

Afecciones dermatológicas en la diabetes mellitus

Dermatological lesions in diabetes mellitus

GUSTAVO A, MÁRQUEZ SALOM • COROZAL

Las afecciones cutáneas ocurren en dos terceras partes de los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 y se deben a trastornos microcirculatorios y a cambios estructurales de los tejidos por glicosilación de las proteínas.

Las afecciones que tienen firme asociación con la diabetes siguiendo a Pérez y Khon, son: dermatopatía diabética, ictiosis adquirida, acantosis nigricans, piel gruesa del diabético, bullosis diabeticorum, xantomas eruptivos, necrobiosis lipoidica y trastornos perforantes. Otras afecciones que tienen una asociación discutible con la diabetes son: granuloma anular, vitiligo, eccema, psoriasis y liquen plano. Por último: las infecciones cutáneas más frecuentes son onicomicosis, infecciones por dermatofitos, cándida y eritrasma (*Corynebacterium minutissimum*).

Afecciones cutáneas con fuerte asociación con la DM

Dermopatía diabética

Es la manifestación dermatológica más frecuente en la diabetes mellitus. Ocurre generalmente en diabéticos de larga data con microangiopatía. Se presentan pápulas asimétricas, planas, discretas, redondeadas u ovaladas, discretamente deprimidas, en cara anterior de las piernas. Son induradas y dejan cicatriz atrófica a veces hiperpigmentada. Varían entre 0.5-1 cm. Se inician posiblemente por trauma y sanan mal por compromiso de la microcirculación. Son asintomáticas.

Ictiosis adquirida

Se presenta hasta en un 48% de diabéticos jóvenes de tipo 1, sobre espinas tibiales, con cambios que recuerdan a la escleroderma. Hay xerosis palmar en menos de la mitad de los casos.

Acantosis nigricans

Marcador de resistencia a la insulina y en pocas ocasiones hace parte de un síndrome paraneoplásico. Se presenta como placas aterciopeladas, hiperqueratósicas e hiperpigmentadas en cuello, axilas y un 39% tienen diabetes mellitus.

Piel gruesa del diabético

Cambios parecidos a escleroderma en manos. Puede haber empedrado digital y escleroderma del adulto.

Bullosis diabeticorum

Ampollas de aparición súbita sin trauma previo, más común en diabéticos de tipo 2, en manos y pies. Contenido casi siempre claro. El mecanismo posible es la glicosilación de proteínas de anclaje.

Xantomas eruptivos

Ocurren con elevación marcada de triglicéridos y quilomicrones. Pápulas amarillas, firmes e inflamatorias de 1-4 mm con halo eritematoso.

Necrosis lipóidica

Placas bilaterales hiperpigmentadas, de color amarillo a rojo sobre la superficie anterior de la tibia. Pueden contener telangiectasias y su periferia tiene color violáceo a marrón con tapones hiperqueratósicos.

Trastornos perforantes

Mayor asociación con insuficiencia renal y nefropatía diabética. Pápulas hiperqueratósicas, eritematosas, encostradas, con tapón queratósico central en las extremidades inferiores. Pueden ser muy pruriginosas. La calcifilaxis también puede encontrarse en pacientes con insuficiencia renal e hiperparatiroidismo.

Lesiones cutáneas con asociación discutible con diabetes

Granuloma anular

Formas localizadas o generalizadas. Placas anulares y semicirculares con regresión central, únicas o múltiples, más frecuentes en dorso de manos, pies y codos.

Dr. Gustavo A. Márquez Salom: Médico Internista, Postgrado en Nutrición y Diabetes. Presidente de la Asociación Colombiana de Medicina Interna. Corozal, Sucre

Vitiligo, eccema y psoriasis

Reflejan mayor riesgo de enfermedades autoinmunes en pacientes con diabetes tipo 1.

Infecciones cutáneas

Los diabéticos tienen propensión a infecciones por dermatofitos y *Candida*. Ambos agentes pueden causar onicomicosis. La candidiasis puede ser marcadora de DM no diagnosticada e indicadora del control glucémico y de la

HbA1c. El *Corynebacterium minutissimum* causa el eritrasma especialmente en diabéticos obesos.

Bibliografía

1. Fitzpatrick T, Johnson R, Wolff K. Diabetes Mellitus. In Color atlas & synopsis of clinical dermatology. Fourth Ed. McGraw-Hill 2001: 411-418.
2. Nern K. Afecciones dermatológicas asociadas con la diabetes, Current Diabetes reports. Latin America. 2002; 1;4:323-330.
3. Pérez M, Kohn S. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am. Acad Dermatol* 1994;30:519-531.
4. Zavala A. Trastornos cutáneos en diabetes. *Eprocad* 2001 ;1:19-22.

Diabetes y dislipidemias

Diabetes and dyslipidemia

YAZMÍN ABUABARA • CARTAGENA

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud grave, complejo y creciente y que se encuentra entre las primeras causas de morbilidad en el mundo con una tendencia ascendente.

La diabetes mellitus puede tener influencia en el metabolismo de la lipoproteínas (LP) como consecuencia del déficit de insulina, de la resistencia a la insulina, de la hiperglicemia como tal y de las alteraciones renales que suelen acompañar esta enfermedad.

Las alteraciones lipídicas son más frecuentes en los sujetos con diabetes tipo 2, incluso en los que mantienen un control glucémico razonable. El patrón característico de lípidos plasmáticos en la diabetes tipo 2 se denomina "dislipidemia diabética" y consiste en una elevación de los niveles séricos de triglicéridos y totales y triglicéridos VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), una reducción del colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) y unas concentraciones de colesterol total y colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) en esencia normales. La distribución de las subfracciones de LDL, sin embargo, está alterada, con un predominio de las partículas densas de pequeño tamaño (denominado en ocasiones patrón de "tipo B") asociadas estrechamente con la patología vascular en la población general. La dislipidemia está también presente en pacientes con intolerancia a la glucosa.

La dislipidemia diabética es un componente del síndrome de resistencia a la insulina (síndrome X), es decir, obesidad central o troncal, hipertensión, intolerancia a la glucosa, aterosclerosis acelerada, dislipidemia y resistencia a la insulina.

En la diabetes tipo 1 bien controlada, las concentraciones séricas de lípidos y lipoproteínas son similares a las presentes en individuos no diabéticos. En la diabetes tipo 1 insuficientemente controlada, pueden aparecer niveles elevados de colesterol y triglicéridos totales, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones, así como niveles bajos de colesterol transportados por lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los principales determinantes de la dislipidemia en la diabetes tipo 1 son la edad, la obesidad, el insuficiente control glucémico y la nefropatía.

Fisiopatología

Las lipoproteínas (LP) están presentes en las paredes vasculares de los vasos sanguíneos y su acción es totalmente dependiente de la insulina; ésta consiste en degradar los triglicéridos provenientes de los quilomicrones de las VLDL y, en pacientes diabéticos tipo I, su actividad está seriamente comprometida por el déficit de insulina que acompaña la enfermedad, e incluso en pacientes con diabetes tipo II que cursan con glicemias mayores de 200 mg% y tienen un déficit parcial o relativo de insulina. El retardo de la lipólisis postprandial conduce a que los quilomicrones donen el exceso de triglicéridos a las HDL II, las cuales lo intercambian por ésteres de colesterol a través de la proteína transportadora de ésteres del colesterol. Los remanentes resultantes tienen gran afinidad por los receptores de los macrófagos y son citóxicos para la célula, favore-

Dra. Yazmín Abuabara Turbay: Presidente Capítulo Costa Atlántica, Asociación Colombiana de Medicina Interna. Cartagena.

ciendo la aterogénesis. Lo mismo ocurre con la VLDL en la vía endógena. El índice APO CII/APO CHI está disminuido (la APO C II activa la LPL y la APO C III la inhibe).

La resistencia a la insulina, tanto en obesos como en pacientes con IHC y en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo II está incrementada y, por lo tanto, cursa con hiperinsulinismo. En el paciente diabético tipo II, la elevación de la insulina es insuficiente para lograr la captación periférica y el manejo hepático de la glucosa, pero viene a ser excesiva en su influencia en la síntesis de VLDL cuyo metabolismo es insulino dependiente y parece eludir la resistencia. Esto conduce a un aumento de la síntesis de VLDL en el hígado y la consiguiente hipertrigliceridemia. Como sucede con los quilomicrones, las VLDL donan el exceso de triglicéridos a las HLD II por la proteína transportadora de ésteres del colesterol, incrementando el catabolismo y explicando el porqué las HDL se encuentran disminuidas en la hipertrigliceridemia.

La hipertrigliceridemia y los niveles bajos de HDL forman parte del síndrome X, hecho de gran importancia por su relación con la enfermedad coronaria.

La glicosilación no enzimática juega un papel importante en las apoproteínas que, por su estructura proteica, son susceptibles de glicosilación. Es así como la apoproteína B 100 glicosilada pierde afinidad por el receptor hepático de LDL, pero aumenta en el receptor de los macrófagos convirtiéndolos en células espumosas al cargarse de colesterol, dando comienzo a la formación de la placa ateromatosa. Además, la fibronectina, la laminina y el colágeno tipo IV sufren mayor glicosilación aumentando el atrapamiento de la LDL y favoreciendo su peroxidación. La glicosilación de la APO E afecta su afinidad por el receptor de la LDL dándole características electroforéticas similares a la APO E II. Las alteraciones de la APO E son las responsables de la acumulación de remanentes de VLDL, como se observa en la dislipoproteinemia tipo III.

Cuando se estudie una dislipidemia en pacientes diabéticos, habrá que descartar otras causas de dislipidemia secundaria, algunas de las cuales son frecuentes en la diabetes, como el hipotiroidismo, ciertas drogas y fármacos (por ejemplo: alcohol, algunos agentes antihipertensivos) y la patología renal. La dislipidemia primaria también puede coexistir con la diabetes; en pacientes diabéticos la hipertrigliceridemia o la hipercolesterolemia severa es a menudo debida a un trastorno primario subyacente, exacerbado por una diabetes mal controlada.

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que en la diabetes tipo 2, los triglicéridos séricos y la reducción del colesterol HDL se asocian más estrechamente a la cardiopatía coronaria que el colesterol total y el colesterol LDL. Ello puede deberse a la asociación de la

dislipidemia con el síndrome de resistencia a la insulina.

En el *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (Estudio Escandinavo de Supervivencia con Simvastatina), la simvastatina, un fármaco hipocolesterolemiante, redujo en un 55% la incidencia de cardiopatía coronaria al cabo de cinco años en pacientes diabéticos con niveles previamente elevados de colesterol - LDL y cardiopatía previa.

Aunque los pacientes con diabetes tipo 2 tiene un mayor riesgo de EAC (enfermedad arterial coronaria) en comparación con los no diabéticos, no ha sido publicado hasta la fecha, ningún estudio clínico que evalúe específicamente los efectos de la terapia hipolipemiente sobre el desarrollo de la EAC en pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, los análisis de subgrupos de los principales estudios con estatinas han demostrado que estas drogas pueden reducir significativamente los eventos coronarios en pacientes con diabetes y EAC concurrente.

Basados en la fortaleza de estos análisis, la *American Diabetes Association* recomienda las estatinas como la primera línea de tratamiento para pacientes dislipidémicos con diabetes, con o sin existencia de EAC.

El estudio de la meta tangible, efectuado en Alemania, fue diseñado para comparar la seguridad y eficacia de la atorvastatina y la simvastatina en una gran cohorte de pacientes con EAC, incluyendo pacientes con diabetes tipo 2.

Recomendaciones basadas en la evidencia

Los pacientes con DM tipo 2 tienen prevalencia aumentada de anomalías en lípidos, que contribuyen a mayores tasas de enfermedad cardiovascular. Hay tres estudios de prevención secundaria usando estatinas que demostraron disminución en eventos coronarios y cerebrovasculares. Igualmente sucedió con el AFCAPS, un estudio de prevención primaria con lovastatina, que mostró una tendencia a la disminución de eventos en el pequeño grupo de pacientes con diabetes. Igual sucedió en el *Helsinki Heart Study* también de prevención primaria con gemfibrozil, en el subgrupo de diabetes mellitus. En el VA-HIT, de prevención secundaria, ocurrió una significativa reducción en eventos con aumento del HDL, disminución de los triglicéridos (TG) y ningún cambio en el LDL colesterol.

Metas de lípidos en adultos diabéticos

- A. Nivel A de evidencia: la disminución del LDL disminuye los eventos cardiovasculares.
- B. Nivel B de evidencia: la disminución de los TG y el aumento del HDL disminuyen eventos cardiovasculares.

Metas

- A. Nivel B de evidencia: la disminución del LDL a niveles < 100 mg es la meta para adultos.

- B. Nivel C de evidencia: disminución de TG <150 mg, aumento de HDL > 45 mg en hombres y > 55 mg en mujeres.

Controles: consenso de expertos

- A. Medir lípidos anualmente para diagnóstico y cada tres meses hasta alcanzar metas, en los que están elevados.
B. En niños mayores de dos años de edad, medir lípidos al momento del diagnóstico de DM y cuando la DM está controlada. Si los valores son normales, repetir cada cinco años.

En la Asociación Colombiana de Diabetes (ACD) se ha encontrado que aproximadamente el 80% de todos los adultos con diabetes tipo 2 tienen algún tipo de dislipidemia, siendo la mixta la más frecuente, con predominio de la hipertrigliceridemia y el colesterol HDL bajo.

El grupo asesor de la OMS (Organización Mundial de la Salud) ha recomendado que niveles de triglicéridos iguales o superiores a 150 mg/dL se consideren anormales.

La dislipidemia de la persona con diabetes se maneja con base en las recomendaciones de los consensos válidos para la población general, como el de ILIB (*International Lipid Information Bureau*) para América Latina. Sin embargo, es recomendable obtener el mejor control de la glicemia antes de tomar una determinación específica sobre el tratamiento de la dislipidemia, porque con frecuencia dicho control tiende a normalizar también los niveles de lípidos.

Tratamiento

El tratamiento inicial de la dislipidemia en la diabetes requiere una mejoría del control glucémico. Esto da lugar a menudo a un mejor perfil lipídico en la diabetes tipo 1, pero puede no ser suficiente para corregir la dislipidemia de la diabetes tipo 2. Sería deseable introducir modificaciones del estilo de vida, como la reducción del peso en pacientes obesos, la práctica de un programa regular de ejercicio físico y la adopción de una dieta hipolipemiente baja en grasas. Puede resultar beneficiosa una sustitución parcial de carbohidratos por grasas monoinsaturadas (por ejemplo: aceite de oliva), especialmente en la diabetes tipo 2.

El tratamiento de las dislipidemias debe ser precoz, intensivo y continuado. Una vez hecho el diagnóstico y comenzando el tratamiento, éste debe ser de por vida. El paciente debe tener muy claro que no es curativo.

Existe consenso general que inicialmente el tratamiento debe ser dieta y ejercicio; sólo si se fracasa o es insuficiente, deben utilizarse los fármacos. El objetivo del tratamiento es normalizar las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos y glicemia.

Para el tratamiento de la hipercolesterolemia es necesario tener en cuenta la medición del colesterol total, el colesterol LDL, el colesterol no HDL y el establecimiento de los factores de riesgo de enfermedad coronaria. También es importante que al paciente se le fijen las metas a

lograr y el lapso que debe esperar para obtener éstas, antes de realizar modificaciones en el tratamiento.

La NCEP recomienda que el tratamiento dietético debe prolongarse por espacio de seis meses; sin embargo, este lapso puede no ser tan prolongado en casos especiales como son los pacientes con cifras de colesterol mayores de 400 mg% podrá aceptarse hasta dos meses como mínimo.

Al tener en cuenta el colesterol no HDL sugerido en el NCEP II, el tratamiento farmacológico se iniciará cuando sus resultados sean mayores de 220 mg/% con menos de dos factores de riesgo de enfermedad coronaria o con cifras mayores de 190 cuando existan dos o más factores de riesgo. El tratamiento dietético se iniciará exclusivamente con niveles de 190 y 160, respectivamente.

El contenido total de calorías se establecerá de acuerdo con el peso de cada paciente. En caso de hipertrigliceridemia asociada, la ingesta de carbohidratos se debe disminuir.

Las recomendaciones dietéticas para disminuir el colesterol son carnes blancas (pollo, pescado sin piel), leche con 1% de grasa, queso con 1 a 2% de grasa. Se deben evitar los huevos y son de elección todo tipo de vegetales frescos, frutas y leguminosas al natural.

Los pacientes con hipertrigliceridemia pura o mixta deberán tener restricción de la ingesta de carbohidratos en especial los monosacáridos y disacáridos; sólo se permitirán los contenidos en frutas y verduras. Se debe recomendar la ingesta de alimentos ricos en fibras solubles; el alcohol está restringido y el número de calorías dependería del índice de masa corporal.

Si la dislipidemia persiste una vez instaurada estas medidas, debe considerarse la utilización de fármacos hipolipemiantes. Las estatinas (inhibidores de la HMG - CoA reductasa) tales como simvastatina, pravastatina, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, son en la actualidad los fármacos de elección para la reducción de los niveles de colesterol. Inhiben uno de los pasos iniciales de la síntesis del colesterol, lo que aumenta la síntesis y expresión de receptores de LDL y promueven la eliminación del colesterol del torrente sanguíneo. Los derivados del ácido fibrato (bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, ciprofibrato) son de utilidad en la hipertrigliceridemia y la dislipidemia mixta. Actúan parcialmente mediante estimulación de la enzima lipoproteínlipasa y de la degradación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Otros agentes como los secuestradores de ácidos biliares, probucol y derivados del ácido nicotínico, son escasamente utilizados hoy en diabetes.

Bibliografía

1. **Aeshner P, Kattah W.** Gemfibrozil en hiperlipidemias. Estudio abierto no controlado. *Act Med Colomb* 1987;12:382-385.
2. **Aeshner P.** Anormalidades de las lipoproteínas en pacientes diabéticos. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento en diabetes mellitus. Complicaciones crónicas. Ciudad de México: Interamericana, McGraw-Hill; 1992: 121-138.
3. **Bohorquez L, Vargas E, Varela E, Reynales H, Uribe D.** Determinación de los niveles de colesterol y triglicéridos en una población colombiana. *Rev Col Cardiol* 1995;4:293-296.
4. **Butler WJ, Ostrander LDM, Carman WJ, et al.** Mortality from coronary heart

- diseases in the Tecumseh study: longterm effect of diabetes mellitus, glucose tolerance and other risk factors. *Am J Epidemiol* 1985;**121**:541-547.
5. **Downs Jr, Clearfield M, Weis S, et al.** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/ Tec CAPS Air Force /Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;**279**:1615-1622.
 6. **Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al.** For the CARE Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose - intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998;**98**:2513-2519.
 7. **Grundey S.** HMGCoA. Reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988;**319**:24-33.
 8. **Havel R, Rapaport E.** Management of Primary Hyperlipidemia. *N Engl J Med* 1986;**332**:1492-1498.
 9. **J Heol.** Diabetes control on complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-986.
 10. **J Meol.** LIPID Study Group. *N Engl J Med* 1988;**339**:1349-1357.
 11. **J Meol, Frick Mh, et al.** Helsinki Heart Study. *N Engl J Med* 1987;**317**:1237-1245.
 12. **J Meol, Rubins HB, et al.** Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of HDL Cholesterol. *N Engl J Med* 1999; **341**:410-418.
 13. **Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al.** For the CURVES investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES STUDY). *Am J Cardiol* 1998;**81**:582-588.
 14. **Kannel WB, McGee DL.** Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979;**241**:2035-2038.
 15. **Kannel I WB, McGee DL.** Diabetes and glucose tolerance as risk factors in cardiovascular diseases: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979;**2**:120-126.
 16. **Kattah W.** Clasificación y diagnóstico de las dislipoproteinemias. En: Octavo Curso Anual de Actualizaciones en Medicina Interna. Fundación Santa de Bogotá. Eds. *Acta Med Colomb* 1995: 92-96.
 17. **Lyons TJ.** Oxidized low density lipoproteins: a roles in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes? *Diabetic Medicine* 1991; **8**: 411-419.
 18. **Marz W, Wollschlager H, Klein G, et al.** Safety of low-density lipoprotein cholesterol reduction with atorvastatin versus simvastatin in a coronary disease population (the TARGET TANGIBLE Trial). *Am J Cardiol* 1999;**84**:7-13.
 19. **Pyorola K, Lasko M, Usitupa M.** Diabetes and atherosclerosis; an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987;**3**:463-524.
 20. **Research Group.** Diabetes, other risk factor and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiples Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;**16**:434-444.
 21. **Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** Ensayo aleatorio sobre la reducción de colesterol en 4.444 pacientes con cardiopatía coronaria: Estudio Escandinavo de Supervivencia con Simvastatina. *Lancet* 1994;**344**:1383-1389.
 22. **UK Prospective Diabetes Study Group.** *Lancet* 1988;**352**:837 -853.

Nuevos fármacos hipolipemiantes

New hypolipemiant agents

PABLO ROBLES • MEDELLÍN

El significado de la alteración de los lípidos en los factores de riesgo de la enfermedad coronaria ha sido plenamente establecido; sin embargo, el cumplimiento de las metas como objetivo de disminuir los riesgos en la práctica clínica cotidiana, han sido difíciles de cumplir por diferentes circunstancias. Sólo la mitad de los pacientes que reciben la terapia cumplen con las metas recomendadas; el uso de estatinas en la práctica clínica ha mostrado que las respuestas son menores a las metas recomendadas de reducción de colesterol LDL; la no adherencia de los pacientes es una razón para la disparidad entre las recomendaciones de las guías de tratamiento y los resultados de la vida real; muchos médicos son resistentes al uso de las estatinas, ante los estudios de seguridad y tolerancia de estos medicamentos. De otra parte, no es desconocido que dosis altas de tales fármacos carecen de suficiente eficacia en la mayoría de las dislipidemias severas. Estas condiciones obligan a buscar nuevas alternativas, que faciliten el cumplimiento de las metas en los pacientes con dislipidemias.

Tres nuevos fármacos han sido introducidos en el último año para el tratamiento de los desórdenes de los lípidos. El primero es una combinación de lovastatina con niacina de

liberación prolongada que provee un 30% o más de aumento de HDL con disminución de LDL. El segundo, es el ezetimibe, el primero de una nueva clase farmacéutica, que actúa al inhibir la absorción de colesterol, con moderada capacidad de bajar LDL y mínimos efectos secundarios. El tercer fármaco es la rosuvastatina, que puede bajar hasta en un 60% el LDL y simultáneamente aumentar el HDL aproximadamente en un 10%.

La combinación de lovastatina con niacina de liberación prolongada, Advicor, se origina en el reconocimiento de que las estatinas y la niacina son los medicamentos más eficaces para bajar LDL y aumentar HDL, respectivamente. Las dosis recomendadas están entre 20/500 a 40/2000 con respuestas de disminución de LDL de 47%, triglicéridos de 41%, proteína C de 24% y aumento de HDL de 30%. En un estudio de 814 pacientes a 52 semanas no se encontraron casos de miopatías y solamente cuatro casos (0.5%) de aumento de ALT o AST tres veces por encima de las cifras

Dr. Pablo Robles Vergara: Profesor de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Coordinador del Comité Interinstitucional de Hipertensión Arterial y Factores Protectores y de Riesgo Cardiocerebrovasculares de Antioquia. Medellín.

normales. Su aplicación clínica estaría por su tolerabilidad y eficacia en los estudios conocidos tanto para la lovastatina como la niacina, como monoterapia.

El ezetimibe, Zetia, es el primer miembro de una nueva clase de medicamentos para bajar el colesterol. Es un potente y selectivo inhibidor de la absorción del colesterol por el intestino, reduce la liberación de colesterol por el hígado y por lo tanto promueve la síntesis de receptores de LDL, con una subsecuente reducción de LDL sérico. Además, inhibe la absorción de fitosterol. Su mecanismo de acción es diferente de los otros agentes que actúan alterando los lípidos a través del intestino tales como fitoesteroles/fitostanoles, resinas y polímeros. La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. La reducción de los niveles plasmáticos de LDL es mayor al 20% con efectos favorables de aumento de HDL y reducción de triglicéridos. Ha mostrado seguridad clínica y de laboratorio tanto en monoterapia como en combinación con estatinas. Tiene buena tolerabilidad, sin interacción de fármacos y pocos efectos secundarios.

La rosuvastatina, Crestor, es un inhibidor de la HMG-Co reductasa, que ha demostrado ser muy potente en la disminución de LDL como monoterapia, comparada con otras estatinas. Su eficacia alta para bajar LDL, posiblemente esté relacionada con su vida media de aproximadamente 20 horas y su potencia sobre el hígado. La combinación de eficacia para bajar LDL y aumentar HDL y sus propiedades favorables farmacocinéticas y metabólicas ha-

cen de la rosuvastatina una nueva estatina para uso clínico. La dosis no ha sido plenamente establecida, aproximadamente entre 10 y 40 mg diarios. Presentación en tabletas de 10, 20 y 40 mg. Se ha encontrado respuesta de reducción de LDL hasta de 63%. Se han descrito interacciones con gemfibrozil, fibratos, ácido nicotínico, ciclosporina, antimicóticos azoles, inhibidores de la proteasa, macrólidos, antagonistas de la vitamina K, antiácidos y contraceptivos orales.

Resumen

| Nombre genérico | Comercial | Dosis | Mecanismo de acción |
|--|-----------|-------------------------|---------------------------------------|
| Lovastatina/niacina de liberación prolongada | Advicor | 500/20,750/20, 1000/20, | Reducción LDL por lovastatina |
| Ezetimibe | Zetia | 10 mg | Inhibición de absorción de colesterol |
| Rosuvastatina | Crestor | 10 a 40 mg | Inhibición de HMG CoA reductasa |

Bibliografía

1. **Bays HE, Moore PB, Dreho MA, et al.** Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001 ;**23**:1209-1230
2. **Chong PH, Yim BT.** Rosuvastatin for the treatment of patients with hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 2002;**36**:93-101.
3. **Kashhyap ML, Megovern ME, Berra K, et al.** Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002;**89**:672-678

Corazón diabético

Diabetic heart

RICARDO BOHÓRQUEZ • BOGOTÁ, D. C.

La diabetes mellitus es un problema común de distribución mundial. Según las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud la prevalencia global de diabetes mellitus es de 155 millones de pacientes con clara tendencia a incremento, estimando según proyecciones a un número de 300 millones para el año 2025.

Las complicaciones cardiovasculares son la causa más frecuente de morbimortalidad en el paciente diabético. Los datos más recientes sugieren que el 6% de la población en Estados Unidos, aproximadamente 16'000.000 de personas sufren diabetes y que cerca de las dos terceras partes de estos individuos morirán como consecuencia de algún tipo de

complicación cardiovascular. Más preocupante aún sería el reconocer que una tercera parte de la población diabética no reconoce su estado de riesgo y que este riesgo puede persistir incluso luego de un control adecuado de la glicemia.

La insuficiencia cardíaca asociada a cardiomiopatía diabética es un síndrome clínico que comparte la vía final común de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares terminales.

Dr. Ricardo Bohórquez: Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital San Ignacio, Bogotá, D.C.

Los estudios poblacionales han demostrado el incremento progresivo en la carga de enfermedad que representan las complicaciones cardiovasculares asociadas al paciente diabético. Dentro de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca del 25% al 30% presentan diabetes como condición de comorbilidad. En experimentos clínicos a gran escala que evaluaron pacientes con insuficiencia cardíaca asociada a disfunción sistólica, siempre se ha encontrado a la diabetes como factor de riesgo independiente de mortalidad.

Si bien en el mundo la mortalidad asociada con cáncer, enfermedad cardíaca no diabética y enfermedad cerebrovascular ha disminuido significativamente, por el contrario la mortalidad relacionada con enfermedad cardiovascular diabética se ha incrementado en forma marcada.

Actualmente es claro que el control adecuado y estricto de la glicemia en el paciente diabético puede retardar la evolución de la microangiopatía pero desafortunadamente este retardo no es tan efectivo en la macroangiopatía en donde se ubicaría la enfermedad coronaria la cual de paso es la primera causa de mortalidad en estos pacientes. En diferentes estudios se ha reportado que es más probable sufrir un infarto del miocardio en un paciente diabético sin infarto previo que el presentar un nuevo infarto en un paciente no diabético con infarto previo.

Según datos de Framingham el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca sintomática se incrementa notablemente en el paciente diabético, 2.4 veces para hombres con diabetes y cinco veces en mujeres diabéticas y esto es aún mayor si sólo se tiene en cuenta a menores de 65 años.

La evidencia ha demostrado que la presencia simultánea de hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad coronaria se ha convertido en una triplete mortal y que posiblemente esta mortalidad excede a la esperada por la suma de cada uno de los factores si se tomaran en forma independiente. Esta fuerte asociación epidemiológica sólo podría explicarse por la presencia de daño miocárdico directo ocasionado por la diabetes lo cual se reconoce como cardiomiopatía diabética. Así mismo esto podría explicar la presencia de cardiomiopatía dilatada documentada en diabéticos en ausencia de hipertensión o enfermedad coronaria. Las alteraciones moleculares pueden estar relacionadas con defectos en mecanismos de contracción relajación o en alteraciones en la expresión genética de las proteínas contráctiles.

Tradicionalmente siempre se ha reconocido a las alteraciones en microcirculación como un pilar fundamental en la génesis de la cardiomiopatía diabética. Estas alteraciones están claramente influenciadas por condiciones genéticas y por disfunción endotelial posiblemente modificable.

Existe clara interrelación entre las alteraciones funcionales y moleculares del paciente diabético y la coexistencia de otros factores de riesgo como son:

Hipertensión arterial sistémica

- Dislipidemia

Resistencia a la insulina

- Alteraciones de coagulación y fibrinólisis
- Obesidad

Cuando estas alteraciones se presentan todas en forma conjunta tradicionalmente se ha conocido como síndrome metabólico con un alto valor de riesgo global. En la Tabla 1 se relacionan las principales alteraciones asociadas al síndrome metabólico.

En la génesis de hipertensión asociada a diabetes se han postulado diferentes mecanismos dentro de los cuales se contemplan; factores genéticos, retención de sodio, alteraciones en el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS), hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Así mismo en la patogénesis cardiovascular del enfermo diabético con hipertensión se identifican los siguientes pilares fundamentales; alteraciones en hemostasis, alteraciones en función y estructura endotelial y activación inadecuada del RAAS.

Según las recomendaciones del Séptimo comité conjunto Nacional (JNC-7) publicado recientemente, las metas en hipertensión para el paciente diabético deben buscar cifras de presión arterial menores de 130/80 y se debe considerar esta asociación como indicación mandatoria de terapia farmacológica prefiriendo asociar IECA o ARA2. Los megaestudios publicados y en curso, evalúan la posibilidad de revertir el síndrome de resistencia a insulina y eventualmente buscan disminuir la aparición de nuevos casos de diabetes. Estos diferentes experimentos clínicos serán discutidos en detalle en otras sesiones del Congreso.

Desde el punto de vista de hiperlipidemia y diabetes, la asociación se vuelve de gran importancia dada la alta frecuencia de aterosclerosis y enfermedad coronaria. Múltiples estudios prospectivos indican un incremento de 3 y 4 veces de enfermedad coronaria aterosclerótica, riesgo que puede ser mayor en pacientes jóvenes o en mujeres. Se ha encontrado que el riesgo de un paciente diabético que sufre un infarto

Tabla 1. Manifestaciones resistencia insulina hiperinsulinemia compensatoria (síndrome X)

| | |
|-------------------------------|--|
| a. Metabolismo glucosa | - Alteración glucosa en ayunas - Deterioro tolerancia glucosa |
| b. Metabolismo de ácido úrico | - concentración ácido úrico plasmático - depuración plasmática renal de ácido úrico |
| c. Dislipidemia | - concentración triglicéridos - lipemia postprandial - concentración colesterol HDL - diámetro partículas LDL |
| d. Presión arterial | - presión arterial - actividad del sistema nervioso simpático - aumentar retención sodio renal |
| e. Actividad procoagulante | - inhibidor-1 de activador plasminógeno - fibrinógeno |
| f. Sistema reproductivo | - síndrome de ovario poliquístico |

del miocardio tiene un 50% más en incremento de mortalidad.

Se ha estimado que cerca del 50% de los adultos diabéticos presentan algún grado significativo de enfermedad coronaria, pre valencia 10 veces mayor que la encontrada en la población general con el agravante de que esta enfermedad coronaria tiende a ser de mayor severidad y de progresión más rápida que la encontrada en individuos no diabéticos. Si bien es clara en la actualidad la alta frecuencia de enfermedad coronaria, persiste aún la controversia de la mejor selección para el método de revascularización en el paciente diabético siendo que se han encontrado algunos datos desfavorables relacionados con tipo de intervención, género, evolución de la diabetes y comorbilidad.

La predisposición del paciente diabético para desarrollar un síndrome coronario es potenciada por diferentes factores como trombosis, activación plaquetaria e inadecuada trombólisis endógena, todos estos elementos de la amplia gama de alteraciones fisiopatológicas demostradas en el paciente diabético.

Finalmente otro componente importante en el entorno del corazón diabético es la neuropatía autonómica cardíaca, la cual ha sido ampliamente demostrada. Estudios han confirmado que hasta un tercio de los pacientes diabéticos pueden tener disfunción ventricular en ausencia de enfermedad coronaria y que en estos pacientes se encuentran exaltadas las manifestaciones de disfunción autonómica.

El diagnóstico clínico de la disautonomía cardíaca diabética se puede confirmar cuando se documenten al menos dos de los siguientes criterios.

1. Frecuencia cardíaca en reposo: definida como frecuencia cardíaca en reposo de 100 o más por minuto luego de 15 minutos de reposo en posición supina.
2. Variabilidad latido a latido: ausencia de variabilidad lati-

do a latido de al menos 10 por minuto, determinada como la diferencia entre la frecuencia mínima y máxima en un EKG de reposo, obtenida durante una inspiración y espiración máxima con el paciente respirando con una frecuencia al menos de 16 por minuto.

3. Relación del intervalo R - R durante la maniobra de Valsalva
4. Respuesta de la frecuencia cardíaca a la bipedestación
5. Respuesta de la presión arterial al levantarse

Como conclusión el compromiso cardíaco en el paciente diabético tiene una importancia fundamental y su prevención, detección e intervención puede determinar en gran medida el pronóstico en calidad y cantidad de vida del paciente diabético.

Bibliografía

1. **Wingard D, Barret-Conor E.** Heart disease and diabetes, In Harris MI, eds. Diabetes in America. Bethesda, MD: NIH publication No. 95-1468,1995:429-448.
2. **Kannel WB.** Silent myocardial ischemia and infarction: insights from the Framingham Study. *Cardiol Clin* 1986; **4**:583-591
3. **Spector KS.** Diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1998;**21**:885-887
4. **Calentano A, Vaccaro O, Tammaro P, Galderisi M, et al.** Early abnormalities of cardiac function in non-insulin dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Am J Cardiol* 1995;**76**:1173-1176
5. **Reaven G.** Metabolic Syndrome. Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2002;**106**:286-288
6. **Tang WH, Young JB.** Cardiomyopathy and Heart Failure in Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2001;**30**:1031-1045
7. **Taylor A.** Pathophysiology of Hypertension and Endothelial Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2001;**30**:983-997
8. **Wilson P.** Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2001;**30**:857-881
9. **Thanigaraj S, Pérez J.** Detection and Diagnosis of Heart Disease in Diabetic and Prediabetic Subjects. In: Sobel B., Schneider D. Medical Management of Diabetes and Heart Disease. Ed. Marcel Dekker. 2002; 163-176
10. **Sobel B, Schneider D.** Medical Management of Diabetes and Heart Disease. Ed. Marcel Dekker. 2002

Recuperación de la función endotelial en diabetes

Recovery of the endothelial function in diabetes

PATRICIO LÓPEZ-JARAMILLO, CRISTINA VILLA-ROEL,
CHRISTIAN RUEDA-CLAUSEN, LUCY SOTOMAYOR • BUCARAMANGA

La diabetes mellitus es la alteración metabólica más prevalente en el mundo y por su carácter crónico y discapacitante constituye un importante problema de salud pública. La diabetes mellitus tipo 2 constituye más del 90% de todos los tipos de diabetes y afecta aproximadamente el 2% de la población mundial. Se calcula un aumento del 3%

anual, estimándose un total de 210 millones de personas afectadas por esta patología en el año 2010. En Colombia, en 1999 la pre valencia de diabetes mellitus fue 3.3%.

Dr. López-Jaramillo P., Villa-Roel C., Rueda-Clausen C., Sotomayor L.: Fundación Cardiovascular de Colombia y Facultad de Salud UIS. Bucaramanga.

Las personas diabéticas tienen un mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares y la mortalidad por estas causas es dos a cinco veces mayor que en sujetos sanos.

Las complicaciones micro y macrovasculares son las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2. En el desarrollo de estas complicaciones se ha implicado la disfunción endotelial como el fenómeno crítico. En la actualidad está bien definido el papel primordial de la disfunción endotelial en la génesis y el desarrollo del proceso aterosclerótico y por ende de las enfermedades cardiovasculares. La función endotelial normal resulta del adecuado balance entre la producción de óxido nítrico (NO) y de los radicales libres de oxígeno (O₂⁻). Una alteración en este balance, dada por una menor producción de NO o una mayor generación de O₂⁻, lleva a la pérdida de las funciones vasodilatadoras, antiaterogénicas y antitrombóticas del endotelio, y a una mayor formación de peroxinitrito, el cual perpetúa la disfunción endotelial. Como resultado de esto, fenómenos como vasoconstricción, mitogénesis, hiperplasia de células musculares lisas, proliferación de fibroblastos y depósito de colágeno, explican el aumento en la masa de la pared vascular, la disminución de su elasticidad y la hipercoagulabilidad que se observa en las personas con DM. Además, el desbalance oxidante/antioxidante en los diabéticos se agrava por factores como la autooxidación de la glucosa, la formación de los productos finales de glicosilación (AGEs) y de la unión de éstos a sus receptores y al aumento en el metabolismo de los eicosanoides.

La principal medida para obtener la recuperación de la función endotelial en el paciente diabético depende principalmente de un adecuado control metabólico, pero también se ha demostrado que intervenciones nutricionales o farmacológicas promueven la disponibilidad de NO o disminuyen la producción de radicales libres de oxígeno en los pacientes diabéticos.

Entre las intervenciones nutricionales destacamos la suplementación con L-arginina, aminoácido esencial precursor de la síntesis de NO que compite con el inhibidor endógeno de la producción de NO dimetilarginina asimétrica (ADMA) por la enzima NO sintasa. Se ha demostrado que

la ADMA se encuentra aumentada en pacientes diabéticos y con síndrome metabólico. Además el empleo de sustancias antioxidantes como la vitamina C y los ácidos grasos omega 3 ha mostrado efectividad en la recuperación de la función endotelial en el paciente diabético, quien presenta un aumento del estrés oxidativo.

Entre las intervenciones farmacológicas que mejoran la función endotelial se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II) y las estatinas. Los primeros han demostrado ser benéfico gracias al estímulo de la producción de NO secundaria a la acumulación de la bradiquinina y a la disminución en la producción de radicales libres de oxígeno secundarios al bloqueo de la NADPH oxidasa, por la inhibición de la formación de angiotensina II. La evidencia clínica de este efecto se ve sustentada entre otros por el estudio HOPE. Los ARA II actúan sobre receptores AT1 bloqueando el efecto de la angiotensina II, la cual puede formarse por influencia de la enzima quimasa, la cual es especialmente importante en tejidos como corazón y riñón. Estudios como el LIFE y el PRIME soportan el efecto benéfico de los ARA II en la recuperación de la función endotelial.

Finalmente las estatinas favorecen la actividad de la NO sintasa, aumentando la producción de NO y disminuyendo las concentraciones de LDL, el cual estimula la vía de la NADPH oxidasa cuando se encuentra elevado.

Bibliografía

1. López-Jaramillo P, López KC, Ruano Nieto C. El doble papel del óxido nítrico en la génesis y en las complicaciones vasculares crónicas de la diabetes mellitus. *Endocrinología (España)* 1995; 42:58-64.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414:782-787.
3. López-Jaramillo P, Casas JP, Bautista L, Serrano N, Morillo CA. An integrated proposal to explain the epidemic of Cardiovascular Disease in a developing country: From socioeconomic factors to free radicals. *Cardiology* 2001; 96:1-6.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12 years cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention. *Diabetes Care* 1993; 16:434-444.
5. López-Jaramillo P. Bioquímica del endotelio vascular: implicaciones fisiológicas y clínicas. Quinta ed, Horizonte Impresores, Bogotá, 2001.
6. López-Jaramillo P, Casas JP. Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Journal of Human Hypertension* 2002; 16: S34-7.