

ENTENDIENDO LA FISIOPATOLOGIA DEL PIE DIABÉTICO

AUTOR

Rodrigo Julio Araya

Cirujano Vascular y Endovascular, Fundación Instituto Nacional de Heridas, Hospital del Salvador, Clínica Indisa .

Correspondencia a: rjulioaraya@hotmail.com



El pie diabético es una de las patologías asociadas a la diabetes mellitus que se caracteriza por pérdida progresiva de la sensibilidad de la piel asociada a cambios morfológicos del pie; ambos fenómenos son producto de la alteración progresiva de la inervación tanto sensitiva como motora y autónoma conocida como neuropatía diabética, a la que se pueden asociar alteraciones del flujo sanguíneo, tanto de la microvasculatura (microangiopatía) como de los vasos alimentadores del pie (macroangiopatía). Junto con esto se reconocen defectos en los mecanismos de defensa natural que predisponen al paciente a presentar infecciones con riesgo final de amputaciones menores y mayores. En este artículo revisaremos los conceptos básicos para entender los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el pie diabético.

Palabras Clave: Pie diabético, neuropatía diabética, angiopatías diabéticas.

SUMMARY

Diabetic foot is one of the pathologies associated with diabetes mellitus characterized by progressive loss of skin sensitivity associated with morphological changes of the foot; both phenomenon are product of the progressive alteration of sensitive, motor and autonomous innervation known as diabetic neuropathy; this can be associated with alterations in the blood flow of both the microvasculature (microangiopathy) and the vessels supplying the foot (macroangiopathy), also with this defects are recognized in the natural defense mechanisms that predispose the patient to present infections with final risk of minor and major amputations. In this article, we will review the basic concepts to understand the physiopathological mechanism involved in diabetic foot.

Keywords: Diabetic foot, Diabetic Neuropathies, Diabetic Angiopathies.

INTRODUCCIÓN

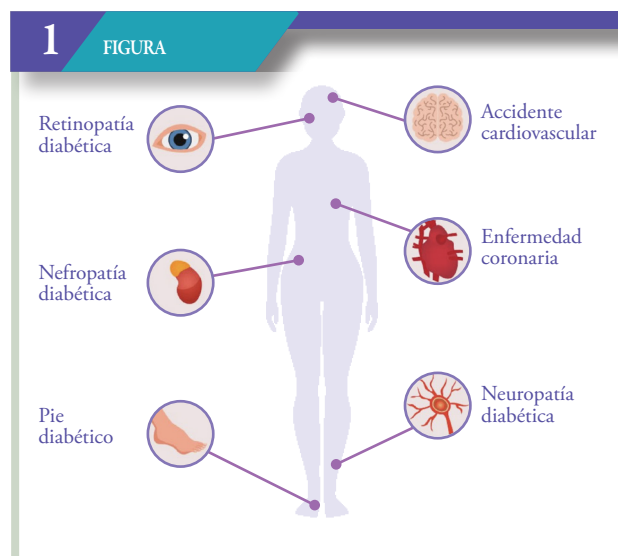
La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por la hiperglicemia provocada por defectos en la secreción o en la acción de la insulina (o ambas). El efecto final es el daño celular progresivo determinado por las alteraciones bioquímicas que produce el exceso de moléculas de glucosa en los pacientes que presentan esta condición. Al hablar de progresión en la enfermedad, se busca decir que el daño es acumulativo y sumatorio en el tiempo y está determinado por el número de veces que el paciente presenta episodios de hiperglicemia; por lo tanto, la detección temprana y su control periódico limitan estos episodios y el daño se reduce. El diagnóstico precoz de la enfermedad, la adecuada categorización de los pacientes para la mejor selección del tratamiento, la educación al paciente y a los profesionales a cargo de éstos, así como el acceso a los tratamientos desde la atención primaria y secundaria, son de los factores más importantes que cambia el pronóstico de los pacientes portadores de este grupo de enfermedades.

El pie diabético (PD) representa un 28 a 47% de las hospitalizaciones en pacientes portadores de diabetes¹. Es la primera causa de amputaciones mayores no traumáticas en población económicamente activa. El pie diabético se suma a las otras enfermedades producidas por la DM, tales como la ceguera por retinopatía, la insuficiencia renal y las alteraciones macrovasculares, entre otras, que en conjunto proponen un panorama desastroso en el paciente diabético y que se cultivan en paralelo en cada persona diabética mal controlada.

CONCEPTOS GENERALES

En términos amplios, la DM se caracteriza por eventos episódicos en los que el cuerpo está expuesto a la hiperglicemia, la cual por sí sola desencadena un conjunto de efectos bioquímicos en las células, los cuales pueden ser transitorios o permanentes dependiendo del tiempo de exposición a los niveles elevados de glicemia, así como el grado de hiperglicemia en que el paciente se encuentre; junto con esto y tal como se mencionó en la introducción, existen diferencias entre los pacientes dependiendo de la condición que desencadena la hiperglicemia; es decir, si el defecto es en la secreción de insulina, o en su acción por defecto de los receptores o por ambos, esto explica también las variaciones en la edad e intensidad en que se presenta el daño en los diferentes tejidos.

Son múltiples los efectos bioquímicos que explican la fisiopatología de la enfermedad y son variables en cada tejido dependiendo de su metabolismo, su función y la capacidad de regeneración que presentan las células dañadas, Figura 1.



Fisiopatología del Daño Neurológico en el Pie Diabético

El efecto de la hiperglicemia se manifiesta en los tejidos de manera diferente, aunque los mecanismos bioquímicos sean similares.

El daño neurológico es uno de los aspectos característicos del PD y clínicamente se observa por pérdida de la funcionalidad tanto sensitiva como motora y del sistema nervioso autónomo; cada uno de estos sistemas presenta particularidades que hacen que el daño se manifieste clínicamente de manera secuencial, donde inicialmente se observa la pérdida de fibras autonómicas y sensitivas y luego motoras.

El daño neurológico se ha explicado por varias teorías que se han ido sumando entre sí para dar con un cuadro multifactorial determinado por la microangiopatía diabética, el stress oxidativo y la glicosilación no enzimática de proteínas, que en conjunto determinan la pérdida axonal progresiva e irreversible.

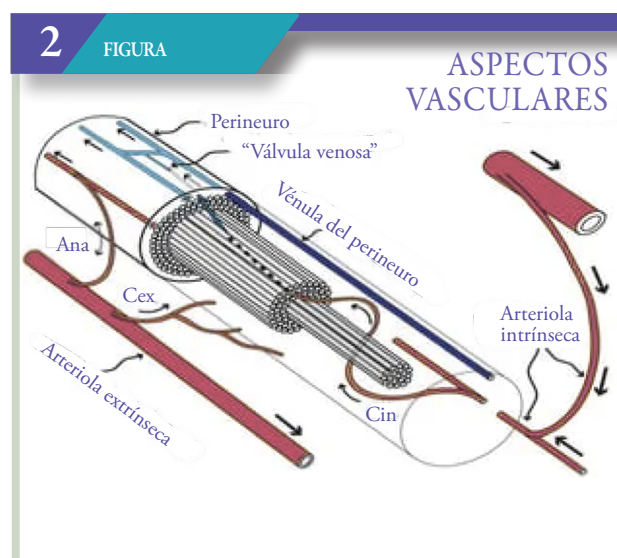
Microangiopatía diabética

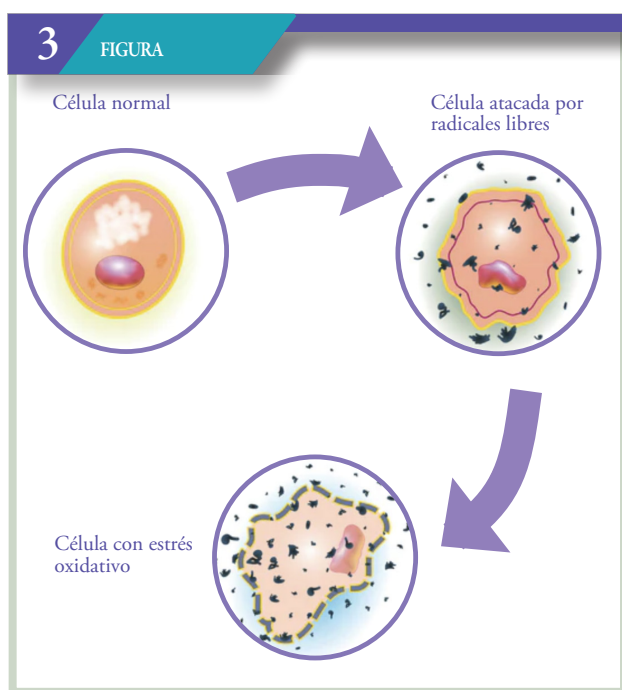
Hay dos mecanismos descritos para explicar este fenómeno: oclusión de las arteriolas que irrigan el axón, producto de eventos microtrombóticos, inflamación de pared arteriolar, hiperplasia de célula muscular lisa de la pared del vaso y de la célula endotelial. La pérdida de las arteriolas del perineuro es difusa y dada la redundancia anatómica que existe en la estructura arterial de los fascículos nerviosos, no explica por sí sola la isquemia, una segunda teoría se suma para dar cuenta del daño isquémico del nervio; es la teoría de la válvula venosa, que supone la oclusión de las vénulas en su salida del perineuro, debido a cambios de presión en el endoneuro dados por edema tisular producto de la acumulación de metabolitos osmóticamente activos en el extra-

celular, Figura 2; la oclusión venular se explica por ser un sistema de baja presión muy sensible al aumento de presión del entorno; tanto la pérdida arteriolar como la oclusión venular se conjugarían para determinar eventos isquémicos repetitivos en el tiempo y muerte axonal^{1,2,3,4,5}.

Stress oxidativo

Naturalmente, y como parte de las reacciones químicas que se producen en las células, se generan como producto de éstas tanto radicales libres como productos nitrosilantes que intervienen directamente en los procesos naturales de la célula alterando una multiplicidad de funciones; su acumulación en el intracelular lleva finalmente a la muerte celular, lo que se conoce como "stress oxidativo"^{6,7}, Figura 3. Para evitarlo, existen una serie de mecanismos que neutralizan los radicales libres y productos nitrosilantes; uno de los sistemas más importantes es la producción de NADPH en la mitocondria celular, que actúa a través del glutatión, el que, a su vez, actúa como potente antioxidante⁸. Durante los periodos de hiperglicemia se reduce la producción de NADPH provocando stress oxidativo. A través





de este mecanismo, el stress oxidativo adquiere particular importancia en los nervios del sistema nervioso autónomo, en los cuales se produce la oxidación de los canales de sodio de la membrana del axón, impidiendo la entrada de sodio al intracelular y por lo tanto, la neurona post ganglionar no es capaz de generar un potencial de acción. Esto explica la aparición de algunos signos precoces en el PD como resequedad de la piel y edema antes que se expresen otras manifestaciones más notables de la neuropatía diabética, como la pérdida de la sensibilidad propioceptiva o las alteraciones motoras.

Junto con la reducción de la biodisponibilidad del NADPH, se produce un proceso de autooxidación de las moléculas de glucosa en presencia de hierro o cobre, mediante la formación de hidroxialdehído y ketoaldehído, formando iones superóxido, radical hidroxilo y agua oxigenada, todos ellos altamente tóxicos para la vida celular.

Glicosilación no enzimática de proteínas

En presencia de hiperglicemia, es decir, ante el aumento descontrolado de moléculas de glucosa se produce un conjunto de reacciones químicas con los aminoácidos de las proteínas, no mediadas por enzimas (recordar que las enzimas permiten acelerar o bloquear reacciones químicas tanto en el plasma, líquido intercelular y en el intracelular); estas reacciones varían según si la exposición a la hiperglicemia es breve o prolongada en el tiempo. En el primer caso, se producen cambios moleculares asociados a los aminoácidos de las proteínas que son reversibles; si la exposición es prolongada o repetitiva, los cambios se hacen permanentes; a los productos de estas reacciones se les llama “productos de glicosilación avanzada”⁹, los cuales se acumulan en proteínas de larga vida, tales como el cristalino del ojo o en las membranas basales y en el componente proteico de las vainas de mielina en el sistema nervioso periférico; estos últimos acumulan estos productos haciéndose apetecibles para los macrófagos que cuentan con receptores de ellos, generándose un proceso de destrucción de la membrana del axón¹⁰.

Compromiso motor y sensibilidad compleja

Las diferencias entre los tipos de axones, según si cuentan o no con una vaina de mielina como mecanismo tanto de aceleración del potencial de acción como de protección de la estructura del axón, hacen que la presentación clínica sea secuencial, es decir, los axones más precozmente afectados son aquellos que no cuentan con la protección de la vaina de mielina, tales como la sensibilidad dolorosa y el sistema nervioso autónomo; posteriormente se comprometen los axones que llevan la sensibilidad más compleja, como la termalgesia y la propiocepción en con-

junto con el daño en las fibras motoras; de éstas, las primariamente afectadas son las más distales, Figura 4, las que dan la inervación a la musculatura intrínseca del pie. Es así como inicialmente observamos alteraciones propias de la pérdida de sensibilidad dolorosa y alteraciones de la piel propias del sistema nervioso autónomo, como la producción de sebo, sudor y regulación del flujo de los capilares de la piel y el tejido celular subcutáneo, tendiendo al edema. Posteriormente vemos la deformación del pie dada por la pérdida de la regulación motora entre extensores y flexores y la denervación de los músculos intrínsecos del pie, a los que se asocia la pérdida de sensibilidad propioceptiva.

En suma, el mecanismo de lesión neurológica es multifactorial, difuso y compromete la totalidad de las estructuras neurológicas, viéndose particularmente afectados los axones que cuen-

tan con mayor superficie susceptible al daño que son precisamente los de los pies, explicando de esta manera la presentación clínica de la neuropatía, donde se observa un compromiso de distal a proximal. Dado que los mecanismos de daño son variables, la presentación clínica de la neuropatía también, existiendo factores comunes entre sí, pero con variaciones que permiten clasificarla según su presentación clínica, siendo la más frecuente la polineuropatía diabética distal sensitivo – motora.

Fisiopatología del daño vascular en el pie diabético

La exposición de los tejidos a la hiperglicemia no solo compromete a las estructuras del sistema nervioso, si no a la totalidad de los tejidos del cuerpo, siendo particularmente notable el efecto que produce en las arterias dado lo catastrófico de la evolución natural de la enfermedad.

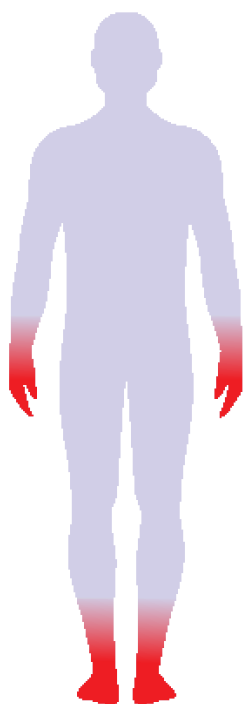
Las anormalidades en la función vascular afecta a prácticamente todas las estructuras del sistema circulatorio:

Glóbulos rojos: agregación eritrocitaria aumentada e incremento de la microviscosidad y capacidad de deformación disminuida. Incrementos en la hemoglobina glicosilada cuya afinidad por el oxígeno está disminuida, por lo tanto, hay menor transporte de oxígeno.

Plaquetas: Alteración en la liberación de prostanoïdes tales como el tromboxano que estimulan la agregación plaquetaria; junto con esto se producen una serie de interacciones plaqueta - plasma con proteínas plasmáticas, la vida de las plaquetas se acorta y el recambio es rápido, liberan factor de crecimiento promoviendo la proliferación de células musculares lisas de la íntima vascular. Además se ha sugerido la alteración de los lípidos de la membrana plasmática plaqueta-

4

FIGURA



ria y su respuesta al estímulo para la activación; de esta manera la plaqueta estaría participando en la patogénesis de macroangiopatía diabética.

Factores de coagulación: Se han elaborado propuestas que hablan de estados de hipercoagulabilidad en los pacientes diabéticos, basados en la existencia de desproporciones en los factores de la coagulación asociados a glicosilación de las proteínas plasmáticas, aunque ninguna de estas teorías ha logrado demostrar que la diabetes constituya de por sí una condición de trombofilia, pero sí que esta condición le otorga un rol en eventos trombóticos asociados a alteraciones de la pared arterial¹¹.

Pared arterial: La macroangiopatía diabética es una de las condiciones que explica una proporción importante de las amputaciones mayores en los diabéticos; se suma a la microangiopatía para explicar no solo las estadísticas dramáticas de las amputaciones, sino también como mecanismo de retardo de la cicatrización en lesiones que se perpetúan y que generan tanto gasto de recursos en los sistemas de salud e importante alteración de la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

En los párrafos anteriores se da una pincelada sobre los efectos de la hiperglicemia mantenida de los componentes de la fase fluida del sistema circulatorio, los cuales pueden variar según si existe un adecuado control de la enfermedad y bajo condiciones de normoglicemia; sin embargo, los efectos dañinos de la enfermedad en la pared vascular son más constantes y sumatorios en el tiempo, ya que se comprometen estructuras con proteínas de larga vida las que van provocando cambios permanentes en la arquitectura y dinámica de la pared arterial. Los efectos iniciales se observan en el endotelio, en el cual en pacientes diabéticos se ha observado una reducción en la síntesis de prostaciclina y óxido nítrico, altera-

ciones en las proteínas de unión celular y áreas de descamación focal del endotelio, permitiendo la entrada de componentes sanguíneos en el espacio subendotelial y activación de las plaquetas, las cuales liberan sus factores en este espacio estimulando la replicación focal de células musculares lisas de la íntima, lo que da como resultado una placa ateromatosa madura. La acumulación de productos de glicosilación avanzada en la pared vascular, asociada al aumento del tejido conectivo (fibronectina y glicoproteínas) estimulados por los factores plaquetarios, producen por sí solos una pérdida de la elasticidad de la pared arterial. Al mismo tiempo y dado por la afinidad de las proteínas del tejido conectivo por las moléculas de calcio, éstas se tienden a depositar en el espacio subendotelial y en la media de la arteria aportando aún mayor rigidez a la pared arterial. Estos depósitos de calcio son visibles en la radiografía simple del pie, los cuales se han usado como predictores de riesgo para amputación^{12, 13}.

La arterioesclerosis como patología de la arteria y su asociación con la DM

La arterioesclerosis como patología de la arteria y su asociación con la DM es ampliamente reconocida, a lo que se suma la hipertensión y el tabaquismo para que, en conjunto, den explicación a la mayoría de los eventos tromboembólicos arteriales y se han caracterizados como factores de riesgo de estos eventos. La dislipidemia en los diabéticos se explica por las alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas, observando valores aumentados de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL) y triglicéridos, los cuales darían cuenta de aterosclerosis acelerada en algunos pacientes diabéticos.

Se han reconocido, al mismo tiempo, una serie de marcadores inflamatorios asociados a la aterogénesis arterial, tanto plasmáticos como en muestras de pared arterial en pacientes diabéticos, sumándose al conjunto de eventos que explican la macroangiopatía¹⁴.

Se han descrito otros mecanismos que explican la variabilidad de presentación clínica de la enfermedad arterial en estos pacientes, tales como la capacidad de respuesta a estímulos vasodilatadores como el de la insulina, la reducción en la producción del óxido nítrico por parte del endotelio vascular que actúa como potente vasodilatador y al mismo tiempo bloquea la hiperplasia de la célula muscular lisa subendotelial, entre otros.

El efecto del daño arterial se aprecia clínicamente de manera variable según el tiempo de evolución de la enfermedad: de manera difusa en el sistema circulatorio, comprometiendo arterias de pequeño calibre como las arterias intrínsecas del pie en las que el efecto de la hiperplasia endotelial y de la célula muscular lisa bastan para ocluir el lumen arterial; en las arterias tibiales y peroneas el efecto sumatorio de los fenómenos en la pared arterial antes descritos asociados a placas de ateroma dan cuenta de la pérdida arterial. El compromiso de arterias poplíteas y femorales e incluso ilíacas es básicamente por la formación de placas de ateroma maduras y excentricas que progresivamente van ocluyendo el lumen arterial; es por esto que las manifestaciones clínicas de la enfermedad arterial oclusiva pueden presentarse a través de un debut con necrosis del tejido distal en los orfejos o con claudicación intermitente.

Alteraciones en la respuesta inmune

Cuando hablamos de la respuesta inmune no solo se considera el efecto de la hiperglicemia sobre las células del sistema inmune, en las cuales, bajo el mismo mecanismo bioquímico que

se produce en otros tejidos, se causa la alteración en la producción de proteínas tipo inmunoglobulinas, las que se encuentran reducidas en cantidad y funcionalidad; también hablamos de otros sistemas de protección, tales como la respuesta dolorosa ante un estímulo nocivo, la alteración de la capacidad protectora de la piel mediada por la neuropatía autonómica donde existe menos producción de sudor y sebo en la piel, colágeno y fibroblastos disfuncionales, resultando en piel frágil y fácilmente quebradiza, formándose micro fisuras que son colonizadas por microorganismos que no son los habituales en la flora comensal, tales como bacterias anaerobias y hongos.

El edema del tejido celular subcutáneo dado tanto por la neuropatía autonómica así como por la formación de macromoléculas osmóticamente activas, contribuyen a dar las condiciones óptimas para el crecimiento bacteriano, las que se conjugan con una respuesta inmune débil, dada tanto por las alteraciones en las proteínas del sistema inmune, como también por las alteraciones de la diapédesis de los leucocitos, además de una membrana basal engrosada por productos de glicosilación avanzada que alteran la migración leucocitaria; estas alteraciones se agravan en condiciones de descompensación¹⁵.

Rol de la biomecánica en las lesiones del pie.

Todos los fenómenos mencionados se van conflagrando para dar finalmente un pie que con el tiempo se va deformando y perdiendo la sensibilidad, los cuales, asociados a la alteración de los mecanismos de defensa, constituyen la base de la patogenia de la enfermedad, solo falta prender la mecha. El desencadenante del cuadro puede ser simplemente el traspaso de bacterias que franquean los mecanismos de defensa debilitados, desde micro fisuras o las uñas del pie. En este aspecto, el control de la carga bacteriana desde la piel juega un rol clave para la prevención; el aseo y lubricación de la piel permiten evitar la colo-

nización de bacterias y hongos. La otra variable es el trauma, y en esto hablamos no solo de contusiones o lesiones por golpes, sino también del trauma repetido y continuo por la marcha habitual, los roces dentro de un zapato no adaptado a las deformaciones progresivas del pie, la carga en zonas con piel no adaptadas, la hiperqueratosis, las sobrecargas, el pie de Charcot, los dedos en martillo y las alteraciones de la movilidad articular que son los desencadenante más comunes en el pie diabético¹⁶.

CONCLUSIONES

El pie diabético es la sumatoria de eventos bioquímicos determinados por un factor común que es la hiperglicemia, la cual, sumada a otros factores como la deficiencia en el efecto de hormonas como la insulina, van cultivando un daño progresivo en la vida del paciente diabético; los efectos en los pies son el reflejo de un control metabólico deficiente.

Los efectos dañinos de la hiperglicemia y sus resultados bioquímicos no solo afectan al pie, si no que el daño se cultiva en paralelo con los efectos en otros tejidos como riñón, cristalino, retina, músculos, etc., por lo que la existencia del PD es un marcador de daño en otros tejidos, lo cual debe ser motivo de estímulo para el equipo de salud para su estudio y manejo integral, considerando además que la alteración de otros órganos incide directamente con el pronóstico y resultado del tratamiento del pie diabético.

La educación, tanto al equipo de salud como al paciente y la familia, es la herramienta principal para detener una enfermedad que se comporta como una epidemia incontrolable. Las técnicas de prevención y control metabólico son más efectivas existiendo un equipo entrenado y un paciente consciente.

Declaración de conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFIA

1. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH et al: International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (1):181-187.
2. Boulton, A.J.M. Peripheral neuropathy and the diabetic foot. *The Foot* 1992; 2: 67-72.
3. Young, M.J., Boulton, A.J.M., Williams, D.R.R., McLeod, A.F., Sonksen, P.H. A multi-centre study of the prevalence of diabetic neuropathy in patients attending UK diabetic clinics. *Diabetologia* 1993; 36: 150-154.
4. Feibel, J.H. Neurologic complications of diabetes in the lower extremities. En: Sammarco, G.J. (Ed.) *The foot in diabetes*, 1st ed. Lea & Febiger, Pennsylvania 1991: 92-105.
5. Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurg Clin N Am.* 1991; 2 (1): 1-20.
6. Wolff SP. Transition metals and oxidative stress in the complications of diabetes. En: Gries FA, Wessel K., editors. *The role of antioxidants in diabetes mellitus* ©1993 por Universimed Verlag, Frankfurt am Main, Alemania, 82-101
7. Diano S, Horvath TL. A sympathetic view on free radicals in diabetes. *Neuron* 2010; 37: 809-811; DOI 10.1016/j.neuron.2010.06.011.
8. Olmos P, et al: Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1593-1605
9. Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res* 2004; 53: 131-42.
10. Ahmed N. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diab Res Clin Pract* 2005; 67: 3-21.
11. Matsuda T, Morishita E, Jokaji H, Asakura H, Saito M, Yoshida T, Takemoto K. Mechanism on disorders of coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diabetes* 1996; 45(3S):109-110.
12. Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Biochem* 1981; 50:385-432.
13. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification: A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Biol* 1996; 16 (8):978-983.
14. Colwell JA. Peripheral vascular disease in diabetes mellitus. In: *Clinical Diabetes Mellitus. A Problem-oriented Approach*. John KD (Edit) Thieme, Third Edition, 2000, Chapter 30, 561-570.
15. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. Infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012 Jun; 54(12):132-73.
16. Frykberg RG, Belczyk R. Epidemiology of the Charcot foot. *Clin Podiatr Med Surg.* 2008; 25(1):17-28.