

Neuropatía autonómica

Mateu Seguí Díaz¹, Marta Nielfa González², Pep Marimón Munar³, Flora López Simarro⁴, Celia Cols Sagarra⁵, Margarita Alonso Fernández⁶
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 morbilidad y mortalidad del paciente que la padece. A esta alteración metabólica pueden añadirse 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 esta¹⁻⁵.

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.

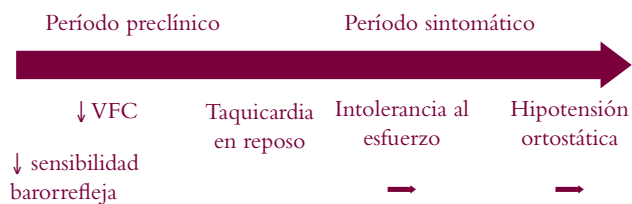
La ND se clasifica según la localización de la afectación nerviosa (local o difusa) y según su repercusión clínica del sistema nervioso (sea periférico/somático o autonómico). En esta revisión hablaremos de la **neuropatía autonómica (NA)** (alteraciones del sistema nervioso autónomo). Esta incluye manifestaciones 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 Ena⁹.
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 mortalidad⁷. 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 posteriores¹⁰.

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 DM1⁸.

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 barorreflejo¹².

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 periférico¹⁴.

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 ($+11,5 \pm 20,5$ mmHg frente a placebo $+4,8 \pm 21,0$ 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 hipoglucemia²².

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 comentado²³. 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 hipoglucemia²⁰, 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 pre-

sentar 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 ancianos²⁴ 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}.

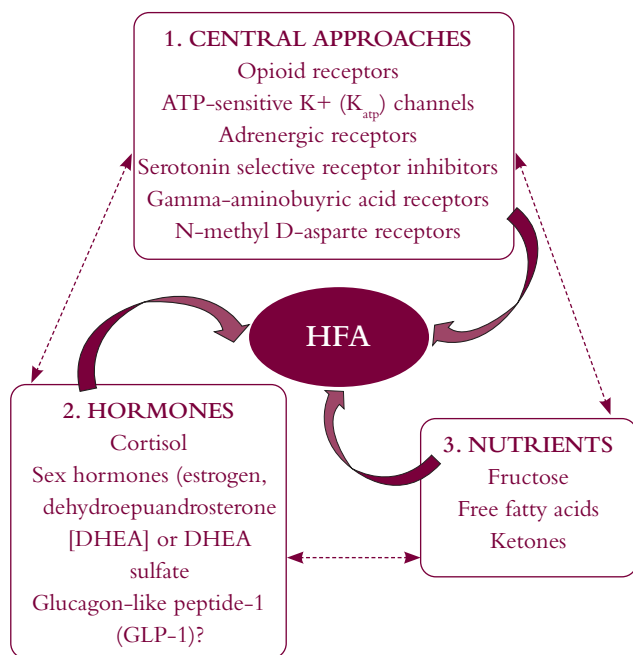
Causas de la hipoglucemia asociada a fallo autonómico

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 B₁₂, hipotiroidismo, enfermedad renal crónica, tumores (mieloma múltiple, carcinoma broncogénico, etc.), infecciones (por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana), enfermedades desmielinizantes, otras neuropatías y vasculitis⁵.

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 estrictos²⁰.

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 siguientes⁵:

- 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 controles²⁸. 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 metformina³.

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 vómitos⁵. 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 anti-diabéticos) 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 evolución⁵.

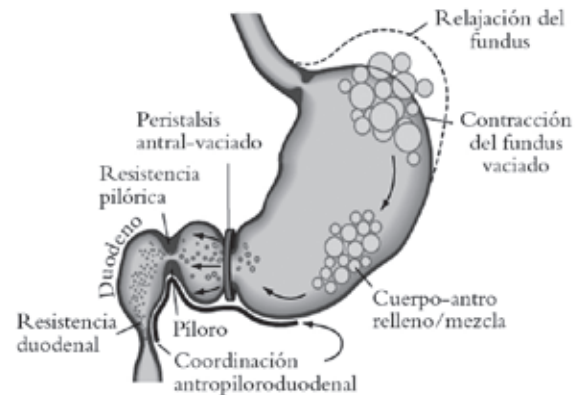
El proceso de vaciamiento gástrico está regulado principalmente por el sistema nervioso autónomo (especialmente el nervio vago) y las hormonas gastrointestinales. En las figuras 3 y 4 aparecen la respuesta neuromuscular gástrica tras la ingesta de sólidos y el trastorno en la gastroparesia diabética²⁹. 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 ¹³C 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 líquidos¹¹. También se recomienda la retirada de fármacos que tengan efectos adversos sobre la motilidad gastrointestinal (opioides, anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, agonistas del GLP1 y, posiblemente, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4).

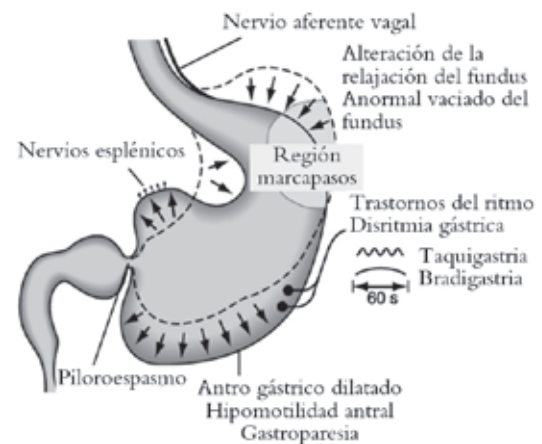
Sin embargo, en los casos de gastroparesia grave se puede utilizar la metoclopramida, un agente procinético que está aprobado por la FDA para el tratamiento de la gastroparesia. Con todo, su acción es débil y tiene efectos secundarios que se deben valorar (manifestaciones de extrapiramidalismo, como 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 tratamientos¹¹.

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 DM³². 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 general³³. 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 metformina³⁴.

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 depresión asociada e incontinencia urinaria³⁵.

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 manometría³⁶.

El tratamiento consiste de entrada en conseguir un control glucémico adecuado. La terapia de *biofeedback* consciente y controlado puede ayudar a controlar los síntomas³⁶.

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 subtúnica 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 esterilidad⁴¹.

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 (sildenafil, 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 DM⁴³.

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 vejiga⁴⁴. 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 uretetal son los principales factores participantes⁴⁴.

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 uretetal 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 vejiga⁴⁵.

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 DM⁴⁷, 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 abordaje¹¹. 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 definitivo⁴⁵.

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 urodinámica⁴⁸.

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 síntomas⁵¹.

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 autónomo⁵².

Las glándulas sudoríparas ecrinas se activan desde el centro termorregulador del hipotálamo a través de fibras nerviosas simpáticas; como consecuencia, se libera acetilcolina⁵³ 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 global⁵⁶. 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 pie⁵⁹; 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 clínico⁵⁹, de forma que quedaban relegadas a centros muy especializados o de investigación.

Recientemente, se ha desarrollado una técnica más sencilla (SudoscanTM) 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 NAC⁵⁵, 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>