarla es saber que existe y que el médico debe tener la capacidad de un juicio a tiempo adecuado, ya que los síndromes que producen inmovilidad son dolorosos y en muchas ocasiones no mejoran al controlar la DM, como ocurre con los síndromes dolorosos regionales complejos, que con las técnicas modernas para el tratamiento del dolor como los estímulos medulares si se usan precozmente se obtienen resultados adecuados.

Bibliografía

1. Resnick D, Niwayama C. Diagnosis of bone and Joint Disorders. 1981. W.B. Saunders Co. Vol. II, pp 1864-1872