Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

Diabetes práctica

Volumen 10 - Número 04 - 2019
Periodicidad trimestral

Actualización y habilidades en Atención Primaria

01 *Editorial*
Neuropatía diabética: la complicación más frecuente… ¡¡¡y probablemente la más olvidada!!!
Judit Llussà Arboix
Página 110

02 Neuropatía diabética
Teresa Mur Marti
Página 114

03 Neuropatía autonómica
Mateu Seguí Díaz, Marta Nielfa González, Pep Marimón Munar, Flora López Simarro, Celia Cols Sagarra, Margarita Alonso Fernández
Página 124

04 Gastroparesia diabética
Ariadna Aguilar Cayuelas, Jordi Serra Pueyo
Página 135

euromedice
VIVACTISGROUP

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Fundación redGDPS

Editor de la revista:
Juan Martínez Candela

Secretarios de redacción:
Laura Romera Liébana
Josep Franch Nadal

Comité editorial:
Enrique Carretero Anibarro
Antonieta Vidal Tolosa
Xavier Mundet Tudurí

Web redGDPS:
www.redgdps.org

euromedice VIVACTIS GROUP

Avda. dels Vents, 9-13, esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal: B-15336-2010
ISSN: 2013-7923

© 2019: De los autores.
© de la edición 2019: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la portada muestra una neurona. La neuropatía diabética o afectación del sistema nervioso periférico o autónomo es debida a la interacción de factores metabólicos (hiperglucemia crónica) y vasculares (microangiopatía) que impiden la adecuada regeneración de las fibras nerviosas.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail redaccion@redgedaps.org.

SUMARIO:

EDITORIAL

Neuropatía diabética: la complicación más frecuente… ¡¡¡y probablemente la más olvidada!!! 110
Judit Llussà Arboix

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Neuropatía diabética 114
Teresa Mur Marti

Neuropatía autonómica 124
Grupo de Diabetes de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).
Mateu Seguí Díaz, Marta Nielfa González, Pep Marimón Munar, Flora López Simarro, Celia Cols Sagarra, Margarita Alonso Fernández

CASO CLÍNICO

Gastroparesia diabética 135
Ariadna Aguilar Cayuelas, Jordi Serra Pueyo

BIBLIOGRAFÍA 141

Neuropatía diabética: la complicación más frecuente… ¡¡¡y probablemente la más olvidada!!!

Judit Llussà Arboix

Médico de familia. Equipo de Atención Primaria Sant Roc. Badalona (Barcelona). Miembro de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética (ND) es la complicación más frecuente de la diabetes mellitus (DM). Su prevalencia aumenta con los años de evolución de la enfermedad.

Un 50 % de las personas con DM presentará esta complicación a lo largo de su vida[1]. Afectará a un 20 % de los pacientes con DM tipo 1 a los 20 años del diagnóstico y a un 50 % de los pacientes con DM tipo 2 a los 10 años del diagnóstico (de hecho, algunos presentan ya ND en el momento del diagnóstico e incluso algunos años antes).

La ND provoca un aumento de la morbimortalidad y puede tener un gran impacto sobre la calidad de vida[2], pero hasta un 50 % de los pacientes puede estar asintomático[1].

La fisiopatología de la ND se origina en el estrés inflamatorio y oxidativo, en un contexto de disfunción metabólica por la hiperglucemia, que puede dañar las células nerviosas.

Es un diagnóstico de exclusión. Las personas con DM pueden tener asociadas otras patologías, como la dependencia al alcohol o el déficit de vitamina B_{12} (entre otras menos frecuentes, como las infecciosas o las vasculitis)[2]. Siempre hay que descartarlas antes de atribuir la neuropatía a la DM, ya que estas pueden tratarse con medidas etiológicas específicas.

Las dos formas más frecuentes de la ND, que son las que nos vamos a encontrar en la consulta, son la polineuropatía diabética (PND) y la neuropatía autonómica (NA). Hay otras formas menos comunes de ND, como las mononeuropatías (la más habitual es la del III par craneal) y las polirradiculopatías (polirradiculopatía lumbar o amiotrofia diabética, poco frecuente).

En la tabla 1 podemos ver un resumen de los distintos tipos de ND.

Tabla 1. Clasificación de la neuropatía diabética[1]

- Neuropatía difusa:
  - **Polineuropatía simétrica distal**
  - Neuropatía autonómica:
    - Cardiovascular
    - Gastrointestinal
    - Urogenital
    - Disfunción sudomotora
    - Falta de reconocimiento de la hipoglucemia
- Mononeuropatía (formas atípicas):
  - Craneal o periférica aislada
  - Mononeuritis múltiple
- Radiculopatía o polirradiculopatía (formas atípicas)

La polineuropatía simétrica distal es la responsable de la pérdida de sensibilidad protectora implicada en las lesiones de pie diabético

Polineuropatía diabética

La **PND** es la causa más frecuente de neuropatía en todo el mundo. Es simétrica y tiene una afectación de predominio distal, sobre todo en las extremidades inferiores.

Una buena definición de PND es la que acuñaron Boulton et al. en el año 2005: «Es la presencia de síntomas o signos de disfunción de nervio periférico en personas con DM después de haber excluido otras causas»[3].

La **sintomatología** de la PND está en relación con el tipo de fibras sensitivas que están dañadas:

- Cuando se afectan las **fibras mielinizadas pequeñas** (habitualmente son las que lo hacen de forma más precoz) predominan los **síntomas positivos**: dolor punzante, quemazón, parestesias y calambres, que empeoran por la noche. Puede haber hiperalgesia y alodinia.
- Cuando se afectan las **fibras mielinizadas de gran calibre** predominan los **síntomas negativos** (la persona no suele consultar por ellos): entumecimiento e hipoestesias que pueden llevar a una marcha inestable y a una pérdida de la sensibilidad protectora, lo cual implica un incremento en el riesgo de presentar pie

diabético. Las deformidades provocadas por el componente motor de la ND aumentan también el riesgo de pie diabético; su extremo más grave (aunque no tan frecuente) es la neuroartropatía de Charcot, que afectará a un 1 % de las personas con DM. Hay que sospecharlo siempre ante una persona con DM y un pie rojo e hinchado. La ND está implicada en la fisiopatología del 85 % de las úlceras diabéticas, que se explican por la coexistencia de la pérdida de sensibilidad en zonas localizadas de aumento de presión junto con la aparición de un mecanismo desencadenante (la mayor parte de las veces es un traumatismo relacionado con el calzado).

Para **el diagnóstico** de la PND contamos con unas herramientas de cribado que, normalmente, serán suficientes para establecer el diagnóstico.

En la tabla 2 se explica cuándo y cómo hay que realizar dicho cribado.

Tabla 2. Recomendaciones de la American Diabetes Association (2017) para el cribado de la polineuropatía

- Cribado de polineuropatía distal simétrica:
  - Diabetes mellitus tipo 1: a los 5 años del diagnóstico
  - Diabetes mellitus tipo 2: en el momento del diagnóstico
  - Anualmente
- Evaluación:
  - Anamnesis dirigida
  - Monofilamento 5.07 (riesgo para pie diabético)
  - Sensibilidad térmica o *pinprick* o vibratoria con diapasón de 128 Hz

La American Diabetes Association (ADA) recomienda una anamnesis dirigida y la exploración de la sensibilidad protectora con el monofilamento de 5,07 y de otra sensibilidad (vibratoria con diapasón, reflejos osteotendinosos [rotuliano y aquíleo], térmica o *pinprick*). La electromiografía se reserva para los casos de duda diagnóstica.

En cuanto al **tratamiento**, a pesar de los avances en la investigación de la etiopatogenia de la PND, no existe actualmente ningún fármaco disponible para revertir la PND una vez establecida.

En el tratamiento del **dolor secundario a la ND** están implicados varios fármacos, que se resumen en la tabla 3.

Neuropatía autonómica

La **NA** implica la existencia de daño en las neuronas del sistema autónomo y puede afectar a distintas funciones del organismo.

Tabla 3. Fármacos para el tratamiento del dolor secundario a la neuropatía diabética

	Fármaco	Dosis recomendada
Anticonvulsionantes	Pregabalina (elección)	25-600 mg/día
	Gabapentina (alternativo)	100-3600 mg/día
Antidepresivos	Duloxetina (elección)	60-120 mg/día
	Amitriptilina (alternativo)	25-150 mg/día
Opiáceos (tratamientos de segunda línea)	Tramadol	50-200 mg/día
	Oxicodona	10-60 mg/día
Otros	Capsaicina	Tópica

La NA puede ser:

- **Cardiovascular:** es la más estudiada y frecuente. En varios estudios ha quedado demostrado que su presencia aumenta la mortalidad, sobre todo por la aparición de arritmias. Un control demasiado estricto de la glucemia y de la presión arterial en estas personas puede incrementar la mortalidad[4].
- La NA cardiovascular puede estar presente hasta en el 60 % de las personas con DM tipo 2 después de 15 años de enfermedad.
- **Digestiva:** puede provocar náuseas, vómitos posprandiales, saciedad precoz, estreñimiento, diarrea nocturna e incontinencia fecal.
- **Urogenital:** produce disfunción sexual (femenina y masculina) y vejiga neurógena (incontinencia y urgencia urinaria).
- **Sudomotora:** puede dar lugar a piel seca, anhidrosis e intolerancia al calor.

El diagnóstico de la NA es eminentemente clínico. En el caso de la NA cardiovascular hay signos que podemos explorar en la consulta y nos orientan hacia esta patología:

- Disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con la inspiración profunda.
- Hipotensión ortostática.
- Frecuencia cardíaca en reposo.

Hay que sospecharla siempre ante la presencia de hipoglucemias inadvertidas en personas con DM de larga evolución.

Hasta el momento no existe ningún **tratamiento** específico para revertir la ND, pero se ha demostrado que un buen control glucémico retrasa su aparición y su progresión. En la DM tipo 1 hay estudios que demuestran que un buen control glucémico retrasa la aparición de la PND y la NA. En la DM tipo 2 el buen control retrasaría la aparición y progresión de

la PND. En estos pacientes el control global de los factores de riesgo cardiovascular podría retrasar la aparición de NA[4]. Su reconocimiento y tratamiento puede mejorar los síntomas, reducir las secuelas y mejorar la calidad de vida[1].

Para finalizar este editorial dedicado a la ND, nos podríamos hacer la siguiente pregunta: si no existe en el mercado un tratamiento específico para la ND, ¿para qué diagnosticarla?

Nos sobran motivos para detectar y tratar la ND, que nos pueden servir como puntos clave:

- En la fase de diagnóstico podemos detectar neuropatías tratables (por déficit de vitamina B_{12}, por ejemplo).
- Hay tratamientos específicos para la sintomatología que han demostrado buenos resultados.
- Su prevención y diagnóstico precoz es una de las claves para evitar la aparición de pie diabético.
- La detección precoz de la NA puede llevar a un mejor tratamiento de los síntomas y a una mejora de la calidad de vida.

La clave para evitar la aparición y progresión de la ND será la prevención. Se debe recomendar a los pacientes la abstención de tabaco y alcohol y la práctica de ejercicio. Todo esto, junto con un buen control de la glucemia, será la intervención más efectiva a nuestro alcance para retrasar al máximo la aparición y progresión de esta complicación (que se acompaña en muchas ocasiones de otras complicaciones microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía). El papel del equipo de Atención Primaria vuelve a ser crucial para las personas con DM.

Bibliografía disponible en:
http://www.diabetespractica.com/public/numeros/ordinarios

Neuropatía diabética

Teresa Mur Marti
Médico de Familia. CAP Terrassa Sud. Mutua Terrassa. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La neuropatía diabética (NPD) es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus (DM), probablemente la más incapacitante debido al dolor neuropático y grave por el riesgo de aparición de úlceras y evolución a pie diabético[1].

La DM es una enfermedad muy prevalente en todo el mundo, y esta prevalencia va en aumento. Según la International Diabetes Federation (IDF), en 2045 habrá en el mundo unos 628 millones de personas con DM[2]. En España, según el estudio Di@betes, la prevalencia llega a casi un 14 % cuando se diagnostica mediante la sobrecarga oral de glucosa[3]. La DM es la causa de aproximadamente el 50 % de casos de neuropatía (NP) periférica (el 40 % serían idiopáticas o citogenéticas)[4]. Así pues, este aumento de prevalencia de la DM (al igual que ocurre con la prediabetes y el síndrome metabólico), sumado al envejecimiento de la población y al incremento de otros factores de riesgo para el desarrollo de la NP como es la obesidad[5], hace prever también un aumento importante de la prevalencia de la NP periférica, y de los costes asociados a su atención integral[2].

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La NPD se define como la presencia de síntomas o signos de disfunción nerviosa periférica en personas con DM, habiendo excluido otras causas[6]. Los pacientes con DM pueden desarrollar con frecuencia NP no diabéticas y agudas, pero la forma más frecuente es la *polineuropatía distal simétrica* (PNDS) *o sensitivomotora crónica*[6]. La descripción de la NPD quizá más ampliamente aceptada es la del Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy, que la describe como «simétrica, dependiente de fibras gruesas, sensitivomotora, atribuible a las alteraciones metabólicas y de los microvasos, como resultado de la hiperglucemia crónica y otros factores de riesgo asociados»[1]. También es frecuente la NP autonómica diabética (NAD), que es la incapacidad de control del sistema nervioso autónomo en personas con DM establecida, y que se asocia a aumento de mortalidad y morbilidad cardiovascular[7]. En ambos casos, la ausencia de síntomas no descarta la NP, dado que un porcentaje no despreciable (hasta el 50 %) evoluciona durante años de forma asintomática[1,7-9]. Este hecho es importante para plantear formas de cribado para la detección precoz de estos casos asintomáticos.

Clasificación

Podemos guiarnos por la clasificación del último consenso de la American Diabetes Association (ADA) sobre NPD de 2017[8] (tabla 1).

La PNDS es la forma más frecuente: representa hasta un 75 % de los casos[10,11]. Es habitualmente sensitivomotora, con progresión lenta y centrípeta, generalmente de inicio en las extremidades inferiores, y con síntomas típicos como son parestesias, alodinia o dolor nocturno que mejora al caminar (síntomas por exceso) o hipoestesia, ataxia o arreflexia (síntomas por defecto).

La NAD comprende múltiples trastornos de las funciones motoras, sensoriales y reflejas del sistema nervioso autónomo que afectan a la regulación de los sistemas cardiovascular, digestivo y genitourinario, así como los mecanismos termorreguladores, los reflejos pupilares y el control endocrino metabólico. Es de inicio insidioso, normalmente al principio pasa desapercibida y puede afectar a múltiples órganos. El diagnóstico es complejo y a veces se llega a él únicamente por exclusión de otras patologías. Por lo general, aparece en pacientes con muchos años de evolución de la enfermedad y que ya presentan alguna otra complicación como retinopatía, nefropatía o polineuropatía. La NDA parece que está muy asociada a enfermedad cardiovascular[7,12].

EPIDEMIOLOGÍA

Las cifras de prevalencia son extremadamente variables, tanto en la PNDS como en la NAD, sobre todo dependiendo

Tabla 1. Clasificación de la neuropatía diabética según la American Diabetes Association (2017)

Neuropatías diabéticas:

A. Neuropatía difusa:
- Polineuropatía distal simétrica:
  - Neuropatía de pequeñas fibras
  - Neuropatía de fibras largas
  - Neuropatía de fibras pequeñas y fibras largas
- Autonómica:
  - Cardiovascular: taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, muerte súbita (arritmia maligna)
  - Gastrointestinal: gastroparesia diabética (gastropatía), enteropatía diabética (diarrea), hipomotilidad colónica (estreñimiento)
  - Urogenital: cistopatía diabética (vejiga neurógena), disfunción eréctil, disfunción sexual femenina
  - Disfunción sudomotora: hipohidrosis o anhidrosis distal
  - Hipoglucemias desapercibidas
  - Función pupilar normal

B. Mononeuropatía (mononeuritis múltiple) (formas atípicas):
- Nervio craneal o periférico aislado (por ejemplo, III par craneal, ulnar, mediano, femoral, peroneal)
- Mononeuritis múltiple

C. Radiculopatía o polirradiculopatía (formas atípicas):
- Neuropatía radicular (por ejemplo, polirradiculopatía lumbosacra, amiotrofia proximal motora)
- Radiculopatía torácica

Neuropatías no diabéticas frecuentes en diabetes:
- Polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante
- Neuropatía radiculoplexa
- Neuropatía de pequeña fibra aguda dolorosa

de los métodos y criterios diagnósticos usados y de la población estudiada (Atención Primaria, servicios de Endocrinología, etc.). Ziegler et al., en un artículo en 2014, comentan este hecho haciendo una amplia revisión de los numerosos estudios existentes sobre PNDS, abordando diversos aspectos como la prevalencia en DM y prediabetes, las dificultades de diagnóstico y los factores de riesgo[13]. Solo comentaremos en esta revisión algunos de estos datos. El trabajo de Rochester es quizá, aún hoy, el estudio de referencia para todos los demás. Se realizó en una amplia cohorte de más de 64 000 personas de la población de Rochester (Estados Unidos), con 870 personas con diagnóstico de DM (1,3 %). Entre los pacientes estudiados, la prevalencia de NP fue del 66 % en aquellos con DM llamados entonces dependientes de insulina y del 59 % en los no dependientes de insulina. El 54 y el 45 %, respectivamente, eran en forma de PNDS[11]. En el tercer informe técnico del Grupo de Estudios de la Diabetes (Organización Mundial de la Salud), la prevalencia fue del 40-50 %[14]. En la tabla 2 se resumen algunos otros estudios con los datos de prevalencia obtenidos en diferentes tipos de muestra y diversos países.

Otros estudios no especificados en la tabla 2 sustentan también el hecho de que la NP puede ya aparecer en pacientes con prediabetes y que en muchos casos de NP en principio de origen desconocido se detectan alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, como intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada[5,13,15,16].

La NAD es frecuente, pero se manejan prevalencias tan amplias como del 1 al 90 % en la DM tipo 1 (DM1) y del 20 al 73 % en la DM tipo 2 (DM2)[7].

PATOGÉNESIS

En la NPD se afectan fibras sensitivas, motoras y autonómicas del sistema nervioso periférico. Las fibras gruesas son las encargadas de transmitir la sensibilidad vibratoria, propioceptiva y los reflejos osteotendinosos. Las fibras finas o amielínicas transmiten el dolor superficial, la sensibilidad térmica y la autonómica. La alteración de fibras sensitivas modifica la sensibilidad térmica, algésica, vibratoria y propioceptiva, y la alteración de las fibras motoras produce atrofia muscular, deformidades óseas y alteración de la marcha. Por último, la alteración de las fibras autonómicas produce alteración del flujo sanguíneo, y se refleja en la alteración del sudor, con sequedad de piel (tabla 3).

La NPD afectaría en primer lugar a las fibras finas (sistema autonómico-sudoración) y la sensibilidad térmica y táctil, para afectar posteriormente a las fibras gruesas, con alteración de la sensibilidad vibratoria; finalmente, alteraría el patrón de la electromiografía (EMG). Por tanto, una de las primeras alteraciones detectables sería la disfunción sudomotora de las pequeñas fibras distales, que podría reflejarse en alteración del reflejo sudomotor[27].

Está bastante claro que la causa de la lesión sería la toxicidad por la hiperglucemia crónica, que provoca neurotoxicidad directa, y la alteración vascular, que ocasiona isquemia[1,7,28,29]. Estudios recientes identifican claramente diversos factores como causa última de esta lesión, como son la *inflamación* (activación del factor nuclear κB, activador de la proteína 1 y proteínas cinasas activadas por el mitógeno), el *estrés oxidativo* (la glucosa extracelular aumentada provoca formación de piruvato, que incrementa el potencial de la membrana mitocondrial y sobreproducción de especies reactivas de oxígeno) y la *disfunción mitocondrial*[16,30,31]. En la DM1 hay estudios que apoyan también el papel de la autoinmunidad en la patogénesis de la NP.

FACTORES DE RIESGO

La mayoría de los autores coinciden en los tres principales factores relacionados con la presencia o desarrollo de

Tabla 2. Estudios epidemiológicos sobre neuropatía diabética

Autor	Año	Población	Método diagnóstico	Prevalencia (%)
Pirart[17]	1978	Francia (pacientes con DM desde hospitales y clínicas)	Clínico	15
EURODIAB IDDM[18]	2005	Población hospitalaria de 16 países con DM dependiente de insulina	Clínico	28 51: después de 7 años
Franklin et al. (St. Louis Valley Diabetes Study)[19]	1994	Estados Unidos (pacientes con DM de la Comunidad del Valle de San Luis, Colorado)	Clínico	25,8: DM 11,2: ITG 3,9: controles
Cabezas-Cerrato[20]	1998	España (pacientes con DM de la comunidad, desde Atención Primaria y hospitales)	Clínico	22,7: general 12,9: DM1 24,1: DM2
Portillo et al.[21]	2005	Perú (pacientes con DM en el servicio de Endocrinología)	Conducción nerviosa	86
Puig et al.[9]	2006	Cuba (pacientes con DM del Centro de Atención al Diabético del Instituto Nacional de Endocrinología, con menos de 6 meses de evolución)	Conducción nerviosa	75
Samur et al.[22]	2006	México (pacientes con DM de clínica DM del servicio de Endocrinología)	Clínico	95: DM2 69: DM1
Ziegler et al.[23]	2008	Alemania (personas con DM, prediabetes y sin enfermedad de la comunidad a partir de la población del proyecto MONICA/KORA, en Augsburgo)	Clínico	13,3: DM 8,7: ITG 4,2: GBA 1,2: controles
Miralles-García et al.[24]	2010	España (pacientes con DM de consultas externas en servicios de Endocrinología)	Clínico	39,6
Lu et al.[25]	2013	China (personas con DM, con intolerancia y sin enfermedad de la población general)	Clínico	8,4: DM 2,8: ITG 1,5: normal
Pourhamidi et al.[15]	2014	Suecia (población general del proyecto Västerbotten Intervention Programme)	Clínico + biopsia cutánea	18
Moţăţăianu et al.[26]	2018	Pacientes con DM1 y DM2 en el departamento de Diabetes hospitalario	Test de Ewing	39,1: DM2 61,8: DM1

DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a la glucosa.

Tabla 3. Tipos de fibras nerviosas, función y síntomas

Tipo de fibra nerviosa	Función	Síntomas
Fibras pequeñas amielínicas	Temperatura Dolor	Quemazón Estremecimientos Pinchazos como agujas Descargas eléctricas Hiperalgesia
Fibras sensitivas medianas y largas mielinizadas	Vibración Posición	Entumecimiento Desequilibrio
Fibras motoras largas mielinizadas	Movimiento	Debilidad distal Atrofia

la NPD, tanto en la PNDS como en la NDA. Estos factores son el *tiempo de evolución de la DM*[17,19,20,22,24-26,32,33], la *edad*[19,20,22,23,26,33] y el *mal control metabólico* de la enfermedad[1,5,9,17,19,21,22,25,26,30,31,33]. En varios estudios aparecen también como factores de riesgo la presencia de otras complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía)[25,26,32,33], el sobrepeso y la obesidad[13,29] y el tabaquismo[19,26,29]. Menos frecuentemente aparecen factores como la dislipemia[9,26], la enfermedad cardiovascular (historia de infarto agudo de miocardio o enfermedad arterial periférica)[13,19] e incluso factores como el nivel educativo (un alto nivel sería protector para la NP en la DM2, según Román-Pintos et al.) o la etnia[31]. Otros autores aseguran que existe acumulación de evidencia sobre el papel de factores genéticos en la propensión a la PNDS, y especialmente a la PNDS dolorosa[7,30].

La duración de la DM parece un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la NAD. Según la revisión de Dimitropoulos et al., el riesgo aumentaría anualmente un 6 y un 2 % en la DM1 y DM2, respectivamente. Otros factores predictores igualmente serían el mal control metabólico y la presencia de nefropatía, retinopatía o polineuropatía distal[7].

CLÍNICA

Polineuropatía distal simétrica

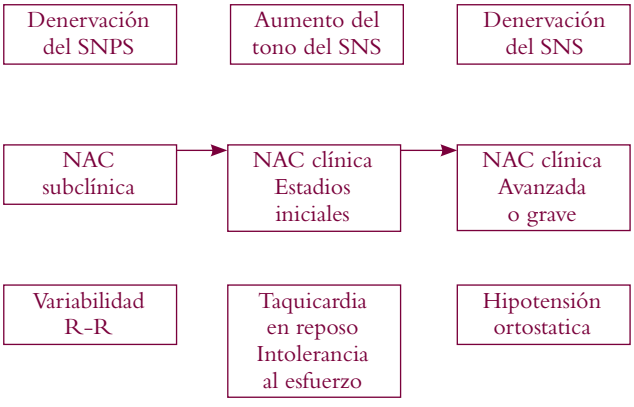
Se manifiesta normalmente por entumecimiento, parestesias, dolor en pies y manos, alodinia, sensación de quemazón, sensación de hormigueo, inestabilidad, pérdida de la sensación de temperatura y debilidad muscular.

Neuropatía autonómica diabética[12]

Manifestaciones cardiovasculares: neuropatía autonómica cardíaca (figura 1)

- *Hipotensión ortostática*. Puede afectar al 17-43 % de los pacientes con DM. Es sensación de mareo, vértigo, visión borrosa o seudosincopal debido a disminución de la presión arterial (PA) (>20 mmHg de PA sistólica o 10 mmHg de diastólica) al paso del decúbito al ortostatismo.
- *Síndrome de denervación cardíaca*. El corazón pierde su regulación autonómica normal y puede causar *intolerancia al ejercicio*, muerte súbita y cardiomiopatía. Los pacientes presentan taquicardia en reposo y frecuencia cardíaca (FC) constante.
- *Isquemia miocárdica silente*. Las personas con DM tienen mayor incidencia de isquemia miocárdica, y la lesión de las fibras aferentes del miocardio determina la ausencia de dolor durante el evento.
- *Accidente vascular cerebral*.

Figura 1. Progresión natural de la neuropatía autonómica cardíaca y su correlación con síntomas y signos (tomado de Dimitropoulos et al.)[7]



NAC: neuropatía autonómica cardíaca; R-R: intervalo R-R del electrocardiograma SNPS: sistema nervioso parasimpático; SNS: sistema nervioso simpático.

Manifestaciones gastrointestinales

- *Disfagia,* por reducción de la motilidad esofágica.
- *Gastroparesia*. La disminución de motilidad gástrica provoca retraso del vaciamiento gástrico y sensación de plenitud precoz durante la ingesta, náuseas, vómitos, fluctuaciones de la glucemia o pérdida de peso.
- *Diarrea y estreñimiento.* Es más frecuente el estreñimiento, que podría explicarse por enlentecimiento del tránsito intestinal, isquemia de la mucosa, insuficiencia pancreática exocrina o reducción de reflejos gastrocólicos. Un 4 % de los pacientes con DM tiene episodios diarreicos, especialmente nocturnos.
- *Incontinencia fecal*. Complicación menos frecuente pero muy invalidante, producida por la pérdida de tono del esfínter anal.

Manifestaciones urogenitales

- *Cistopatía diabética*. Es una complicación frecuente, aunque resulta difícil aproximar la prevalencia por la variedad de síntomas, que a menudo se catalogan como infecciones urinarias u otros. La alteración de fibras aferentes ocasiona problemas de vaciado, retención urinaria, micción por rebosamiento, infecciones y raramente incontinencia.
- *Disfunción sexual masculina*. La disfunción eréctil es una complicación muy frecuente en los hombres con DM; se calcula que aparece en el 40-75 % de los casos y que a menudo es la primera manifestación de la NAD. Generalmente, es multifactorial (vasculopatía, NP, psicológica, farmacológica). Se describe como irreversible. Los problemas de eyaculación son algo menos frecuentes.
- *Disfunción sexual femenina* (ausencia de deseo sexual y falta de lubricación).

Disfunción termorreguladora

- *Alteraciones sudomotoras*. Normalmente se detecta disminución o ausencia de sudoración en pies y, en casos avanzados, piernas y manos, que se compensa con hiperhidrosis central. Muy típica es la *sudación gustativa*, que hace que la persona sufra una diaforesis brusca e intensa de la frente y la cara, a veces cuello, justo después de la ingesta, principalmente con alimentos que provocan mucha salivación (ácidos, por ejemplo).
- *Alteraciones vasomotoras*. Alteraciones de la vasodilatación/vasoconstricción cutaneorrefleja en respuesta a los cambios de temperatura corporal.

Disfunción pupilar

Puede aparecer como reducción del diámetro pupilar, pérdida u oscilaciones espontáneas y ausencia de midriasis en la oscuridad.

Disfunción metabólica y endocrina

- *Hipoglucemia.* Se trata de la pérdida de la capacidad de respuesta contrarreguladora ante una hipoglucemia, por lo que esta puede ser más rápida y duradera.
- *Defectos de secreción de hormonas gastrointestinales.* Por ejemplo, cortisol y hormona de crecimiento durante el ejercicio, glucagón y polipéptido pancreático durante la hipoglucemia o los péptidos hormonales gastrointestinales.
- *Defectos de secreción de catecolaminas.*

DIAGNÓSTICO

Generalmente, el diagnóstico se basa en síntomas-signos obtenidos a través de la anamnesis dirigida y una completa exploración física, ya que hay que recordar que un número no despreciable de pacientes con NP están asintomáticos. Muchos de estos signos y síntomas pueden recogerse en cuestionarios fáciles de realizar, y con sensibilidad elevada para el cribado de la NP. Comentaremos algunos de ellos en esta revisión.

La *anamnesis* en el paciente debe dirigirse a detectar la presencia de los síntomas sospechosos de PNDS (tabla 4)[8].

Si existe dolor, el cuestionario *Douleur Neuropathique-4 questions* (DN4) puede ayudarnos en el diagnostico diferencial del dolor neuropático (tabla 5)[34,35].

El cuestionario *Neuropathy Disability Score* (NDS) es uno de los más utilizados en la práctica clínica. Otros recomendados son el *Neuropathy Symptoms Score* (NSS) y el *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI). Como decíamos anteriormente, todos ellos son fáciles de realizar, reproducibles y con sensibilidad adecuada para el cribado[8,36].

El NDS incluye (tabla 6):

- *Sensibilidad vibratoria:* mediante diapasón de 128 Hz, que debe reposar en la punta del dedo gordo. El diapasón esta calibrado en escala 0-8, y el nivel 4 corresponde a la sensación cualitativa sí/no del diapasón.
- *Sensibilidad térmica:* se puede usar el mango metálico del martillo frío y asegurarse de que el paciente percibe la sensación de frío.

Tabla 4. Síntomas y signos de polineuropatía distal simétrica

	Fibras nerviosas mielínicas largas	Fibras nerviosas mielínicas pequeñas
Función	Presión, equilibrio	Nocicepción, sensación protectora
Síntomas	Entumecimiento, calambres, poco equilibrio	Dolor, rampas, quemazón
Examen físico	Reducción-ausencia de ROT Reducción-ausencia de sensibilidad vibratoria Reducción-ausencia de sensibilidad al MF Reducción-ausencia de propiocepción	Reducción-ausencia de sensibilidad al pinchazo Reducción-ausencia de discriminación de calor/frío

ROT: reflejos osteotendinosos; MF: monofilamento.

Tabla 5. Cuestionario *Douleur Neuropathique-4 questions* (versión española)

Responda a las 4 preguntas siguientes marcando sí o no en la casilla correspondiente

Entrevista al paciente

Pregunta 1. ¿Tiene su dolor alguna de estas características?

1. Quemazón	Sí	No
2. Sensación de frío doloroso	Sí	No
3. Descargas eléctricas	Sí	No

Pregunta 2. ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?

4. Hormigueo	Sí	No
5. Entumecimiento	Sí	No
6. Escozor	Sí	No

Exploración del paciente

Pregunta 3. ¿Se evidencia en la exploración alguno de los signos en la zona dolorosa?

7. Hipoestesia al tacto	Sí	No
8. Hipoestesia al pinchazo	Sí	No

Pregunta 4. El dolor se provoca o intensifica por…

9. El roce	Sí	No

Puntuación máxima: 10. Punto de corte ≥4.

Tabla 6. Cuestionario *Neuropathy Disability Score*

	Derecho	Izquierdo
ROT aquíleo	Normal (0), deprimido (1), ausente (2)	Normal (0), deprimido (1) ausente (2)
Sensibilidad térmica	Sí ☐ (0), no ☐ (1)	Sí ☐ (0), no ☐ (1)
Sensibilidad algésica	Sí ☐ (0), no ☐ (1)	Sí ☐ (0), no ☐ (1)
Sensibilidad vibratoria (diapasón)	Sí ☐ (0), no ☐ (1)	Sí ☐ (0), no ☐ (1)

ROT: reflejo osteotendinoso.

- *Sensibilidad algésica:* usando un palillo con punta se debe presionar la raíz de la uña del dedo gordo y

preguntar al paciente si siente dolor (que hay que diferenciar de la sensación de «tocar»).
- *Reflejos osteoarticulares aquíleos.*

Una puntuación ≥6 puntos (máximo de 10) se considera alta probabilidad de NP.

Cabe entretenerse algo en la medida de la alteración de la *presión con monofilamento (MF) 5,07 Semmes-Weinstein*, uno de los métodos más aceptados internacionalmente tanto para el diagnóstico como para el cribado. El MF fue diseñado en 1960 por Josephine Semmes y Sidney Weinstein para medir la pérdida de sensibilidad en las manos en pacientes con accidente cerebrovascular. Actualmente, su uso se centra en evaluar la sensibilidad a la presión y táctil para detectar la pérdida de sensibilidad protectora en pacientes con NP. El MF ejerce una presión constante de 10 g, durante 1-2 segundos, en 4 puntos del pie (8 puntos en total) (figura 2). Se considera que hay sensibilidad conservada únicamente si la sensibilidad está conservada en los 8 puntos. La base de su uso en la valoración de la sensibilidad radica en la fabricación con determinadas especificaciones de longitud (generalmente, 38 mm), grosor (0,63 a 1,143 mm) y material (nailon), asegurando que siempre ejerza la misma presión. Los diferentes MF se identifican por su número, de 1,65 a 5,65. El más usado es el 5,07[37].

Existe una variación importante respecto a su valor diagnóstico. Según Feng et al. en su revisión, la sensibilidad varía entre el 57 y el 93 %, la especificidad entre el 75 y el 100 %, el valor predictivo positivo entre el 84 y el 100 % y el valor predictivo negativo entre el 36 y el 94 %[38].

También existen los «detractores» del MF, como Wang et al., que en una revisión de 2017 aseguran que existe poca evidencia sobre el uso del MF en el cribado de la NP, ya que hay mucha limitación en la sensibilidad de la prueba[39].

A pesar de ello, es un método barato, rápido, fácil y ampliamente aceptado y recomendado por todas las sociedades científicas[8].

Las pruebas confirmatorias van desde medidas de la velocidad de conducción nerviosa, como la EMG, hasta la *biopsia cutánea*.

El EMG aporta información valiosa, sobre todo acerca de la localización, fisiología, gravedad y cronicidad de la afectación. Aunque las medidas electrofisiológicas son más objetivas y reproducibles (y es fácil tenerlas accesibles en muchos sitios), solo detectan la disfunción de las fibras más gruesas y rápidas (mielinizadas), que se afectan más tardíamente y que son poco específicas de la polineuropatía diabética. Además, existe una variabilidad intraindividual importante en parámetros como la amplitud. Los estudios electrofisiológicos salen normalmente más alterados en extremidades inferiores y en fibras sensitivas respecto a las motoras, y por ello deben incluir ambos tipos de nervios en el examen, hecho que ya a menudo no se realiza en la práctica clínica habitual[40].

Las nuevas tecnologías para detectar la disfunción precoz de fibras pequeñas se visualizan como una forma más objetiva y reproducible para el cribado y diagnóstico de la NPD. Una de ellas es la *medida de la conductancia electroquímica dérmica (CED) o índice de disfunción sudomotora*. El aparato EZSCAN® (Impeto Medical, Francia) realiza una evaluación precisa de la función de las glándulas sudoríparas a través de la iontoforesis inversa, lo que permite la medición de las concentraciones de cloruro del sudor, detectando así alteraciones en la sudoración de manos o pies, que serían de las más incipientes en la NPD[41,42] (figura 3).

Figura 2. Puntos de aplicación del monofilamento

Figura 3. EZSCAN® para medida de la conductancia electroquímica dérmica

La prueba parece avalada por estudios bien diseñados metodológicamente (Calvet et al., 2013; Casellini et al., 2013; Devigili et al., 2008; Peltier et al., 2009) y que sugieren su utilidad como prueba de cribado. Smith et al. utilizan la prueba de conducción nerviosa, la biopsia cutánea y la CED; con esta última obtienen una sensibilidad del 77 %, valor predictivo negativo del 83 % y especificidad del 67 %[43]. Ramachandran et al. proponen incluso la posible utilidad en la detección de DM y otras alteraciones del metabolismo de la glucosa[41]. En 2013 Casellini et al. publicaron sobre CED que es una técnica válida para la detección de NPD con una sensibilidad del 78 % y especificidad del 92 %; en la prueba se obtuvieron puntuaciones claramente inferiores en pacientes con DM con NP respecto a pacientes con DM sin NP y sujetos sanos del grupo control. Además, los resultados se podían correlacionar con parámetros clínicos comunes y la reproductibilidad fue correcta, particularmente de las medidas efectuadas en los pies[27]. Ramachadran et al. evaluaron en su estudio si la CED podía detectar intolerancia a la glucosa o DM: lograron una sensibilidad del 70 y el 75 %, respectivamente. Y algunos autores llegan a proponer la CED como prueba para el cribado del resto de complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía)[44,45] y de la NP autonómica cardiovascular[46].

Selvarajah[47] es de los pocos autores que no declara conflicto de intereses con la empresa fabricante del aparato EZSCAN® y que obtiene resultados claramente peores de CED en manos y pies en pacientes con diagnóstico de NPD periférica (según criterios de la ADA). Obtiene una sensibilidad del 87,5 % y especificidad del 76,2 % para la CED en el diagnóstico de NPD. Cabré et al., en un estudio en población catalana para evaluar la utilidad de la CED como prueba de cribado de NP en población con DM que acude a la atención primaria de salud, obtienen una elevada especificidad (95 %) y valor predictivo negativo (81 %), mientras que la sensibilidad (21 %) y el valor predictivo positivo (47 %) eran bajos[48]. Podría ser una buena prueba para el cribado de NP en población de riesgo como son los pacientes con DM.

Un artículo de revisión de Papanas y Ziegler de 2014 comenta otros aparatos y técnicas para el diagnóstico y el cribado, pero parece ser que no se ha extendido mucho su uso[49]. Por ejemplo, citan NeuroQuick® para la sensación térmica; el *tactil circunferencial discriminator* para la sensibilidad protectora; Vibratrip®, que valora la sensibilidad vibratoria; o el *corneal confocal microscopy*. Este último es una técnica no invasiva para el estudio de las fibras nerviosas corneales en el ojo humano. Aparece en alguna bibliografía como una buena herramienta de diagnóstico e incluso con valor pronóstico[50]. Pero la explicación en profundidad de estas técnicas ya superaría el objetivo de este artículo.

Respecto a la NAD, Ewing et al. en los años setenta definieron una serie de cinco tests no invasivos para la medida de la función autonómica basada en la respuesta de la FC y la PA a determinadas maniobras fisiológicas[51]. Estos tests siguen usándose en la actualidad para el diagnóstico, aprobados en consenso por la ADA y la American Academy of Neurology.

Tres de ellos evalúan la función parasimpática:

- *Respuesta de la FC a la respiración profunda:* se pide al paciente que respire profundo, 6 respiraciones/min, con inspiración de 5 s y espiración de 5 s, durante 1 min. La espiración/inspiración se obtiene calculando la razón entre la media de los 3 intervalos R-R del electrocardiograma (RR) más largos durante la espiración y la media de los 3 RR más cortos durante la inspiración.
- *Razón 30/15:* promedio entre el intervalo RR más largo alrededor del latido cardíaco 30 y el más corto alrededor del latido, después de adoptar la posición de pie. Se calcula la razón. Anormal ≤1,00.
- *Respuesta a la maniobra de Valsalva:* el paciente realiza una espiración durante 15 s con resistencia fija. Se calcula el promedio del intervalo RR más largo después del procedimiento y el más corto durante el procedimiento, en 3 ciclos consecutivos, y luego se calcula la razón. Anormal ≤1/10.

Los otros dos evalúan la función simpática, predominando la valoración de la presencia de hipotensión ortostática:

- *Hipotensión ortostática:* caída de más de 20 mmHg de la PA sistólica, usualmente en los primeros 2 min al pasar de acostado a posición de pie.
- *Respuesta de la PA al mantener la contractura muscular:* aumento de la PA diastólica al mantener la contracción muscular con un manguito de presión.
- *La detección precoz* es una estrategia ampliamente implantada en el caso de la NPD, como ocurre con el cribado de la retinopatía mediante cámara no midriática o la nefropatía mediante determinación de función renal.

La mayoría de las sociedades establecen para la NPDS[8,52,53]:

- Cribado de la NPD desde el momento del diagnóstico en la DM2 y a partir de los cinco años de diagnóstico en la DM1, y con periodicidad anual.
- Interrogatorio exhaustivo de síntomas y combinación de la medida de la sensibilidad a la presión con el MF de Semmes-Weinstein y la sensibilidad vibratoria con diapasón, a menudo combinado con la sensibilidad térmica como sistemática para la detección precoz.
- Los estudios de conducción nerviosa generalmente no son necesarios.

Cabe decir que algunos autores, como Puig et al., defienden la importancia de los estudios de conducción nerviosa para el diagnóstico precoz, especialmente pensando en la evolución asintomática que puede tener la NP a lo largo de años[9].Velasco et al., en 2017, también hacen una revisión del diagnóstico, apoyando la exploración física junto con la anamnesis como mejor técnica para descartar la NP[29].

Para el cribado de la NAD, según el último Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy, se debería considerar el cribado de la NAD en la práctica clínica porque:

- Permite un diagnóstico clínico detallado de las formas clínicas de NAD más relevantes.
- Ayuda en la apropiada detección y el adecuado tratamiento de las múltiples manifestaciones de la NAD.
- Proporciona herramientas clínicas para estratificar el riesgo de complicaciones, así como la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
- Puede servir para modular los objetivos del tratamiento de la DM.

Debería hacerse en DM1 a los cinco años del diagnóstico, y especialmente en pacientes con DM e historia de mal control metabólico o con otras complicaciones microvasculares.

La variabilidad de la FC con la respiración profunda sería una de las pruebas más recomendadas[53] o un test de tolerancia al ejercicio[7].

En resumen, en su último posicionamiento sobre la NPD (2017), la ADA recomienda para el cribado y diagnóstico asociar instrumentos clínicos como los cuestionarios MNSI o NDS con medidas de conducción nerviosa como el EMG[8].

En la Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines, la recomendación general es realizar la valoración de la pérdida de sensibilidad con el MF de 10 g y la pérdida de la sensibilidad vibratoria en el primer dedo del pie[54].

Kanji et al., en su revisión de estudios que comparan el uso de anamnesis + exploración física contra las pruebas de conducción nerviosa, concluyen que, si la sensibilidad vibratoria (diapasón) y la sensibilidad a la presión (MF) son normales, prácticamente se puede descartar la NPD[36].

La definición para el diagnóstico según el grupo de expertos de NPD de Toronto sería:

- **NPD confirmada.** Conducción nerviosa anormal y síntomas o signos de NP.
- **NPD probable.** Dos o más de los siguientes signos o síntomas: síntomas neuropáticos, disminución de la sensibilidad distal o disminución/ausencia de reflejos extremidades inferiores.
- **NPD posible.** Alguno de los siguientes síntomas: sensibilidad disminuida; síntomas positivos de NP sensitiva (entumecimiento, quemazón, calambres, etc.), predominantemente en pies o piernas; o signos, incluyendo disminución simétrica de sensibilidad distal o de reflejos osteotendinosos.

PREVENCIÓN

Las principales recomendaciones según la ADA son:

- *Optimizar al máximo el control de la glucemia* en la DM1 y DM2, tanto para intentar evitar su aparición como, si ya se ha establecido, para enlentecer su progresión (evidencia A).
- Considerar también el *control de otros factores de riesgo* que pueden favorecer su aparición o progresión en la DM2 (evidencia C).

La modificación de estilos de vida (dieta, ejercicio físico, etc.) se mantiene como una buena herramienta para conseguir estos objetivos, como han demostrado diversos estudios (Steno-2 Study, Diabetes Prevention Program o Impaired Glucose Tolerance Neuropathy).

El primer punto es reafirmado por muchos otros autores como la principal medida para la prevención de la NPD y para enlentecer su progresión si ya se ha instaurado[28].

Además, la modificación de estilos de vida ha demostrado ser también una herramienta básica para la prevención de la DM, especialmente en personas con prediabetes, y de sus complicaciones.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la NPD no es fácil debido a la variedad de factores causales y contribuyentes en su patogenia; por tanto, no habrá un tratamiento único efectivo.

Como se ha comentado anteriormente, el pilar básico para mejorar la progresión de la NPD es el buen control metabólico precoz de la DM.

La NPD dolorosa supone un 15-20 % de los casos, pero el tratamiento de este dolor neuropático es necesario para mejorar la calidad de vida de la persona afectada.

Los antidepresivos tricíclicos han sido los primeros fármacos usados y han demostrado efectividad, pero también numerosos efectos secundarios que limitan su uso[55].

La aparición de los antiepilépticos (gabapentina, pregabalina) abrió un nuevo campo en el tratamiento de la NPD. En la actualidad, parece que la pregabalina y la duloxetina siguen siendo los fármacos de primera línea para el tratamiento del dolor en la NPD, y así lo reflejan cinco de las guías más importantes, como son las de la American Association of Clinical Endocrinologists, American Academy of Neurology, Federation of the European Societies of Neuropsychology, National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido y la de la ADA. Su uso también ha sido aprobado por la Food and Drug Administration[56].

Parsons et al., en una revisión de 2018 con datos agrupados de 10 ensayos clínicos con pregabalina, concluyen que este fármaco mejoró significativamente el dolor y la calidad del sueño, sin diferencias entre los dos tipos de DM[57].

La guía canadiense resume sobre el tratamiento de la NPD dolorosa[54]:

- Uso de anticonvulsionantes: pregabalina (evidencia grado A, nivel 1) y gabapentina (evidencia grado B, nivel 2) e incluye el valproato (evidencia grado B, nivel 2).
- Antidepresivos: amitriptilina, duloxetina, venlafaxina (evidencia grado B, nivel 2).
- Espray nitrato tópico (evidencia grado B, nivel 2).
- En pacientes que no responden a los anteriores, se podrían usar opioides (tapentadol, tramadol, oxicodona) (evidencia grado B, nivel 2).

Los *opioides*, que hace años se consideraban contraindicados en la NPD, actualmente parece que se pueden usar en casos de pacientes con dolor muy agudo y que no respondan a otros tratamientos. El dolor neuropático sería menos sensible a los opioides por la pérdida de receptores opioides en zonas lesionadas[58].

Sobre preparados tópicos, la *capsaicina* ha demostrado ser eficaz en la NPD, especialmente en una concentración del 0,075 % y en pacientes con más sensación urente superficial. Se aplica 3-4 veces/día en muy poca cantidad. Existe un parche de capsaicina. El parche de lidocaína al 5 % también parece eficaz, con pocos efectos secundarios locales[58].

La tabla 7 resume el manejo de los distintos fármacos usados en la NPD.

Tabla 7. Manejo del dolor de la neuropatía diabética

Fármaco	Dosis de inicio	Ajuste	Comentarios	Duración de la prueba
Amitriptilina	10 mg (noche)	Aumentar cada 3-7 días hasta 100 mg si se tolera	Sedación matinal o «resaca», evitable si se toma antes de las 19:00 h	6-8 semanas después de tolerar 2 semanas Dmáx.
Nortriptilina	10 mg (noche)	Aumentar cada 3-7 días hasta 75 mg si se tolera (50 mg en ancianos)	Parece mejor tolerada en ancianos	6-8 semanas después de tolerar 2 semanas Dmáx.
Duloxetina	30 mg	Aumentar hasta 60 mg semanalmente	Frecuentes molestias gastrointestinales	4 semanas
Gabapentina	100 mg/12 h 300 mg/24 h	Aumentar semanalmente 300 mg/día hasta el máximo 3600 mg/día	Dosis reducidas en ancianos y casos de insuficiencia renal	3-8 semanas después de tolerar 2 semanas Dmáx.
Pregabalina	75 mg/día	Aumentar semanalmente 150 mg/día hasta el máximo 600 mg/día	Similares ES a gabapentina, pero de absorción más lineal	4 semanas
Carbamazepina	100 mg/día	Aumentar semanalmente 200 mg/día hasta máximo 1600 mg/día	Leucopenia (10 %)	6-8 semanas

Dmáx: dosis máxima; ES: efectos secundarios.

Bibliografía disponible en:
http://www.diabetespractica.com/public/numeros/ordinarios

Neuropatía autonómica

Mateu Seguí Díaz[1], Marta Nielfa González[2], Pep Marimón Munar[3], Flora López Simarro[4], Celia Cols Sagarra[5], Margarita Alonso Fernández[6]

Grupo de Diabetes de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

[1] Médico de familia. Unidad Básica de Salud Es Castell (Menorca). Miembro de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS). [2] Médico residente de medicina familiar y comunitaria. Santander (Cantabria). [3] Médico de familia. Centro de Salud Sant Agustí. Palma (Mallorca). [4] Médico de familia. Centro de Atención Primaria de Martorell (Barcelona). Coordinadora del Grupo de Diabetes de SEMERGEN. Miembro del Grupo de Diabetes de Semergen y de la redGDPS. [5] Médico de familia. Equipo de Atención Primaria de Martorell Rural (Barcelona). Miembro de la redGDPS. [6] Centro de Salud La Ería. Oviedo (Asturias). Profesora asociada. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Miembro del Grupo de Diabetes de Semergen y de la redGDPS

INTRODUCCIÓN

La **diabetes mellitus (DM2)** es una enfermedad metabólica debida a la insuficiencia o falta de acción de la insulina (INS) que afecta inicialmente a los **hidratos de carbono (HC)** y, posteriormente, a otros principios inmediatos. Se trata de una alteración metabólica que condiciona la morbimortalidad del paciente que la padece. A esta alteración metabólica pueden añadírsele otros factores de **riesgo cardiovascular (RCV)** que forman parte del llamado **síndrome metabólico** y que condicionan las complicaciones macrovasculares que esta enfermedad presenta en su evolución (**enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular** y arteriopatía periférica). Sin embargo, las complicaciones microvasculares (pequeños vasos), como la retinopatía, nefropatía y neuropatía, están primariamente relacionadas con los niveles de glucemia y empiezan a evolucionar a partir del incremento de esta[1-5].

En las complicaciones microvasculares son diversos los mecanismos implicados en su génesis. Mecanismos como la agresión oxidativa, la glucosilación y la activación de la proteína cinasa se darían en todos los tejidos en los que se producen este tipo de complicaciones[1,2,5].

Específicamente, en la **neuropatía diabética (ND)**, que es la tercera complicación crónica de la diabetes mellitus (DM) y que afecta (según diversas fuentes) al 50 % de los pacientes, intervendrían diversas alteraciones relacionadas con la glucemia y la microcirculación. Así, además de una afectación directa y específica sobre las neuronas inmediatamente relacionada con la glucemia, existirían otras lesiones inducidas a partir de esta por la isquemia local al disminuir el flujo neurovascular (los *vasa nervorum*). Este se produce a partir del incremento de células endoteliales en los pequeños vasos debido a diversos factores como la disfunción endotelial, el incremento de óxido nítrico, la inhibición plaquetaria, etc., y con ello el estrechamiento progresivo de la luz de los capilares, de ahí que la ND se considere una complicación específicamente microvascular.

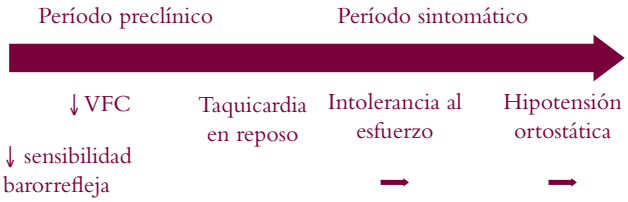
La ND se clasifica según la localización de la afectación nerviosa (local o difusa) y según su repercusión clínica del sistema nervioso (sea periférico/somático o autonómico). En esta revisión hablaremos de la **neuropatía autonómica (NA)** (alteraciones del sistema nervioso autónomo). Esta incluye manifestaciones tan diversas como la hipoglucemia inadvertida (falta de conciencia), la taquicardia en reposo, la hipotensión ortostática (HO), la gastroparesia, la incontinencia fecal, la diarrea, la disfunción eréctil (DE), la disfunción vesical y alteraciones en la termorregulación. Todas estas variopintas alteraciones comparten una etiología común en el paciente con DM, pues se deben a la afectación de neuronas autonómicas y están asociadas a síntomas específicos según la función el órgano afectado[1,5].

NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDÍACA

La **NA cardíaca (NAC)** *per se* es un factor de riesgo más implicado en la **mortalidad por todas las causas** en pacientes con **DM tipo 1 (DM1)** y se destacó como un factor de riesgo independiente para la mortalidad en el estudio **Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)** de pacientes con **DM2**[6]. Por lo tanto, la NAC se asocia con la mortalidad independientemente de otros factores de RCV[7,8].

La NAC incluye diversas entidades: la taquicardia en reposo o la **frecuencia cardíaca (FC)** fija, la HO, la intolerancia al ejercicio, el síncope, la isquemia miocárdica silenciosa y las arritmias[6,7] (figura 1 y tabla 1).

Figura 1. Evolución de la neuropatía autonómica cardiovascular en la diabetes mellitus



Adaptada de Lozano y Ena[9].
VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la neuropatía autonómica cardiovascular en la diabetes mellitus

- Hipotensión ortostática
- Hipotensión posprandial
- Hipertensión supina
- Taquicardia en reposo
- Taquicardia ortostática
- Intolerancia al esfuerzo
- Alteración del ritmo circadiano de la presión arterial
- Arritmias malignas
- Isquemia miocárdica silente
- Muerte súbita

La NAC, que se presenta como una **variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)** anormal, se manifiesta comúnmente en pacientes con DM con isquemia miocárdica silente y un aumento de la mortalidad[7]. Tanto la cardiopatía isquémica silente como las arritmias cardíacas se han establecido como factores que contribuyen a la muerte súbita. La NAC sería un importante predictor de isquemia coronaria silente y eventos cardiovasculares posteriores[10].

La NAC se asocia con un aumento de la masa del **ventrículo izquierdo**, según la **resonancia magnética cardíaca**, y una remodelación concéntrica, independientemente de la edad, del sexo y de otros factores en los pacientes con DM1[8].

En sus primeras etapas la NAC puede ser completamente asintomática y detectarse solo por la disminución de la variabilidad de la FC con la respiración profunda. Una progresión de la enfermedad puede asociarse con taquicardia en reposo (≥100 lpm) e **HO**[11].

La HO se debe a la alteración en la vasoconstricción producida en el músculo esquelético y en la circulación esplácnica mediada por barorreflejos debida a una disfunción central o periférica de la vía eferente del barorreflejo[12].

La HO se define como un descenso de **la presión arterial (PA)** superior a 20/10 mmHg (>30/15 mmHg en personas con PA >150/90 mmHg) sin un aumento en la FC (<15 lpm) y que se produce a lo largo de los 3 primeros minutos al pasar del decúbito al ortostatismo. Los síntomas incluyen mareos, debilidad, vértigo y síncope[5,6].

Detección

Se recomienda investigar la presencia de NAC en el momento del diagnóstico de la DM2 y después de cinco años en la DM1. Su diagnóstico requiere documentar los signos y síntomas a pesar de la débil correlación entre estos y el déficit autonómico.

Las pruebas para la valoración de los reflejos autonómicos cardiovasculares incluyen la respuesta de la **FC** a la respiración, la respuesta de la FC a la bipedestación y el comportamiento de la FC y la PA durante la maniobra de Valsalva[5,6].

Cabe destacar que el examen de rutina de la isquemia coronaria inducible no se recomienda. La búsqueda sistemática de isquemia miocárdica mediante imágenes de perfusión miocárdica por estrés en pacientes con DM2 no se aconseja, pues el rendimiento es relativamente bajo al ser baja la tasa global de eventos cardiovasculares y, por otra parte, sería muy costoso. Además, el examen sistemático de millones de pacientes con DM2 asintomáticos sería prohibitivamente caro[6,11].

Tratamiento

El tratamiento de la NAC pretende aliviar los síntomas[6,11]; en el caso concreto de la HO se pueden implementar medias farmacológicas y no farmacológicas que mejoren la calidad de vida.

La primera etapa del tratamiento no farmacológico consiste en eliminar medicamentos hipotensores, la repleción de sal y líquidos, el fomento del ejercicio físico y la actividad diaria[12,13].

Los pacientes más afectados requieren intervenciones farmacológicas, como podría ser el tratamiento con la fludrocortisona, aunque no está aprobada por la **Food and Drug Administration (FDA)** para la HO y existe preocupación por los posibles efectos adversos como la **hipertensión arterial** supina, la hipopotasemia, la **insuficiencia cardíaca congestiva** y el edema periférico[14].

Tanto la midodrina como la droxidopa están aprobadas por la FDA para el tratamiento de síntomas neurogénicos de la HO. En este sentido, existen tres **ensayos clínicos aleatorizados** que llevaron a la aprobación de la droxidopa por parte de la FDA en EE. UU. En ellos se demostró que los pacientes con HO sintomática que recibieron el fármaco

mejoraron prácticamente en todas las puntuaciones de los síntomas en comparación con los que recibieron placebo. La droxidopa también aumentó significativamente la PA sistólica en ortostatismo (+11,5 ± 20,5 mmHg frente a placebo +4,8 ± 21,0 mmHg; $p < 0,001$)[15,16].

Actualmente, no se dispone de un tratamiento específico para el daño nervioso subyacente producido por la microangiopatía aparte del control glucémico estricto, que puede prevenir eficazmente la **ND periférica** y la NAC en la DM1 y retrasar su progresión en la DM2[17,18] aunque no revierte la pérdida neuronal.

Las estrategias terapéuticas (farmacológicas y no farmacológicas) para el alivio de la ND periférica y los síntomas de la NA pueden reducir el dolor[6,11,19] y mejorar la calidad de vida.

LA HIPOGLUCEMIA ASOCIADA A FALLO AUTONÓMICO

La hipoglucemia

Aunque el control estricto de los objetivos metabólicos tiene una traducción clara en la reducción de las complicaciones tanto micro como macrovasculares, objetivos demasiado ajustados tienen como consecuencia un aumento del riesgo de presentar episodios hipoglucémicos[20,21]. Estos episodios son causantes de, aproximadamente, el 6-10 % de las muertes en los pacientes con DM. En el estudio ACCORD este exceso de mortalidad afectó tanto al grupo de control como al del tratamiento intensivo. En el ADVANCE aumentó la mortalidad en el grupo de pacientes con nivel 3 de hipoglucemia[22].

Sin embargo, en pacientes con DM2 (y sobre todo mayores) estos episodios son causantes de alteraciones cognitivas, incluso demencia, como han demostrado estudios como el ACCORD, ya comentado[23]. La hipoglucemia se manifiesta como temblores, irritabilidad, confusión, taquicardia y sensación de hambre.

Clasificación

La American Diabetes Association (ADA) en sus estándares para la atención de la DM ha introducido nuevos límites en la definición de la hipoglucemia[20], de tal modo que el nivel 1 sería aquel en el que la glucemia es inferior a 70 mg/dl (3,9 mmol/l) pero superior a 54 mg/dl (3,0 mmol/l). La cifra de 70 mg/dl representa el umbral a partir del cual se debe tratar la hipoglucemia con independencia de que existan manifestaciones clínicas, ya que las personas con DM pueden presentar un deterioro en la respuesta neuroendocrina contrarreguladora a la hipoglucemia que hace que esta pase inadvertida. Se entiende que 70 mg/dl es un punto que se ha de tener en cuenta en el tratamiento del paciente con DM independientemente de sus manifestaciones clínicas de hipoglucemia.

El nivel 2, glucemia por debajo de 54 mg/dl (3,0 mmol/l), requiere tratamiento sin demora para evitar la sintomatología neuroglucopénica. Por último, el nivel 3 se define como aquel en el que se produce una alteración mental o física que requiere la ayuda de otra persona que administre HC, glucagón u otras medidas; en caso de no detectarse la hipoglucemia, esta puede provocar pérdida de conciencia, convulsiones, coma e incluso la muerte.

En la DM2 son factores de riesgo de hipoglucemias la utilización de INS, control estricto o mal control metabólico, albuminuria y alteración de la función cognitiva. Se debe tener en cuenta que, en los extremos de la vida (niños con DM1 y ancianos con DM2 evolucionada) existe mayor dificultad para reconocer los síntomas de la hipoglucemia[20,21].

Hipoglucemia asociada a fallo autonómico

Se trata de un síndrome caracterizado por un déficit en la secreción de las hormonas contrarreguladoras de la hipoglucemia que hace disminuir la respuesta autonómica a esta. Se presenta generalmente en pacientes con DM2 ancianos[24] y no debe confundirse con el llamado «miedo a la hipoglucemia» que padecen ciertas personas con DM ni con el síndrome de ansiedad generalizada, que afecta hasta al 20 % de los individuos con DM[5,11,24].

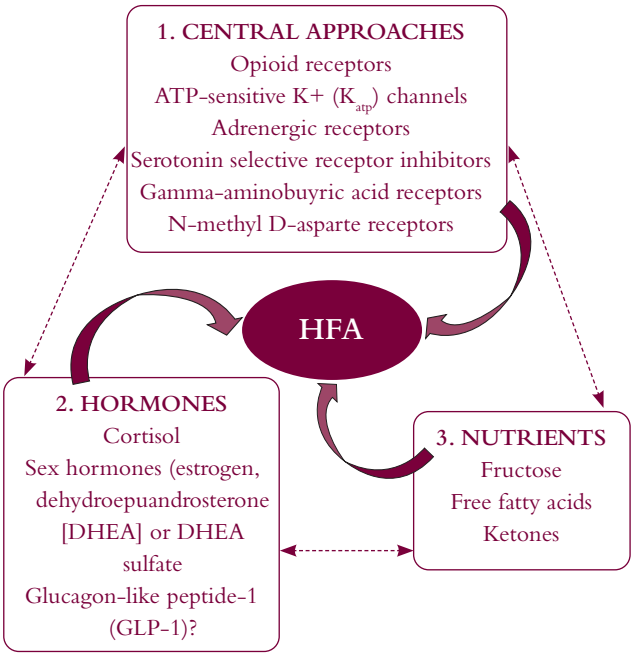
Causas de la hipoglucemia asociada a fallo autonómico

Existen diversos mecanismos involucrados en este síndrome autonómico no del todo conocidos:

- Mecanismos centrales relacionados con los canales de trifosfato de adenosina (ATP)/potasio, receptores adrenérgicos, los inhibidores de los receptores selectivos de la serotonina, receptores del ácido γ-aminobutírico y del N-metil D-aspartato.
- Mecanismos hormonales relacionados con el cortisol, los estrógenos, la dehidroepiandrosterona y el sistema del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) (sistema incretínico).
- Mecanismos nutricionales relacionados con la fructosa, los ácidos grasos libres y las cetonas (figura 2).

La realidad es que no se conoce el mecanismo preciso por el que existe una respuesta simpaticoadrenal atenuada a

Figura 2. Mecanismos involucrados en la hipoglucemia con fallo autonómico



Modificada de Lontchi-Yimagou et al.[27].

la hipoglucemia. Se cree que la hipoglucemia induce alteraciones en la función hipotalámica u otras redes cerebrales que reducen la respuesta simpaticoadrenal cuando disminuyen los niveles de glucosa. Otra explicación es que existiría un incremento del cortisol durante la hipoglucemia que generaría una respuesta simpaticoadrenal reducida.

Todo ello hace que este fenómeno, aunque enmarcado en la NA, sea distinto de la NA clásica por pérdida de fibras nerviosas; no obstante, es más acusado en aquellos pacientes con NA ya conocida[5,25-27].

Antes de hacer el diagnóstico de hipoglucemia asociada a fallo autonómico debemos investigar otras entidades que se pudieran enmascarar como el consumo de tóxicos (alcohol), medicación neurotóxica (quimioterapia), deficiencia de vitamina B_{12}, hipotiroidismo, enfermedad renal crónica, tumores (mieloma múltiple, carcinoma broncogénico, etc.), infecciones (por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana), enfermedades desmielinizantes, otras neuropatías y vasculitis[5].

Tratamiento

La contrarregulación y la percepción de la hipoglucemia mejoran evitando las hipoglucemias, aunque parezca una contradicción. La exposición frecuente a cifras bajas de glucemia altera la respuesta simpaticoadrenérgica, como si el organismo se acostumbrara a esta situación. Esta circunstancia es reversible si se evitan las hipoglucemias durante un tiempo; se ha demostrado que, en pacientes con DM1, los dispositivos de monitorización continua de la glucosa son útiles para tal fin.

En el caso de la hipoglucemia asociada a fallo autonómico conocida o de varias hipoglucemias de nivel 3, es necesario reevaluar el tratamiento con objetivos de control glucémico menos estrictos[20].

En el caso de hipoglucemia demostrada con valores inferiores a 70 mg/dl (3,9 mmol/l) se requiere la ingesta de glucosa o de alimentos que contengan HC. Hay que tener en cuenta que, si se toman grasas al tiempo, se retrasa la absorción de estos; y si se ingieren proteínas se puede incrementar la respuesta de la INS sin aumentar la concentración plasmática de glucosa, por lo que deben evitarse si nuestro objetivo es prevenir la hipoglucemia.

El glucagón estaría indicado en el caso de que el paciente estuviera en el nivel 2 de hipoglucemia (<54 mg/dl), inconsciente o inhábil para consumir HC vía oral[20,21,27].

NEUROPATÍAS GASTROINTESTINALES

Las **neuropatías gastrointestinales** pueden afectar a cualquier porción del tracto **gastrointestinal** con manifestaciones que incluyen dismotilidad esofágica, gastroparesia, estreñimiento, diarrea e incontinencia fecal.

Los síntomas asociados a la NA gastrointestinal son los siguientes[5]:

- Gastroparesia: náuseas, hinchazón, pérdida de apetito, saciedad precoz, vómitos posprandiales y DM inestable.
- Disfunción esofágica: acidez y disfagia a sólidos.
- Diarrea diabética: diarrea profusa y acuosa e incontinencia fecal; se puede alternar con el estreñimiento.
- Estreñimiento: se puede alternar con diarrea explosiva.

Gastroparesia

Hay escasos datos sobre la prevalencia de gastroparesia. En un estudio se encontró que podría estar presente en el 1 % de las personas con DM2; esta cifra es similar en los controles[28]. Recientemente, se halló una prevalencia de los síntomas de la gastroparesia en el 6 % de los pacientes, relacionada de forma independiente con el uso de metformina[3].

Los síntomas son inespecíficos y pueden estar asociados con la DM y los tratamientos de esta, ya que es conocido que la hiperglucemia, la hipoglucemia y los cambios agudos

de glucemia pueden alterar el vaciamiento gástrico al igual que algunos fármacos (agonistas del GLP1 y opioides). Debe sospecharse en individuos con ND, retinopatía o nefropatía mediante la evaluación de síntomas de variabilidad glucémica inesperada, saciedad temprana, distensión abdominal, náuseas y vómitos[5]. Antes de hacer el diagnóstico es necesario excluir causas orgánicas que produzcan obstrucción gástrica o una úlcera péptica (con gastroscopia o estudio con contraste)[11].

La gastroparesia puede afectar directamente al manejo glucémico (por ejemplo, dosis de INS u otros agentes antidiabéticos) y puede ser una causa de variabilidad de la glucosa e hipoglucemia inexplicable debido a la disociación entre la absorción de alimentos y los perfiles farmacocinéticos de la **INS** y otros fármacos. Es más frecuente en personas con DM de larga evolución[5].

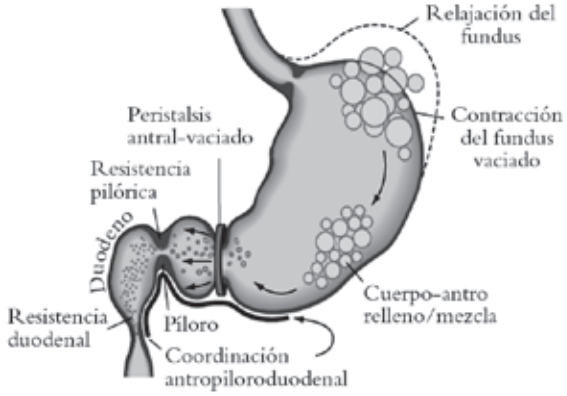
El proceso de vaciamiento gástrico está regulado principalmente por el sistema nervioso autónomo (especialmente el nervio vago) y las hormonas gastrointestinales. En las figuras 3 y 4 aparecen la respuesta neuromuscular gástrica tras la ingesta de sólidos y el trastorno en la gastroparesia diabética[29]. La escintigrafía o gammagrafía de vaciamiento gástrico a intervalos de 15 minutos durante 4 horas después de la ingesta de alimentos se considera el patrón de oro para medir el vaciado gástrico en detalle. El uso de la prueba del aliento con ácido octanoico ^{13}C está surgiendo como una alternativa viable.

En la prevención de la gastroparesia es necesario un control glucémico óptimo, al tiempo que se incide en la adherencia a la medicación y en la modificación del estilo de vida. El objetivo en esta alteración consiste en optimizar el control glucémico y aliviar la gravedad y frecuencia de los síntomas y el nivel de vaciamiento gástrico, así como mejorar el estado nutricional del paciente.

En el tratamiento se recomienda una alimentación baja en fibra y grasas, con comidas de escasa cantidad y frecuentes con una mayor proporción de líquidos[11]. También se recomienda la retirada de fármacos que tengan efectos adversos sobre la motilidad gastrointestinal (opioides, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, agonistas del GLP1 y, posiblemente, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4).

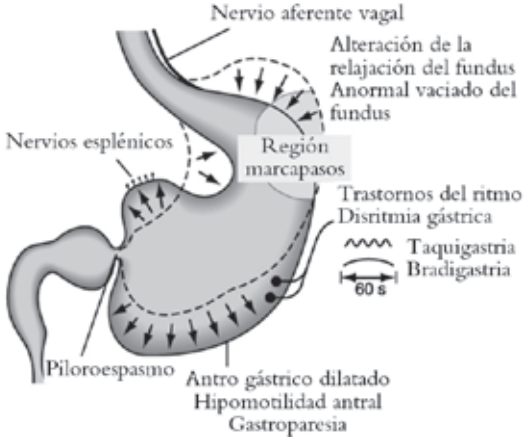
Sin embargo, en los casos de gastroparesia grave se puede utilizar la metoclopramida, un agente procinético que está aprobado por la FDA para el tratamiento de la gastroparesia. Con todo, su acción es débil y tiene efectos secundarios que se deben valorar (manifestaciones de extrapiramidalismo, como distonías agudas, o de parkinsonismo inducido por fármacos, como la acatisia y la discinesia tardía). Tanto la FDA como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomiendan no utilizarlo más de 12 semanas; debe reservarse

Figura 3. Respuestas neuromusculares gástricas a la ingesta de alimentos sólidos



Modificada de Koch et al.[29].

Figura 4. Trastornos neuromusculares gástricos en la gastroparesia diabética



Modificada de Koch et al.[29].

para casos graves que no responden a otras terapias. También se han utilizado la domperidona y la eritromicina (solo efectiva para uso a corto plazo debido a la taquifilaxia). La estimulación eléctrica gástrica mediante un dispositivo implantable quirúrgicamente, aunque aprobado por la FDA, tiene una eficacia variable y se recomienda en pacientes con síntomas graves que son refractarios a otros tratamientos[11].

Estreñimiento

La prevalencia del estreñimiento crónico en personas con DM es muy elevada, probablemente es el síntoma gastrointestinal más común en la DM. La patogenia sigue estando mal definida, ya que hay diferentes factores de riesgo para presentar estreñimiento (ND, control glucémico inadecuado, trastornos psicológicos y factores del estilo de vida). Hay escasos estudios que valoren este trastorno. En un trabajo

se evaluó en población japonesa los factores de riesgo asociados a presentar estreñimiento y se encontró que era más frecuente en personas de mayor edad, con afectación mental, presencia de retinopatía diabética y, sobre todo, con tener neuropatía periférica (NP)[30,31].

Los tratamientos recomendados son los mismos que en personas sin DM[32]. En primer lugar, se deben realizar modificaciones de estilos de vida, incorporando dieta rica en fibra, aumento de la ingesta de líquidos y ejercicio físico. Posteriormente, hay que utilizar sustancias para aumentar el volumen fecal: salvado, metilcelulosa y *Plantago ovata*. Si la respuesta es deficiente, se pueden añadir agentes osmóticos: lactulosa (tiene efecto prebiótico y de arrastre), lactitol y polietilenglicol. En el estreñimiento rebelde se pueden utilizar estimulantes: bisacodilo, picosulfato de sodio y sen.

Diarrea

La diarrea es el doble de frecuente en personas con DM que en población general[33]. Su origen es complejo; pueden estar involucrados diferentes agentes: insuficiencia del páncreas exocrino, fármacos (metformina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y agonistas del GLP1), asociación con otras patologías que causan diarreas (celiaquía y colitis microscópica), ingesta de alimentos bajos en azúcar que contengan otros edulcorantes que pueden causar diarreas (sorbitol), sobrecrecimiento bacteriano y aumento de la secreción intestinal como consecuencia de la NA.

La diarrea secundaria a la ND es un diagnóstico de exclusión. Se deben realizar coprocultivos y colonoscopia para valorar la mucosa colónica en búsqueda de inflamación o alteraciones estructurales. La mayoría de las personas con este trastorno tienen DM de larga evolución y casi todas presentan signos de NP y NA. Con frecuencia está asociada a incontinencia fecal.

A la hora de valorar el tratamiento, es fundamental conseguir un control glucémico adecuado. En cuanto a la loperamida, el difenoxilato de atropina y el sulfato de codeína, así como la suplementación con fibra, son agentes antidiarreicos estándares que se pueden tener en cuenta como tratamiento inicial empírico. También se pueden utilizar antibióticos para erradicar el sobrecrecimiento bacteriano, análogos de somatostatina y antagonista del receptor 5HT3 (ondansetrón)[33].

Disfunción anorrectal e incontinencia fecal

La incontinencia fecal puede ser primaria, causada por disfunción anorrectal, o secundaria, como resultado de la diarrea. También se ha relacionado la incontinencia fecal con el tratamiento con metformina (*odds ratio*: 1,95 [intervalo de confianza del 95 %: 1,10-3,47; $p < 0,05$]) respecto a personas que no toman metformina[34].

Esta condición empeora de forma importante la calidad de vida de las personas que la padecen. En un estudio realizado en mujeres con DM de la población de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), se encontró una prevalencia del 18,1 %, y fue más frecuente en personas de mayor edad, con peor estado de salud, con depresion asociada e incontinencia urinaria[35].

Los pacientes con DM con incontinencia fecal presentan un tono de reposo anormal en el esfínter anal interno (responsable de mantener la continencia). La sensación de distensión rectal puede estar disminuida, alterando el reflejo anorrectal, produciendo relajación del esfínter anal interno. Por otro lado, la hiperglucemia aguda por sí sola altera el tono del esfínter anal interno y la distensión del recto. Por lo tanto, el diagnóstico definitivo de la disfunción anorrectal se establece con la manometría[36].

El tratamiento consiste de entrada en conseguir un control glucémico adecuado. La terapia de *biofeedback* consciente y controlado puede ayudar a controlar los síntomas[36].

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

La **DE** puede ser una consecuencia de la NA, ya que la neurotransmisión autónoma controla el cuerpo cavernoso, el tono y la función del músculo detrusor liso.

La DE se define como la incapacidad constante o recurrente para adquirir o sostener una erección de rigidez y duración suficientes para la relación sexual.

Desafortunadamente, la DE puede pasar desapercibida, ya que muchos médicos no preguntan sobre la salud sexual. Como ejemplo, una gran encuesta epidemiológica informó de que la mayoría de los hombres con DM y DE nunca habían sido consultados por sus médicos acerca de su función sexual y, por lo tanto, no recibieron tratamiento[5,11,37].

Epidemiología

La frecuencia de la actividad sexual disminuye con la edad tanto en hombres como en mujeres, y los problemas sexuales se vuelven más comunes con el envejecimiento. En un informe de una clínica de DM comunitaria, la prevalencia de DE en hombres con DM aumentó del 6 % en hombres de 20 a 24 años al 52 % en los de 55 a 59 años.

La DM de larga duración y el control glucémico deficiente desempeñan un papel importante en la DE. Además, la gravedad se correlaciona positivamente con los dos factores anteriores (duración de la enfermedad y control glucémico), junto con la terapia diurética y la presencia de enfermedad micro y macrovascular, que llega a ser incluso un predictor de eventos cardiovasculares. El riesgo de trastorno eréctil aumenta, en general, con la elevación crónica de la hemoglobina glucosilada. Por el contrario, se ha comprobado que el aumento del ejercicio físico surte un efecto protector[5,11,37].

Etiología

La DE en la DM suele ser de origen multifactorial, aunque en la mayoría de las series la NA es un factor contribuyente importante. En el estudio a cuatro años de Veves et al.[37], la neuropatía fue la causa principal en el 27 % de los pacientes con DE y una causa contributiva en un 38 % adicional.

Debido a los múltiples factores que contribuyen a la mayoría de los casos de DE en la DM, la evaluación cuidadosa de cada caso es esencial y no se debe asumir que la impotencia en un paciente con DM se deba inevitablemente a una NA, debiendo considerar otras causas.

Entre este origen multifactorial caben destacar las vasculopatías, las alteraciones hormonales, la medicación concomitante (tiazidas y β-bloqueantes), la insuficiencia gonadal primaria o secundaria, el hipotiroidismo, las anomalías físicas (enfermedad de La Peyronie, neoplasia de pene, etc.) y los problemas psicológicos. La historia clínica y el examen físico deben centrarse en estas posibles causas.

No es sorprendente que los hombres con DM que desarrollan DE experimenten una disminución significativa en las medidas de calidad de vida, así como un aumento en los síntomas depresivos; la depresión es un colaborador bien reconocido de la DE.

A menudo, es difícil distinguir con certeza entre la impotencia debida a factores orgánicos y psicológicos. La sospecha de DE psicógena se ve apoyada por la presencia de erección matutina, nocturna y espontánea. La sospecha de DE orgánica se basa en los factores de riesgo, el historial clínico y los resultados del examen físico. Debe reconocerse que la impotencia masculina a menudo se complica con un trastorno psicológico, que puede servir para exacerbar el problema[5,11,37-39].

Patogenia

La función sexual masculina normal requiere interacciones entre los sistemas vascular, neurológico, hormonal y psicológico. El evento obligatorio inicial requerido para la actividad sexual masculina, la adquisición y el mantenimiento de la erección del pene, es principalmente un fenómeno vascular, desencadenado por señales neurológicas y facilitado solo en presencia de un medio hormonal apropiado y una mentalidad psicológica.

Los neurotransmisores noradrenérgicos colinérgicos y no colinérgicos median la función eréctil relajando el músculo liso del cuerpo cavernoso y las arterias y arteriolas que abastecen al tejido eréctil, lo que provoca un incremento en el flujo sanguíneo del pene. Al mismo tiempo, el plexo venoso subtunical se comprime entre las trabéculas y la túnica albugínea, lo que da lugar a la oclusión casi total del flujo venoso. Estos acontecimientos atrapan la sangre dentro de los cuerpos cavernosos y llevan al pene de una posición de flaccidez a una de erección con una presión intracavernosa de aproximadamente 100 mmHg (fase de erección completa).

En un estudio de Quadri et al.[40] en el que se exploraba por medio de cuatro pruebas cardiovasculares la función nerviosa autónoma en 38 pacientes con DM y DE (edad media de 53,2 años de edad) y en 35 pacientes con DM sin disfunción sexual (edad media de 52,8 años de edad), los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que aquellas pruebas en las que se exploraba la función simpática no mostraron ninguna diferencia entre los dos grupos de paciente. Sin embargo, el estudio confirmó el papel principal del deterioro parasimpático en la patogénesis de la disfunción sexual en hombres con DM.

La eyaculación retrógrada y la incompetencia eyaculatoria parcial afligen hasta a un tercio de los hombres con DM. El daño de los nervios autónomos en la DM se asocia, a veces, a la disfunción del esfínter interno, de modo que parte o la totalidad del semen son impulsadas hacia la vejiga. La incompetencia eyaculatoria parcial es un estado en el que la emisión eyaculatoria se preserva, pero se inhibe la fase de expulsión; por eso, el semen gotea fuera del pene y se altera la sensación cualitativa del orgasmo. Estos dos problemas eyaculatorios pueden producir esterilidad[41].

Síntomas, diagnóstico y tratamiento

La DE que resulta de la disfunción autónoma suele ser progresiva, pero de inicio y progresión graduales.

Las pruebas cardiovasculares deben ser la primera herramienta en el diagnóstico en la evaluación de la impotencia diabética.

Es evidente que existe la necesidad de opciones de tratamiento eficaces para la DE en pacientes con DM. Debido

a que el desarrollo de esta es a menudo causado por varios mecanismos interrelacionados (entre los que se incluyen la enfermedad vascular, la disfunción endotelial, la NA, el desequilibrio hormonal y ciertos medicamentos), una comprensión exhaustiva de las diversas vías involucradas en la erección del pene y su modulación en la DM son esenciales para poder diseñar un plan de tratamiento efectivo.

A pesar de la disponibilidad de muchas opciones de tratamiento, se debe enfatizar la intervención temprana y la prevención (mediante medidas como el control glucémico óptimo y la reducción de los factores de riesgo asociados), porque muchas de las complicaciones relacionadas con la DM que conducen a la DE son irreversibles.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo, avanafilo, etc.), que aumentan los efectos del óxido nítrico en el músculo liso y el flujo sanguíneo en el pene, son los fármacos de primera elección. Se puede esperar que alrededor del 60 % de los pacientes se beneficien de esta terapia. Su uso está contraindicado en pacientes con RCV alto o en tratamiento con nitratos.

Algunas alternativas para aquellos que no mejoran con un inhibidor de la fosfodiesterasa, que no toleran los efectos secundarios (cefalea, *flushing*, hipotensión) o para aquellos en quienes están contraindicados, son:

- Apomorfina (2 o 3 mg) por vía sublingual 20 minutos antes de la actividad sexual. Tiene efecto en el sistema nervioso central, con un 14 % más de efectos adversos (como náuseas y vómitos) que el placebo.
- Alprostadil (preparación de prostaglandina E1), administrado como un pequeño gránulo insertado con un dispositivo en la uretra (125 µg inicialmente hasta un máximo de 500 µg). Si la pareja está embarazada, se debe usar un método anticonceptivo de barrera para mantener la prostaglandina lejos del feto.
- Inyección intracavernosa o inserción de un sedimento de alprostadil en la uretra (2,5 µg inicialmente hasta un máximo de 40 µg). Los efectos secundarios incluyen priapismo, que requiere tratamiento urgente si la erección dura más de 3 horas.
- Dispositivos de vacío.
- Prótesis peneana[5,11,42].

DISFUNCIÓN VESICAL DIABÉTICA O VEJIGA NEURÓGENA

Las complicaciones urológicas en personas con DM incluyen la **disfunción vesical diabética (DVD)**, la disfunción sexual y las infecciones del tracto urinario, como más comunes, y afectan alrededor del 50 % de personas con DM[43]. De estas, la más habitual es la DVD, antiguamente llamada cistopatía diabética. Esta neuropatía afecta tanto a hombres como a mujeres.

La DVD engloba un grupo de síntomas que abarcan la vejiga hiperactiva, la incontinencia de urgencia, el vaciamiento vesical incompleto y la incontinencia por rebosamiento, entre otros. Estos síntomas vienen determinados por la hiperactividad vesical y alteraciones en la contractibilidad en la vejiga[44]. Como hemos comentado y como característica de la mayoría de síntomas de la NA, no son mortales, pero sí provocan una importante alteración de la calidad de vida.

Etiología

Las causas de la DVD son multifactoriales. Cambios en la fisiología del detrusor, deterioro neuronal y la disfunción uretelial son los principales factores participantes[44].

Los cambios en la fisiología del detrusor se atribuyen a diferentes mecanismos, como pueden ser cambios en las conexiones intercelulares y la excitabilidad, densidad y distribución del receptor muscarínico; cambios en la señal intracelular y cambios genéticos. Estos mecanismos han demostrado inducir alteraciones en la composición del tejido vesical.

El deterioro neuronal viene determinado por los efectos tóxicos de la hiperglucemia sostenida que ocurre en las personas con DM. Esta hiperglucemia conduce a una degeneración axonal y un deterioro de la conducción nerviosa. Este deterioro neuronal provoca una vejiga hiposensible que da lugar a una disminución de la sensación de llenado de esta, lo que causa una sobredistensión de la vejiga. Esta sobredistensión repetida tiene como consecuencia una hipercontractibilidad de la vejiga en personas con DM.

La disfunción urotelial contribuye a la inestabilidad del detrusor y a cambios en la capacidad de la vejiga.

El almacenamiento y la liberación de la orina requieren coordinación entre la vejiga y la uretra. La hiperglucemia persistente que puede existir en las personas con DM provoca disfunción del esfínter, lo que aumenta la resistencia de salida de la orina y el deterioro en la relajación del músculo uretral; esto provoca un incremento del volumen residual de la vejiga[45].

Manifestaciones clínicas

La remodelación de la pared de la vejiga, su dilatación y la mayor contractibilidad y reorganización dan lugar a síntomas en fases iniciales en forma de poliuria.

En fases más tardías la función vesical se ve descompensada y la persona con DM presentará aumento del volumen residual y disminución de la presión en el momento de la micción.

La incontinencia urinaria de urgencia es característica en estas personas.

La aparición de estos síntomas estará relacionada con el sexo, la edad, la obstrucción de la vejiga y la duración de la DM.

Evidencias recientes sugieren que los síntomas del tracto urinario ocurren con mayor frecuencia en hombres con DM, respecto a los que no tienen DM, con un aumento de riesgo del 25 %[46].

El riesgo de incontinencia urinaria es significativamente mayor en personas con DM que en las que no padecen DM[47], y el riesgo aumenta con la duración de la DM.

Debemos realizar la evaluación de la aparición de disfunción vesical en personas con DM de forma sistematizada en las consultas. Aun así, en aquellas personas con infecciones de orina de repetición, pielonefritis, incontinencia urinaria o vejiga palpable sería imprescindible su diagnóstico y abordaje[11]. La anamnesis debe incluir preguntas simples para buscar los síntomas guía, y se deben llevar a cabo un estudio urodinámico y una valoración del volumen residual para realizar el diagnóstico definitivo[45].

Manejo de la disfunción vesical diabética

El manejo dependerá tanto de los síntomas como del impacto individual en la calidad de vida del paciente y, antes de tomar cualquier decisión, es básico realizar una evaluación urodinámica[48].

El objetivo principal en el manejo de los síntomas consistirá en mejorar las molestias que provocan los síntomas en las personas con DM y DVD, mejorar la continencia urinaria y preservar la función renal.

En una primera etapa el tratamiento se basará en medidas no invasivas: será importante realizar modificación de estilos de vida, cambios en la dieta, cambios en la ingesta de líquidos y entrenamientos de la vejiga (rehabilitación).

La poliuria nocturna puede mejorar si se minimiza la ingesta de líquidos antes de ir a dormir y se evitan los irritantes de vejiga.

La incontinencia urinaria se puede mitigar efectuando micciones cada 2-4 horas y, en las personas con obesidad, con la pérdida de peso[49,50]. La poliuria nocturna se minimiza restringiendo la ingesta.

Si los síntomas no mejoran con estas recomendaciones se pueden probar fármacos anticolinérgicos, aunque el tratamiento farmacológico tiene un papel limitado en el tratamiento de la arreflexia del detrusor.

Por último, en aquellos pacientes con incontinencia urinaria que no han mejorado ni con cambios de estilo de vida ni con el tratamiento farmacológico, se puede valorar la cirugía con el objetivo de mejorar la continencia urinaria.

Aun así, debemos tener en cuenta que el mejor tratamiento es la prevención, y el control tanto de los factores de RCV como de la glucemia tiene un efecto beneficioso.

Además, el control de los síntomas será mejor si conseguimos un diagnóstico precoz, para poder individualizar mejor el tratamiento en función de la clínica del paciente y el estado de los síntomas[51].

Estas complicaciones afectan de forma importante a la calidad de vida de las personas con DM; por este motivo, es importante y básico detectarlas en la consulta del profesional sanitario que atiende a estas personas.

ALTERACIÓN DE LA SUDORACIÓN. AUMENTO O REDUCCIÓN DE LA SUDORACIÓN

El sudor permite garantizar al organismo la regulación térmica, mecanismo vital de adaptación del ser humano al medio ambiente. Los dos principales mecanismos implicados en el mantenimiento de la temperatura corporal son la dilatación/constricción de los vasos sanguíneos cutáneos y la sudoración, ambos modulados por el sistema nervioso autónomo[52].

Las glándulas sudoríparas ecrinas se activan desde el centro termorregulador del hipotálamo a través de fibras nerviosas simpáticas; como consecuencia, se libera acetilcolina[53] en las terminaciones nerviosas y se estimula la producción de sudor, lo que favorece la disipación de calor.

La producción de sudor puede verse alterada en distintas circunstancias, como enfermedad de Parkinson, el SIDA, enfermedad tiroidea, alcoholismo o enfermedad de Alzheimer, pero la causa más frecuente de disfunción sudomotora es la DM.

Se ha podido demostrar que una de las primeras manifestaciones detectables de la NA diabética es la reducción

de las fibras que inervan las glándulas sudoríparas[54,55], con la consiguiente disminución de su actividad. Clínicamente, se traduce en una anhidrosis en miembros inferiores que en las etapas tempranas de la enfermedad se puede acompañar de hiperhidrosis compensatoria en el tronco que progresa, finalmente, a una anhidrosis global[56]. Como consecuencia aparecen síntomas que repercuten negativamente en la calidad de vida del paciente: piel seca y adelgazamiento de esta en las extremidades, caída del vello, prurito, fisuras y distrofias ungueales. Ocasionalmente, también se observa sudoración gustativa (producción anormal de sudor en la cara, cabeza, cuello, hombros y pecho después de comer)[57,58].

La evaluación de la disfunción sudomotora es útil tanto para detectar de forma precoz la NA como para identificar a pacientes con riesgo de ulceración del pie[59]; sin embargo, las pruebas existentes hasta ahora tenían una utilidad limitada por ser técnicamente exigentes, requerir mucho tiempo o carecer de la sensibilidad, especificidad o reproducibilidad que precisa el uso clínico[59], de forma que quedaban relegadas a centros muy especializados o de investigación.

Recientemente, se ha desarrollado una técnica más sencilla (Sudoscan™) basada en la medición de la conductancia cutánea electroquímica. Mediante electrodos colocados en la palma de la mano y la planta del pie, se mide la capacidad de las glándulas sudoríparas para liberar iones de cloruro tras ser estimuladas por una corriente de bajo voltaje (<4 voltios)[60]; esta respuesta se ve reducida con la alteración de la inervación de las glándulas sudoríparas.

Por otra parte, del mismo modo que la disfunción endotelial predice la aterosclerosis, la disfunción sudomotora se relaciona con la presencia de NAC[55], de forma que algunos autores[61,62], teniendo en cuenta que la disfunción sudomotora es la alteración más precoz de NA, proponen la utilización de pruebas diagnósticas sencillas (como la medición de la conductancia cutánea electroquímica antes mencionada) para identificar la NAC subclínica antes de realizar otros tests diagnósticos más específicos (pero también más sofisticados y costosos)[62].

CONCLUSIONES

Las complicaciones microvasculares son inherentes a la génesis y evolución de la DM. La **ND** sería una complicación crónica de la DM de los pequeños vasos (los *vasa nervorum*) de los nervios que afectaría al 50 % de los pacientes con DM.

Su relación directa con la glucemia las convierten en complicaciones directas del control metabólico, de ahí la necesidad de un correcto manejo de la DM desde su diagnóstico para prevenirlas y tratarlas. La variedad de estas, su clínica diversa y su evolución en el tiempo las hacen difíciles de diagnosticar y tratar. Introducir la valoración rutinaria de estas entidades al tiempo que se evalúan las NP (prevención del pie diabético) dentro del quehacer del equipo que atiende a estas personas hará que se prevengan, se diagnostiquen a tiempo y se eviten molestias y riesgos (por ejemplo, RCV) innecesarios en el futuro.

Bibliografía disponible en:
http://www.diabetespractica.com/public/numeros/ordinarios

Gastroparesia diabética

Ariadna Aguilar Cayuelas, Jordi Serra Pueyo
Unidad de Motilidad y Trastornos Funcionales Digestivos. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

CASO CLÍNICO

Presentación del caso

Paciente de 35 años, ingeniera, fumadora de 20 cigarrillos al día, con antecedente de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) diagnosticada a los 13 años de edad. Como complicaciones derivadas de la diabetes mellitus (DM) presenta retinopatía diabética, pie diabético y enfermedad renal crónica con creatinina habitual de 2,5 mg/dl. Ha realizado múltiples ingresos por cetoacidosis diabética debido a mal cumplimiento terapéutico. Actualmente, la paciente está en tratamiento con insulina con mal control metabólico (última hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] del 9,8 %).

Historia digestiva

La paciente ingresó hace dos años en la Unidad de Enfermedades Infecciosas por sobreinfección de úlcera cutánea en relación con pie diabético, que requirió amputación infracondílea de la extremidad inferior derecha para el control del foco infeccioso. Durante el ingreso refería epigastralgia sin relación con la ingesta, que no la despertaba por la noche, así como sensación de plenitud posprandial y algún episodio de pirosis mensual. Negaba pérdida de peso, heces con productos patológicos, vómitos o disfagia. La exploración física fue anodina, con un abdomen blando y depresible, sin palparse masas ni adenopatías. Bajo la orientación de dispepsia no investigada sin signos de alarma asociados, se realizó un estudio con gastroscopia que únicamente objetivó abundantes restos alimentarios, sin lesiones mucosas. Se tomaron biopsias antrales que resultaron negativas para *Helicobacter pylori*. Se inició tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones y ondansetrón, y se la citó al alta para una visita en Digestivo. Sin embargo, la paciente nunca acudió a la visita en consultas de Digestivo.

Un año después la paciente ingresó en Nefrología por empeoramiento de la función renal y valoración de trasplante renopancreático. Durante el ingreso refirió persistencia de clínica de plenitud y distensión posprandial, con asociación de vómitos alimentarios posprandiales (20-30 minutos tras la ingesta), así como pérdida de 10 kilos en cinco meses. La exploración física mostraba un abdomen distendido, levemente doloroso a la palpación en el epigastrio, con peristaltismo conservado. Destacaba una importante delgadez (índice de masa corporal de 16 kg/m^2).

Exploraciones complementarias

Se realizaron las siguientes exploraciones:

- Analítica general: valores de hemograma y bioquímica dentro de la normalidad, exceptuando una glucemia basal elevada (223 mg/dl) y una HbA_{1c} del 8,5 % (valores de normalidad: 3,9-6,9 %), así como una función renal alterada (creatinina: 5,7 mg/dl; filtrado glomerular: <30 ml/min/1,73 m^2).
- Radiografía de abdomen: sin signos de obstrucción intestinal.
- Tomografía computarizada de abdomen (solicitada como parte del preoperatorio del trasplante): sin obstrucciones intestinales ni organicidad.

Ante la presencia de síntomas epigástricos de predominio posprandial (con pruebas hasta el momento sin alteraciones), tras descartar la toma de fármacos como opioides o antidiabéticos orales análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 o trastorno de la conducta alimentaria y dados los antecedentes de la paciente, se propuso la realización de un estudio de motilidad gastrointestinal mediante:

- Test de vaciamiento gástrico mediante gammagrafía: mostró una retención del 25 % del contenido sólido en la cámara gástrica a las 4 horas tras la ingesta, lo que se consideró compatible con gastroparesia (normalidad: <10 %).
- Barostato gástrico: tono gástrico y sensibilidad normal, test de acomodación refleja en respuesta a nutrientes normal y respuesta al glucagón dentro de la normalidad.

- Manometría gastrointestinal: período de ayunas normal con fases III que migran normalmente por el intestino; período posprandial normal con ondas enterales a un ritmo de 3 por minuto, con una actividad contráctil irregular.

Evolución

Se realizó soporte nutricional con suplementos en forma de batidos, así como medidas higienicodietéticas (4-5 comidas al día, pequeñas cantidades, con bajo contenido en fibra y grasas). Se recomendó la suspensión del hábito tabáquico y evitar las bebidas alcohólicas/carbonatadas. De forma conjunta con Endocrinología, se intensificó el tratamiento con insulina para optimizar el control de glucemias y se pautó levosulpirida (25 mg cada 8 horas 30 minutos antes de las comidas).

Seis meses más tarde la paciente se sometió a un trasplante renopancreático sin incidencias. Durante el posoperatorio la paciente aún precisaba insulina subcutánea y se hallaba bajo tratamiento inmunosupresor (corticoides, tacrolimus), pero refería encontrarse asintomática desde el punto de vista digestivo.

Tras el alta, se repitió el test de vaciado gástrico con un remanente gástrico inferior al 10 % (normal). Durante el seguimiento en consultas externas la paciente se ha encontrado asintomática, con un buen funcionamiento del injerto pancreático y renal, orientándose como gastroparesia transitoria secundaria a hiperglucemia sin signos de neuropatía diabética.

REVISIÓN

La gastroparesia es un trastorno crónico caracterizado por el retraso del vaciamiento gástrico en ausencia de obstrucción mecánica.

Epidemiología

La gastroparesia diabética puede afectar a pacientes tanto con DM1 como tipo 2 (DM2); sin embargo, la incidencia es distinta. Mientras que en un período de 10 años un 5,2 % de los pacientes con DM1 desarrollará gastroparesia, tan solo un 1 % de los pacientes con DM2 lo hará en ese mismo período[1]. La prevalencia de este trastorno es compleja de estimar, ya que varía enormemente entre las cifras comunicadas en centros especializados y los datos poblacionales (sesgo de selección).

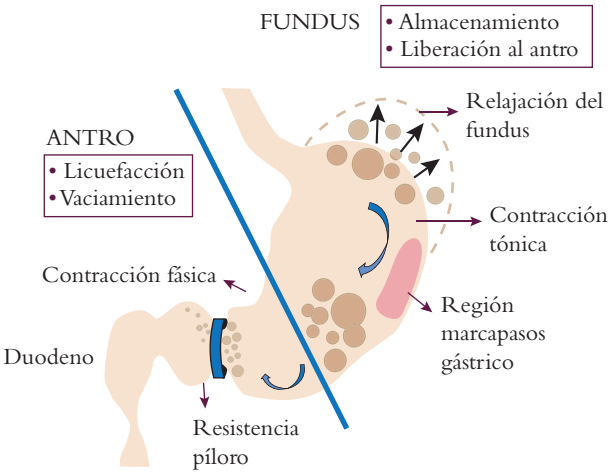
En comparación con la DM2, los pacientes con gastroparesia y DM1 son más delgados, más jóvenes y presentan retrasos del vaciado gástrico más graves[2]. La gastroparesia aparece a lo largo de la evolución de la enfermedad, consecuencia del daño del sistema neuroentérico producido por la hiperglucemia (crónica o aguda) y por el déficit de insulina y de factor de crecimiento de la insulina 1, por lo que es frecuente que se asocie a otras complicaciones crónicas de la DM, como la afectación micro o macrovascular (retinopatía diabética, nefropatía o cardiopatía isquémica) o disautonomía diabética (sudoración, hipotensión ortostática, alteraciones pupilares o de la vejiga urinaria), lo que implica una mayor mortalidad, principalmente de causa cardiovascular.

Fisiología del vaciamiento gástrico y su alteración en la gastroparesia diabética

El estómago realiza una compleja actividad neuromuscular tras la ingesta. Desde el punto de vista de la función motora, el estómago puede dividirse en dos segmentos: el fundus gástrico y la zona antral, ambos coordinados entre sí (figura 1). En el período de ayunas, el fundus gástrico se encuentra contraído (tono gástrico). Tras la ingesta, el alimento llega al antro y al duodeno y se activan una serie de reflejos mediados por fibras vagales y neuronas entéricas que liberan óxido nítrico, lo que genera una relajación refleja del fundus y permite el almacenamiento de la comida ingerida.

La actividad motora del antro gástrico es de tipo fásico y se caracteriza por contracciones rápidas y oclusivas que tienen como objetivo triturar el alimento y mezclarlo con el ácido gástrico y la pepsina para, posteriormente, liberarlo de forma controlada al duodeno. Las ondas peristálticas

Figura 1. Fisiopatología normal del vaciamiento gástrico. La ingesta se asocia a una relajación del fundus y una liberación controlada de los alimentos al antro pilórico, donde se triturarán mediante contracciones fásicas potentes para su posterior vaciado al intestino delgado. Adaptada de Koch y Calles-Escandón[3]



ocurren con una frecuencia de 3 contracciones por minuto (cpm). Esta frecuencia viene determinada por el «marcapasos gástrico», una región localizada en la curvatura mayor del estómago conformada por células intersticiales de Cajal (CIC).

El píloro actúa como un filtro, regulando el tamaño y el volumen de alimento liberado al duodeno (liberando unas 5 calorías por minuto). El tiempo de vaciamiento gástrico es muy variable, en función de la naturaleza del alimento (sólida, con un vaciamiento lineal, o líquida, con un vaciamiento exponencial) y el contenido calórico (las grasas aumentan el tiempo de vaciamiento gástrico, y los carbohidratos son los de más rápida liberación, seguidos de las proteínas).

El desarrollo de la gastroparesia diabética es multifactorial (figura 2). La hiperglucemia retrasa el vaciamiento gástrico y la neuropatía asociada daña la inervación extrínseca (vagal) e intrínseca (neuronas propias del sistema entérico). Las biopsias gástricas de pacientes con DM1 y DM2 muestran una afectación del sistema intrínseco entérico con la disminución del número de CIC[4]. Esta depleción de las células encargadas de determinar la motilidad corpoantral provoca disarritmias gástricas y la pérdida del complejo motor de 3 cpm. Además, el daño en las fibras vagales no permite una relajación fúndica correcta. Los pacientes con gastroparesia presentan típicamente piloroespasmo, es decir, un fallo en la relajación pilórica en coordinación con las ondas antrales, lo que provoca una obstrucción funcional del vaciamiento gástrico.

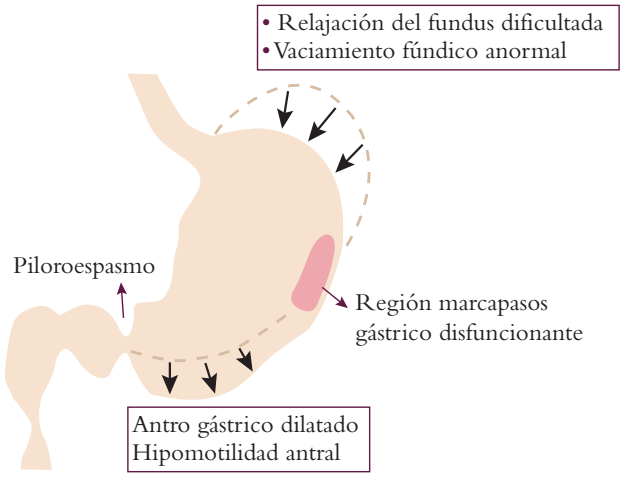
Clínica

Los síntomas típicos de la gastroparesia diabética son saciedad precoz, plenitud posprandial, hinchazón, náuseas y vómitos y molestia o dolor epigástrico; la náusea es el síntoma más habitual y característico[5]. En caso de predominio de dolor, es preciso descartar una patología biliar tipo colecistitis crónica (común en el paciente con DM), enfermedad péptica ulcerosa, síndrome de la pared abdominal o enfermedad por reflujo gastroesofágico. La clínica es parecida tanto en la DM1 como en la DM2, si bien los pacientes con DM2 manifiestan con mayor frecuencia saciedad precoz y distensión abdominal. Los pacientes con DM tienen mayor prevalencia de síntomas gastrointestinales altos que la población general, aunque la relación de estos con el retraso en el vaciamiento gástrico es errática[6].

Las consultas/ingresos hospitalarios por gastroparesia diabética están aumentando, en parte debido al incremento de población con DM, así como al mayor conocimiento de esta patología por parte de los clínicos. La exacerbación sintomática que provoque un ingreso requiere un control glucémico estricto, descartar infecciones asociadas (sobre todo genitourinarias) y asegurar el buen cumplimiento terapéutico en domicilio.

No es infrecuente que pacientes con DM presenten síntomas típicos de gastroparesia sin objetivar un retraso del vaciamiento gástrico en las pruebas diagnósticas[7].

Figura 2. Mecanismos implicados en el desarrollo de la gastroparesia diabética. Adaptada de Koch y Calles-Escandón[3]



Diagnóstico

La exploración física generalmente es anodina; puede objetivarse distensión abdominal y signo del bazuqueo en la palpación abdominal. Los tests de laboratorio suelen mostrar una HbA_{1c} elevada. Es preciso realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías que cursen con una clínica similar (tabla 1), así como completar el estudio con una endoscopia digestiva alta. En función de la clínica, se debe valorar la necesidad de otras exploraciones como la tomografía computarizada abdominal o la ecografía para descartar

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la gastroparesia diabética. Adaptada de Thazhath et al.[8]

• Dispepsia funcional
• Obstrucción antral (neoplasia, compresión extrínseca, enfermedad péptica estenosante)
• Síndrome de la rumiación
• Hiperemesis cannabiode/síndrome de vómitos cíclicos
• Seudoobstrucción crónica intestinal
• Gastroparesia posquirúrgica (funduplicatura + vagotomía)
• Gastroparesia farmacológica (opioides, antibióticos, antiarrítmicos, anticonvulsionantes)
• Gastroparesia asociada a enfermedad neurológica/tejido conectivo (enfermedad de Parkinson/esclerodermia)

organicidad asociada. Una vez descartada la patología estructural en todo paciente con DM de larga evolución con síntomas digestivos altos, debe estudiarse desde el punto de vista motor. En la actualidad disponemos de las pruebas que se detallan a continuación.

Estudio del vaciamiento gástrico mediante gammagrafía

Es la técnica de elección para medir el vaciamiento gástrico[9]. Se trata de un test funcional basado en la ingesta por parte del paciente de un alimento sólido (tortilla de huevo) marcado con un radioisótopo (típicamente ^{99}Tc) y obtener, mediante una gammacámara, imágenes de la cámara gástrica al minuto de la ingesta y, posteriormente, cada hora hasta cumplir un total de 4 horas; así, se puede calcular el porcentaje del alimento retenido en el estómago en diferentes momentos tras la ingesta. En condiciones normales, el vaciamiento gástrico de una comida de 400 kcal a las 4 horas es prácticamente completo (retención inferior al 10 %). En paralelo a la ingesta de sólidos, también se puede valorar el vaciamiento de líquidos mediante la ingesta de líquidos marcados con otros marcadores, típicamente ^{111}In-ácido dietilentriaminopentaacético. El paciente debe suspender los procinéticos siete días antes, encontrarse en ayunas y con euglucemia.

Test del aliento con ^{13}C marcado

Se une un isótopo estable (como el ^{13}C) a un sustrato absorbible por el intestino (ácido octanoico) y este binomio se incorpora en una comida sólida. Tras la ingesta, en situación de normalidad, el alimento con el sustrato marcado llega al intestino, donde se absorbe para, posteriormente, ser metabolizado por el hígado. Al ser procesado, se libera bicarbonato marcado que más tarde se degrada a CO_2 marcado, que se exhala con la respiración. Así pues, la concentración de CO_2 marcado exhalado refleja el volumen de alimento absorbido en el intestino, es decir, el alimento que ha podido vaciarse desde el estómago. Es una técnica más económica y de fácil acceso que la gammagrafía, sin radiación (ideal para mujeres embarazadas).

Wireless motor capsule

Se trata de una cápsula que puede medir pH, temperatura y presión. Al ingerir la cápsula se estima el momento de su paso al duodeno por el ascenso del pH. Esta técnica tiene el inconveniente del alto precio del dispositivo y de que es una prueba no fisiológica.

Manometría gastroduodenal

Permite estudiar la motilidad del estómago distal (antropíloro) y del intestino delgado. Se realiza mediante una sonda de varios canales localizados en la zona antropilórica y a lo largo del duodeno y yeyuno proximal. Se estudia la actividad contráctil durante un período de ayunas (3 horas) y durante un período posprandial de 2 horas tras la administración de una comida estándar (450 kcal). En la gastroparesia diabética la manometría puede mostrar alteraciones tanto en el complejo motor interdigestivo de ayuno como en la actividad motora posprandial (disminución de la actividad contráctil, piloroespasmo, etc).

Barostato

Estudia el tono y la sensibilidad del estómago proximal identificando alteraciones del tono (basal y en respuesta a nutrientes). Actualmente, esta técnica se reserva para centros especializados y proyectos de investigación.

Electrogastrografía

Recoge la actividad mioeléctrica con un método no invasivo (colocación de electrodos en la piel de la región epigástrica del paciente). Se realiza el registro en ayunas y tras la ingesta. En situación de normalidad, tras ingerir el alimento, se objetiva la presencia de los complejos motores de 3 cpm, que reflejan la integridad del sistema mioeléctrico, con las CIC (marcapasos gástrico) íntegras. En los pacientes con gastroparesia diabética podemos ver bradigastrias (1-2,5 cpm), que se relacionan con la pérdida de CIC, o taquigastrias (3,5-10 cpm), sugestivas de piloroespasmo. Se trata de una técnica que se reserva para centros especializados y proyectos de investigación.

Tratamiento

El tratamiento de la gastroparesia incluye la corrección hidroelectrolítica y de los déficits nutricionales, la identificación del factor desencadenante y el tratamiento de los síntomas[3].

Dieta

Se recomienda realizar comidas de escasa cantidad pero frecuentes (cinco comidas al día) y evitar aquellos alimentos (como ensaladas, frutas y verduras crudas) que por su elevado contenido en fibra son difíciles de triturar y vaciar

para un estómago gastroparético. Deben priorizarse batidos, líquidos o carbohidratos de fácil trituración como la pasta o las patatas. Si estas medidas no fuesen suficientes, se debería intentar la alimentación enteral elemental, bien por vía oral o mediante ileostomía y gastrostomía de descarga. En casos graves puede requerirse alimentación parenteral.

Control de la glucemia

La hiperglucemia aguda inhibe la motilidad antral y provoca un retraso en el vaciamiento gástrico y disarritmias. Por el contrario, la hipoglucemia acelera el tránsito gástrico.

El control de la glucemia en el paciente con gastroparesia es complejo. La hipoglucemia posprandial es frecuente, ya que el retraso del vaciamiento gástrico condiciona un retraso en la absorción intestinal de nutrientes; además, las náuseas disminuyen el apetito. El manejo debe basarse en terapias con insulina en una pauta basal bolo (no se recomiendan los antidiabéticos orales debido a su absorción intestinal errática).

El papel de la hiperglucemia como causante de la gastroparesia es controvertido. Estudios poblacionales demuestran una asociación entre la presencia de hiperglucemia y síntomas gastrointestinales altos, así como un mal control glucémico en aquellos ingresos por exacerbación de gastroparesia. Además, el trasplante renopancreático mejora el vaciamiento gástrico y la sintomatología presentada[10]. Sin embargo, en otros estudios no se ha visto relación entre los niveles de HbA_{1c} y el retraso del vaciamiento gástrico, ni que el control estricto de los controles de glucosa mediante bombas de infusión continua de insulina mejoren los síntomas o el volumen ingerido en los tests de saciedad[11].

Procinéticos/antieméticos

La metoclopramida en un antiemético con acción central (cruza la barrera hematoencefálica, de forma que puede causar síntomas centrales) que mejora el vaciamiento gástrico e inhibe las náuseas. La eritromicina es un antibiótico macrólido que estimula los receptores de la motilina provocando una aceleración del vaciamiento gástrico. Tiene el inconveniente de que este efecto solo se produce cuando se administra por vía endovenosa, por lo que se reserva para pacientes ingresados. Otros fármacos que pueden administrarse son la domperidona (agonista del receptor de la dopamina que no cruza la barrera hematoencefálica), el ondansetrón (antagonista serotoninérgico de 5HT3) o agonistas de 5HT4 como la prucaloprida.

Piloroplastia

La disfunción pilórica (en forma de estenosis pilórica o piloroespasmo) es común en pacientes con gastroparesia diabética y se trata de un factor que contribuye a un peor vaciado gástrico. La actuación sobre el píloro mediante inyección de toxina botulínica puede mejorar la sintomatología asociada. En casos de pérdida de la respuesta a estas terapias tras una buena respuesta inicial, podría plantearse la piloroplastia definitiva (quirúrgica o endoscópica mediante piloromiotomía endoscópica por vía oral).

Estimulación eléctrica gástrica

La implantación de un neuroestimulador gástrico podría mejorar la sintomatología (náuseas y vómitos); sin embargo, su uso no se ha extendido, ya que los resultados en general son poco satisfactorios.

Cirugía

En casos graves podría plantearse la gastrectomía, pero esta solamente estará indicada en caso del correcto funcionamiento del intestino delgado. Dado que la neuropatía diabética suele ser difusa y afectar a diversos segmentos del tracto digestivo, su uso es muy restringido. El tratamiento quirúrgico más habitual suele ser la realización de ileostomía de alimentación y gastrostomía de descarga para intentar conseguir alimentación enteral en pacientes con una clínica grave.

Bibliografía disponible en:
http://www.diabetespractica.com/public/numeros/ordinarios

BIBLIOGRAFÍA

Recopilación de las referencias bibliográficas de todos los artículos.

NEUROPATÍA DIABÉTICA: LA COMPLICACIÓN MÁS FRECUENTE... ¡¡¡Y PROBABLEMENTE LA MÁS OLVIDADA!!!

1. Pop-Busui R, Boulton AJM, Fedman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:136-54.
2. García Soidán J (coord.). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS. Fundación RedGDPS; 2018.
3. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al.; American Diabetic Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:956-62.
4. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care 2010;33:1578-84.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

1. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Metab Res Rev 2012;28(Suppl 1):S8-14.
2. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 8th ed. 2017.
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@ bet.es Study. Diabetologia 2012;55:88-93.
4. Kelsey Barrell GS. Peripheral Neuropathy. Med Clin N Am 2019;103:383-97.
5. Grisold A, Callaghan BC, Feldman EL. Mediators of diabetic neuropathy-is hyperglycemia the only culprit? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2017;24:103.
6. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care 2004;27:1458-86.
7. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. World J Diabetes 2014;5:17.
8. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:13654.
9. Puig ML, Aguirre DR, Rodríguez MC. Neuropatía periférica de los miembros inferiores en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente. Av Endocrinol 2006;22:149.
10. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. Curr Neurol Neurosci Rep 2014;14:473.
11. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels G-J, Bril V, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:620-8.
12. Bruna J, Navarro X. Neuropatía autonómica en la diabetes mellitus. Rev Neurol 2005;40:102-10.
13. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. In: Zochodne DW, Malik RA (editors). Diabetes and the nervous system. Vol. 126 of Handbook of clinical neurology. 3rd series. Amsterdam: Elsevier; 2014. p. 3-22.
14. Vidal MA, Martínez-Fernández E, Martínez-Vázquez de Castro J, Torres LM. Neuropatía diabética: eficacia de la amitriptilina y de la gabapentina. Rev Soc Esp Dolor 2004;11:3852.
15. Pourhamidi K, Dahlin LB, Englund E, Rolandsson O. Evaluation of clinical tools and their diagnostic use in distal symmetric polyneuropathy. Prim Care Diabetes 2014;8:77-84.
16. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. J Diabetes Investig 2017;8:646-55.
17. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care 1978;1:168-88.
18. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med 2005;352:341-50.
19. Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, Baxter J, Hamman RF. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM: the San Luis Valley Diabetes Study. Diabetes Care 1994;17:1172-7.
20. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Diabetologia 1998;41:1263-9.
21. Portillo R, Lira D, Quiñónez M. Evaluación neurofisiológica y clínica en pacientes con diabetes mellitus. Anales de la Facultad de Medicina 2005;66:11-8.
22. Samur JAA, Rodríguez MZC, Olmos AI, Bárcena DG. Prevalencia de neuropatía periférica en diabetes mellitus. Acta Médica Grupo Ángeles 2006;4:13-7.
23. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diabetes Care 2008;31:464-9.
24. Miralles-García JM, De Pablos-Velasco P, Cabrerizo L, Pérez M, López-Gómez V; Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Prevalence of distal diabetic polyneuropathy using quantitative sensory methods in a population with diabetes of more than 10 years' disease duration. Endocrinol Nutr 2010;57:414-20.
25. Lu B, Hu J, Wen J, Zhang Z, Zhou L, Li Y, et al. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in

Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes-ShangHai Diabetic neuRopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). PLoS One 2013;8:e61053.

26. Moţăţăianu A, Maier S, Bajko Z, Voidazan S, Bălaşa R, Stoian A. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes patients. BMC Neurol 2018;18:126.
27. Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. Diabetes Technol Ther 2013;15:948-53.
28. Said G. Diabetic neuropathy-a review. Nat Rev Neurol 2007;3:331.
29. Velasco MB, Rodríguez DC, Montalbán AR, Jiménez SV, De Valderrama Martínez IF. Actualización en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neuropatía diabética periférica. Angiología 2017;69:174-81.
30. Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, Wu J, Wilkinson ID, Tracey I, et al. A new look at painful diabetic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 2018;144:177-91.
31. Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. J Diabetes Res 2016;2016:3425617.
32. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia 1996;39:1377-84.
33. Ibarra CT, De Jesús Rocha J, Hernández R, Nieves RE, Leyva R. Prevalencia de neuropatía periférica en diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención. Rev Médica Chile 2012;140:1126-31.
34. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. Pain 2004;108:248-57.
35. Pérez C, Gálvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Díaz S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. Health Qual Life Outcomes 2007;5:66.
36. Kanji JN, Anglin RE, Hunt DL, Panju A. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? JAMA 2010;303:1526-32.
37. González CP. Monofilamento de Semmes-Weinstein. Diabetes Práctica 2010;1:8-19.
38. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes-Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. J Vasc Surg 2009;50:675-82.
39. Wang F, Zhang J, Yu J, Liu S, Zhang R, Ma X, et al. Diagnostic accuracy of monofilament tests for detecting diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. J Diabetes Res 2017;2017:8787261.
40. Calle Pascual AL, Runkle I, Díaz JA, Durán A, Romero L. Técnicas de exploración de la sensibilidad en la patología del pie. Av Diabetol 2006;22:42-9.
41. Ramachandran A, Moses A, Shetty S, Thirupurasundari CJ, Seeli AC, Snehalatha C, et al. A new non-invasive technology to screen for dysglycaemia including diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2010;88:302-6.
42. Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. J Diabetes Complications 2014;28:511-6.
43. Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. J Diabetes Complications 2014;28:511-6.
44. Eranki VG, Santosh R, Rajitha K, Pillai A, Sowmya P, Dupin J, et al. Sudomotor function assessment as a screening tool for microvascular complications in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2013;101:e11-3.
45. Luk AO, Fu W-C, Li X, Ozaki R, Chung HH, Wong RY, et al. The clinical utility of SUDOSCAN in chronic kidney disease in chinese patients with type 2 diabetes. PloS One 2015;10:e0134981.
46. Yajnik CS, Kantikar V, Pande A, Deslypere J-P, Dupin J, Calvet J-H, et al. Screening of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes using non-invasive quick and simple assessment of sudomotor function. Diabetes Metab 2013;39:126-31.
47. Selvarajah D, Cash T, Davies J, Sankar A, Rao G, Grieg M, et al. SUDOSCAN: a simple, rapid, and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy. PLoS One. 2015;10(10):e0138224.
48. Cabré JJ, Mur T, Costa B, Barrio F, López-Moya C, Sagarra R, et al. Feasibility and Effectiveness of Electrochemical Dermal Conductance Measurement for the Screening of Diabetic Neuropathy in Primary Care. Decoding Study (Dermal Electrochemical Conductance in Diabetic Neuropathy). J Clin Med 2019;8(5).
49. Papanas N, Ziegler D. New vistas in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. Endocrine 2014;47:690-8.
50. Petropoulos IN, Ponirakis G, Khan A, Almuhannadi H, Gad H, Malik RA. Diagnosing diabetic neuropathy: something old, something new. Diabetes Metab J 2018;42:255-69.
51. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. Ann Intern Med 1980;92:308-11.
52. Mayaudon H, Miloche P-O, Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes. Diabetes Metab 2010;36:450-54.
53. redGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos. Disponible en: URL: http://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/ [último acceso: 21 de abril de 2019].
54. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Bril V, Breiner A, Perkins BA, Zochodne D. Neuropathy. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S217-21.

55. Vidal MA, Martínez-Fernández E, Martínez-Vázquez de Castro J, Torres LM. Neuropatía diabética: eficacia de la amitriptilina y de la gabapentina. Rev Soc Esp Dolor 2004;11:38-52.
56. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. Clin Ther 2018;40:828-49.
57. Parsons B, Li C, Emir B, Vinik A. Eficacia de la pregabalina en el tratamiento del dolor asociado a la neuropatía diabética periférica en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2. Curr Med Res Opin 2018;34:2015-22.
58. Bernal DS, Tabasco MM, Riera MH, Pedrola MS. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. Rev Soc Esp Dolor 2010;17:286-96.

NEUROPATÍA AUTONÓMICA

1. Rask-Madsen C, He Z, King G. Mecanismos de las complicaciones microvasculares de la diabetes. En: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (editors). Joslin's Diabetes Mellitus. 14.ª ed. Madrid: Lippincott. Williams & Wilkins-Adis Internacional Ediciones Medicas, S.A.; 2006. p. 824-51.
2. López Alba A, Amorín Díaz M. Neuropatía diabética. En: Menéndez Torre E, Barrio Castellanos R, Sarda Novials A (editores). Tratado de diabetes mellitus. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017; p, 619-30.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl 1).
4. García Soidán J. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS. Fundación redGDPS; 2018.
5. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:136-54.
6. Azmi S, Ferdousi M, Kalteniece A, Al-Muhannadi H, Al-Mohamedi A, Hadid NH, et al. Diagnosing and managing diabetic somatic and autonomic neuropathy. Ther Adv Endocrinol Metab 2019;10:1-10.
7. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care 2010;33:1578-84.
8. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, Martin CL, Herman WH, Low PA, et al.; DCCT/EDIC Research Group. DCCT/EDIC ResearchGroup. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). J Am Coll Cardiol 2013;61:447-54.
9. Lozano T, Ena J. Neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. Rev Clin Esp 2017;217:46-54.
10. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1547-55.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2019. Microvascular complications and foot care. Diabetes Care 2019;42(Suppl 1):S124-38.
12. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic hypotension: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2018;72:1294-309.
13. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. J Neurol 2017;264:1567-82.
14. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. N Engl J Med 2008;358:615-24.
15. Kaufmann H. Droxidopa for symptomatic neurogenic orthostatic hypotension: what can we learn? Clin Auton Res 2017;27:1-3.
16. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. Curr Diab Rep 2014;14:528.
17. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. Diabetes Care 2014;37:31-8.
18. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al.; ACCORD Trial Group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010;376:419-30.
19. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). Circulation 2009;119:2886-93.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2019. Gycemic targets. Diabetes Care 2019;42: (Suppl 1)S61-70.
21. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a Workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care 2013;36:1384-95.
22. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. Diabetes Care 2010;33:1389-94.
23. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry 2015;172:323-34.

24. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. Diabetes 2002;51:724.
25. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 2013;369:362.
26. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. J Clin Invest 1993;91:819-28.
27. Lontchi-Yimagou E, You JY, Carey M, Gabriely I, Shamoon H, Hawkins M. Potential approaches to prevent hypoglycemia-associated autonomic failure. J Investig Med 2018;66:641-7.
28. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. Am J Gastroenterol 2012;107:82-8.
29. Koch KL, Calles-Escandón J. Diabetic gastroparesis. Gastroenterol Clin North Am 2015;44:39-57.
30. Al Olaiwi LA, Al Harbi TJ, Tourkmani AM. Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy and gastroparesis symptoms among patients with type 2 diabetes who attend a primary health care center. PLoS One 2018;13:e0209500.
31. Yamada E, Namiki Y, Takano Y, Takamine H, Inazumi K, Sasaki H, et al. Clinical factors associated with the symptoms of constipation in patients with diabetes mellitus: a multicenter study. J Gastroenterol Hepatol 2018;33:863-8.
32. Prasad VG, Abraham P. Management of chronic constipation in patients with diabetes mellitus. Indian J Gastroenterol 2017;36:11-22.
33. Azmi S, Ferdousi M, Kalteniece A, Al-Muhannadi H, Al-Mohamedi A, Hadid NH, et al. Diagnosing and managing diabetic somatic and autonomic neuropathy. Ther Adv Endocrinol Metab 2019;10:2042018819826890.
34. Bytzer P, Talley NJ, Jones MP, Horowitz M. Oral hypoglycaemic drugs and gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:137-42.
35. De La Luz Nieto M, Wu JM, Matthews C, Whitehead WE, Markland AD. Factors associated with fecal incontinence in a nationally representative sample of diabetic women. Int Urogynecol J 2015;26:1483-8.
36. Frías Ordoñez JS, Otero Regino W. Diarrea crónica en el diabético. Una revisión de la literatura. Rev Gastroenterol Peru 2016;36:340-9.
37. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. In: Wein AJ, Kaviussi LR, Partin AW, Peters CA (editors). Campbell-Walsh urology. 11.ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 612-42.
38. Conway B, Phelan PJ, Stewart GD. Nephrology and urology. In: Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP (editors). Davidson's principles and practice of medicine. 23.ª ed. Elsevier;2018. p. 381-440.
39. Boulton AJM, Malik RA. Diabetes mellitus neuropathy. In: Jameson JL, De Groot L (editors). Endocrinology: adult and pediatric. 7.ª ed. Saunders; 2015. p. 920-33.
40. Quadri R, Veglio M, Flecchia D, Tonda L, De Lorenzo F, Chiandussi L, et al. Autonomic neuropathy and sexual impotence in diabetic patients: analysis of cardiovascular reflexes. Andrologia 1989;21;346-52.
41. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. Diabetes Metab Syndr Obes 2014;7:95.
42. Gale EAM, Anderson JV. Diabetes mellitus. In: Kumar P, Clark M (editors). Kumar and Clark's Clinical Medicine. 9.ª ed. Elsevier; 2016. p. 1241-76.
43. Brown JS, Wessells H, Chancellor MB, Howards SS, Stamm WE, Stapleton AE, et al. Urologic complications of diabetes. Diabetes Care 2005;28:177-85.
44. Liu G, Daneshgari F. Diabetic bladder dysfunction. Chin Med J (Engl) 2014;127:1357-64.
45. Yuan Z, Tang Z, He C, Tang W. Diabetic cystopathy: a review. J Diabetes 2015;7:442-7.
46. Klein BE, Klein R, Lee KE, Bruskewitz RC. Correlates of urinary symptom scores in men. Am J Public Health 1999;89:1745-8.
47. Lifford KL, Curhan GC, Hu FB, Barbieri RL, Grodstein F. Type 2 diabetes mellitus and risk of developing urinary incontinence. J Am Geriatr Soc 2005,53:1851-7.
48. Yoshimura N, Chancellor MB, Andersson KE, Christ GJ. Recent advances in understanding the biology of diabetes-association complications and novel therapy. BJU Int 2005;95:733-8.
49. Subak LL, Johnson C, Whitcomb E, Boban D, Saxton J, Brown JS. Does weight loss improve incontinence inmoderately obese women? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2002;13:40-3.
50. Brown JS, Wing R, Barrett-Connor E, Nyberg LM, Kusek JM, Orchard TJ, et al. Lifestyle intervention is associated with lower prevalence of urinary incontinence: the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care 2006;29:385-90.
51. Azmi S, Ferdousi M, Kalteniece A, Al-Muhanndi H, Al-Mohamedi A, Adid NH, et al. Diagnosing and managing diabetic somatic and autonomic neuropathy. Ther Adv Endocrinol Metab 2019;10:1-10.
52. Ziemssen T, Siepmann T. The investigation of the cardiovascular and sudomotor autonomic nervous system: a review. Front Neurol 2019;10:53.
53. Del Boz J. Tratamiento sistémico de la hiperhidrosis. Actas Dermosifiliogr 2015;106:271-7.
54. Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. Clin Auton Res 2009;19:79-87.
55. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. Diabetes Care 2010;33:2285-93.

56. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. Lancet 2005;365:1259-70.
57. Fealey RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. Mayo Clinic Proc 1989;64:617-28.
58. Shivaprasad C, Amit G, Anish K, Rakesh B, Anupam B, Aiswarya Y. Clinical correlates of sudomotor dysfunction in patients with type 2 diabetes and peripheral neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 2018;139:188-94.
59. Vinik A, Nevoret ML, Casellini C. The new age of sudomotor function testing: a sensitive and specific biomarker for diagnosis, estimation of severity, monitoring progression, and regression in response to intervention. Front Endocrinol (Lausanne) 2015;6:94.
60. Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. Diabetes Technol Ther 2013;15:948-53.
61. Yajnik CS, Kantikar V, Pande A, Deslypere JP, Dupin J, Calvet JH, et al. Screening of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes using non-invasive quick and simple assessment of sudomotor function. Diabetes Metab 2013;39:126-31.
62. Calvet JH, Dupin J, Winiecki H, Schwarz PE. Assessment of small fiber neuropathy through a quick, simple and non-invasive method in a German diabetes outpatient clinic. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2013;121:80-3.

GASTROPARESIA DIABÉTICA

1. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. Am J Gastroenterol 2012;107:82-8.
2. Koch KL, Hasler WL, Yates KP, Parkman HP, Pasricha PJ, Calles-Escandon J, et al. Baseline features and differences in 48 week clinical outcomes in patients with gastroparesis and type 1 vs type 2 diabetes. Neurogastroenterol Motil 2016;28:1001-15.
3. Koch KL, Calles-Escandón J. Diabetic gastroparesis. Gastroenterol Clin North Am 2015;44:39-57.
4. Zanto TP, Hennigan K, Östberg M, Clapp WC, Gazzaley A. Predictive knowledge of stimulus relevance does not influence top-down suppression of irrelevant information in older adults. Cortex 2010;46:564-74.
5. Camilleri M, Chedid V, Ford AC, Haruma K, Horowitz M, Jones KL, et al. Gastroparesis. Nat Rev Dis Primers 2018;4:41.
6. Chang J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis-backwards and forwards. J Gastroenterol Hepatol 2011;26(Suppl 1):S46-57.
7. Khoo J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Pathophysiology and management of gastroparesis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2009;3:167-81.
8. Thazhath SS, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Diabetic gastroparesis: recent insights into pathophysiology and implications for management. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2013;7:127-39.
9. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American neurogastroenterology and motility society and the society of nuclear medicine. Am J Gastroenterol 2008;103:753-63.
10. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. Am J Gastroenterol 2002;97:604-11.
11. Koch KL, Hasler WL, Van Natta M, Calles-Escandón J, Grover M, Pasricha PJ, et al. Satiety testing in diabetic gastroparesis: effects of insulin pump therapy with continuous glucose monitoring on upper gastrointestinal symptoms and gastric myoelectrical activity. Neurogastroenterol Motil 2019. [Epub ahead of print.]