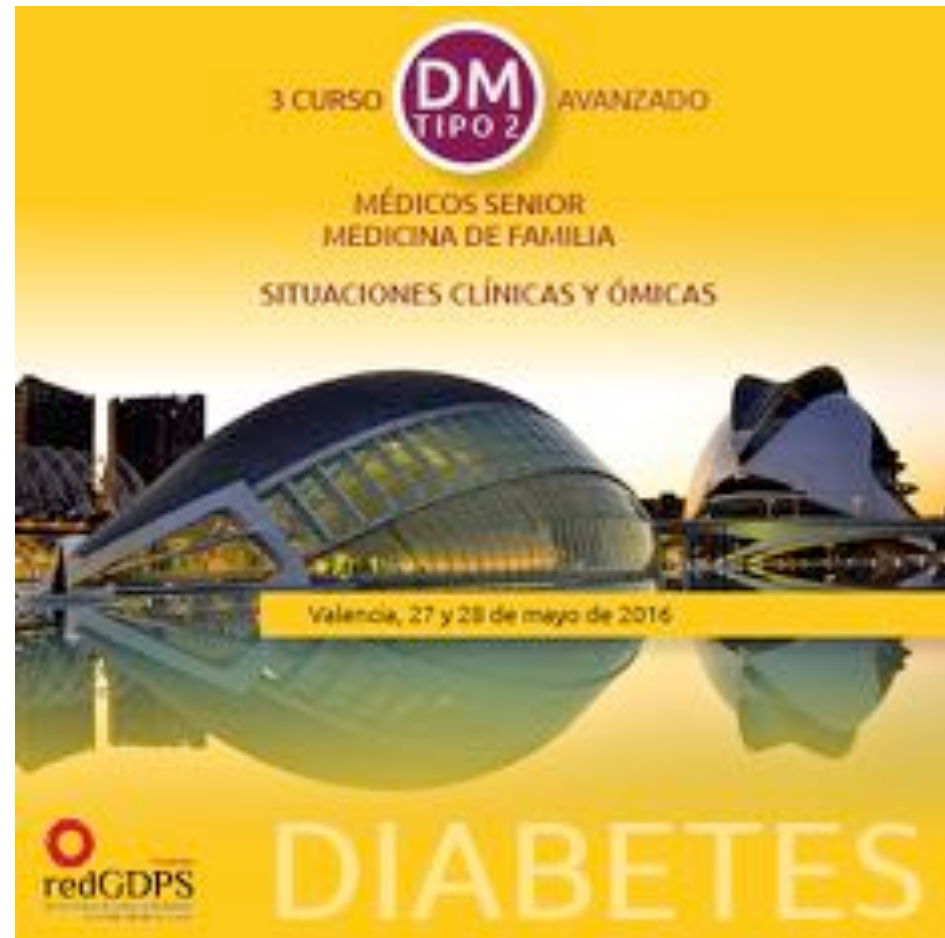


¿Este paciente puede tener una neuropatía autonómica? ¿Cómo averiguarlo y como actuar?

Dr. Javier Lafita
Servicio de Endocrinología
CH de Navarra



Definición

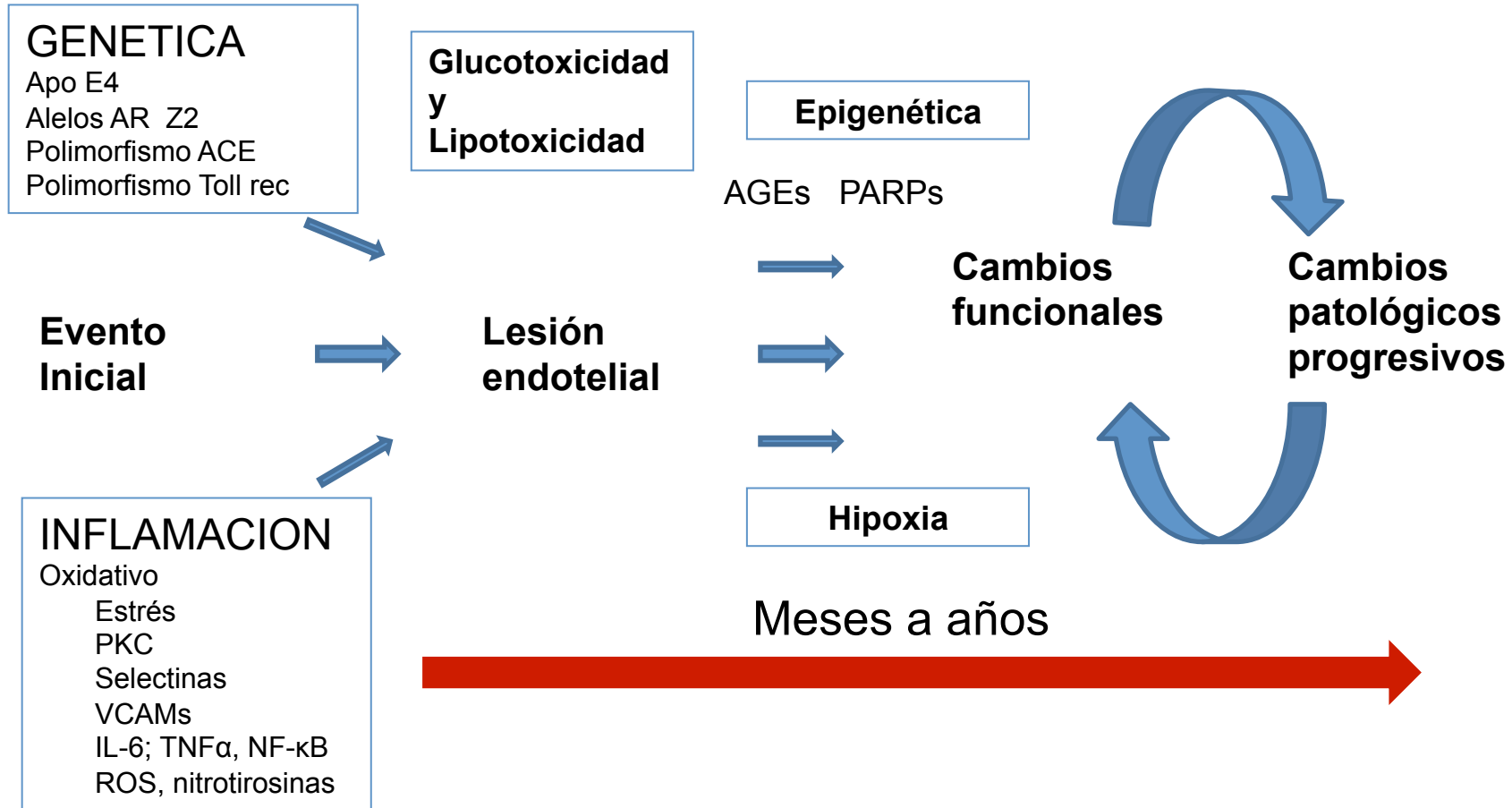
La neuropatía diabética es una alteración demostrable, bien clínicamente evidente o subclínica, que ocurre en el contexto de la diabetes, excluidas otras causas, que incluye manifestaciones en las partes somática y/o autonómica del sistema nervioso periférico

Consensus statement of San Antonio Conference
Diabetes Care 1988; 11; 592-597

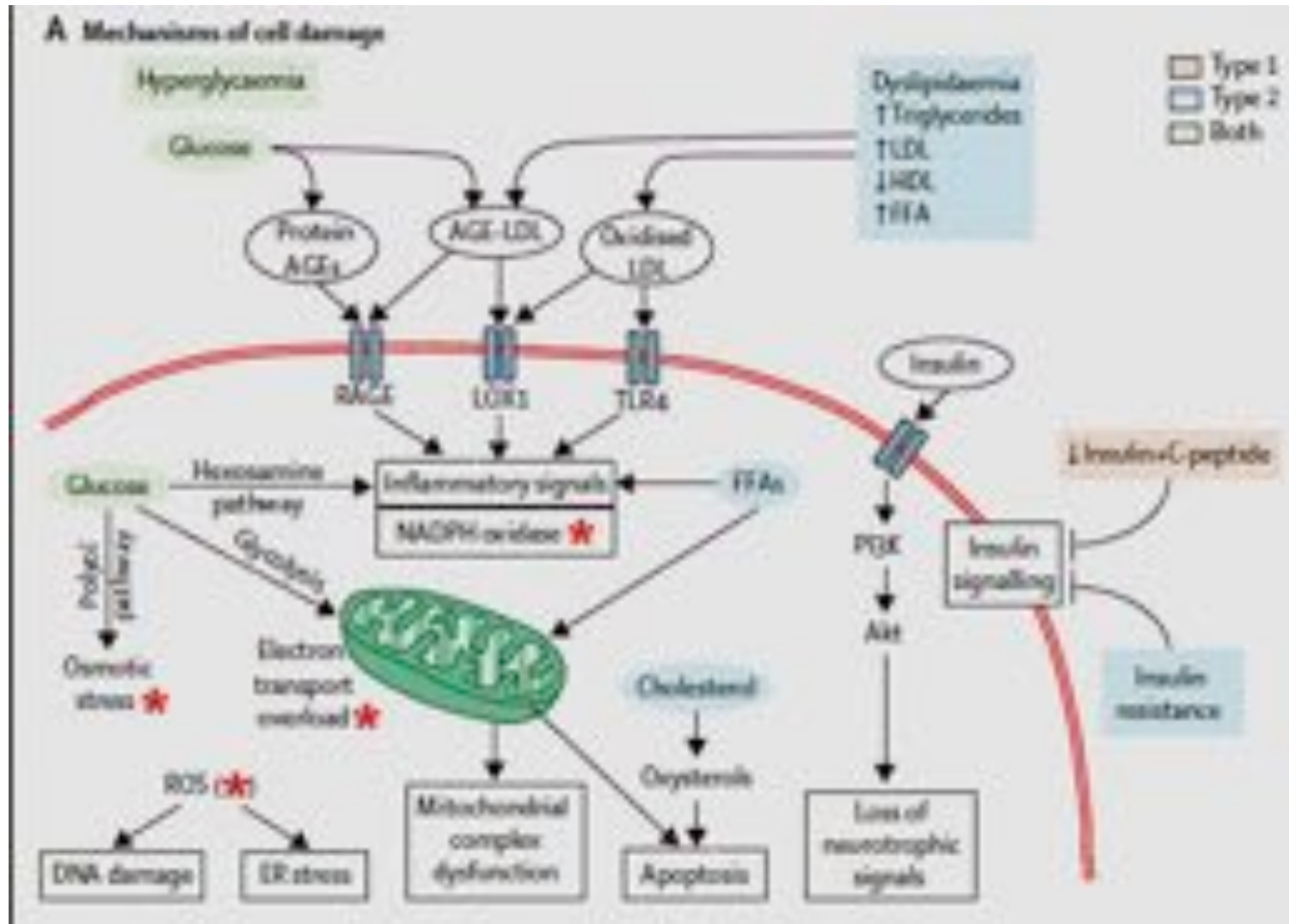
Clasificación

1- Rápidamente reversible	Neuropatía hiperglucémica
2- Persistente simétrica:	Sensoriomotora crónica Sensorial aguda Autonómica
3- Focal y multifocal	Craneal Radiculopatía toracoabdominal Focal de miembros Amiotrofia (proximal motora) Compresión/atrapamiento
4- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (sobreimpuesta)	

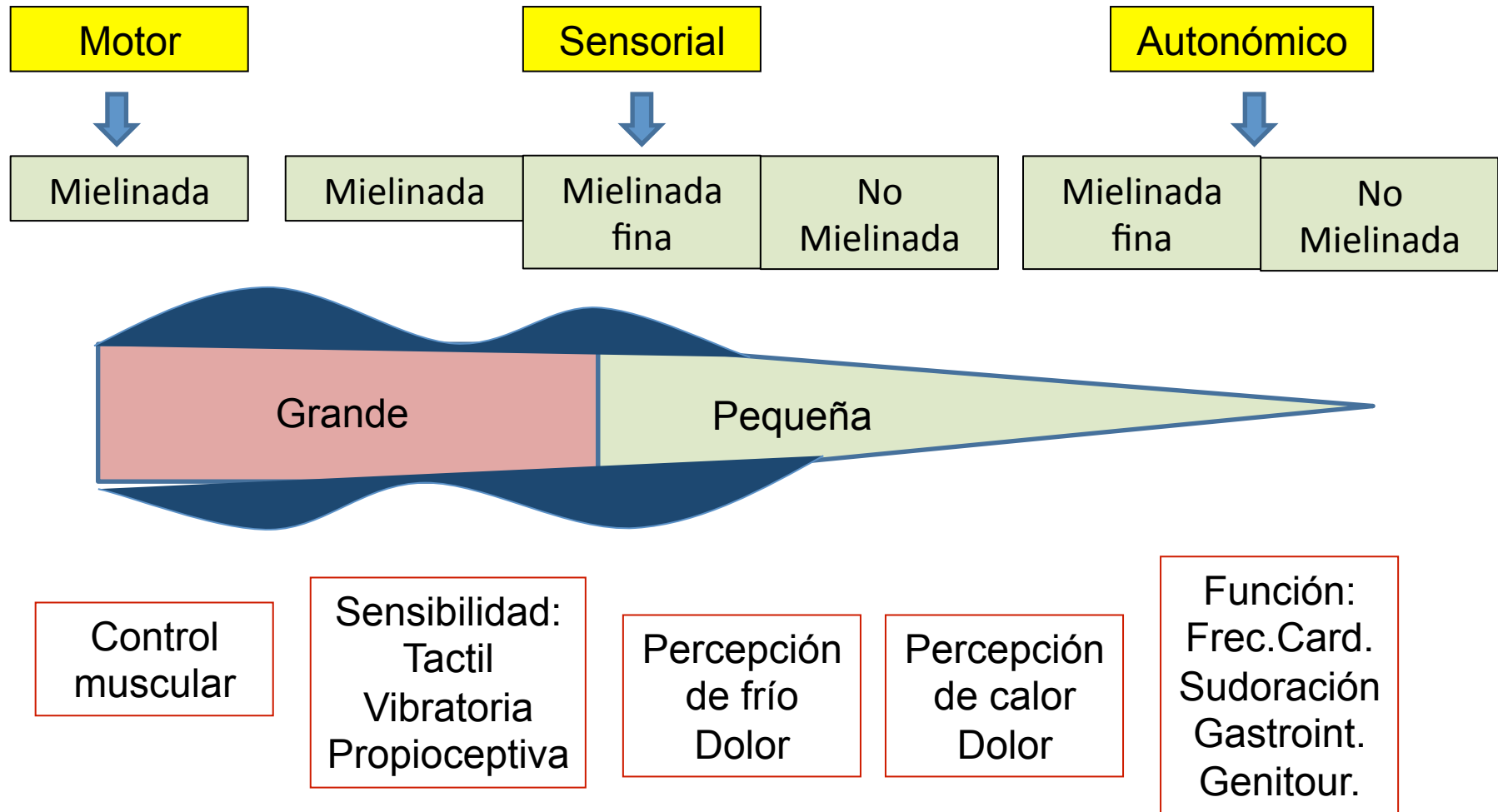
Patogenia de la Neuropatía Diabética



Patogenia de la Neuropatía Diabética



Presentación clínica



Neurofisiología: Axonal: disminución de amplitud y velocidad normal
Desmielinizante: amplitud normal y velocidad disminuida

Neuropatía diabética típica

Simétrica

Progresión distal - proximal

**¿Este paciente puede tener
una neuropatía autonómica?**

NEUROPATIA DIABETICA PERIFERICA



Hiperalgnesia al pinchazo



Alodinia

NEUROPATIA DIABETICA PERIFERERICA

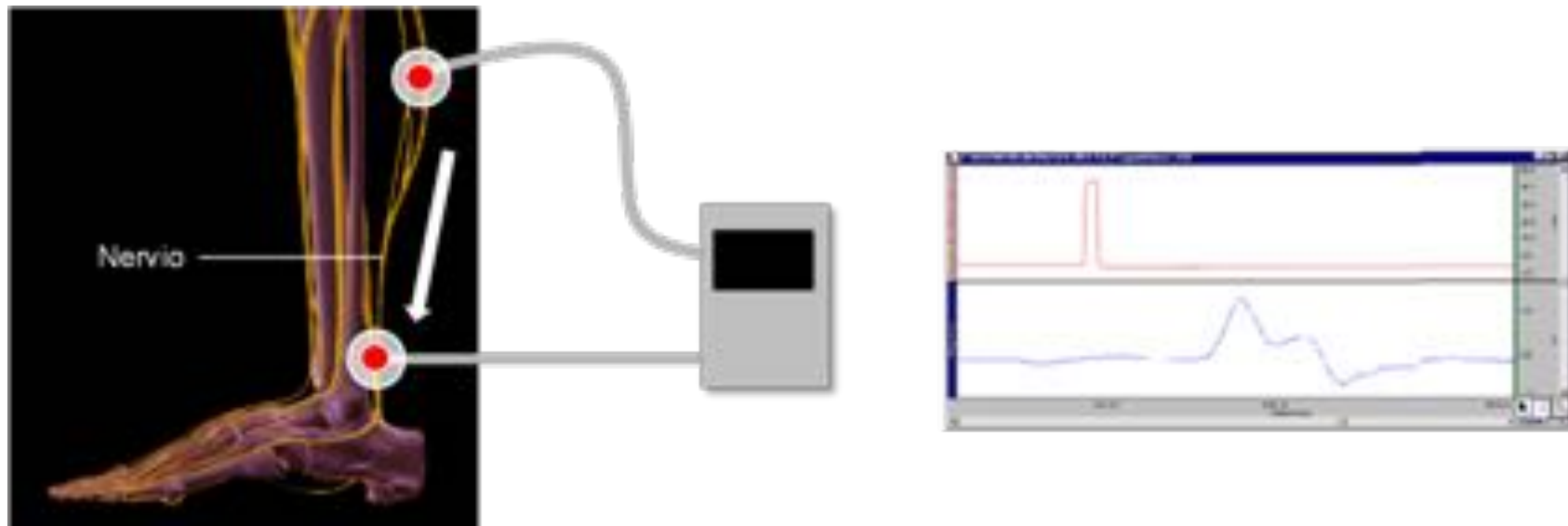


Test del microfilamento



Test del diapasón

NEUROPATIA DIABETICA PERIFERICA



Velocidad de conducción nerviosa

* Estudios complementarios para casos complejos, diagnóstico diferencial y confirmatorio

Tesfaye S, et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care. 2010 Oct;33(10):2285-93.

Imágenes: <http://office.microsoft.com/es-es/images/>

Diagnóstico

Clínica:

Síntomas: parestesias, calambres o alodinia (dolor ante estímulo no doloroso)

Signos: alteración de sensibilidad (monofilamento, vibratoria) o abolición de reflejos aquíleos.

Exploración

- Atrofias musculares.
- Sensibilidad dolorosa (con alfiler).
- Sensibilidad táctil (con torunda de algodón).
- Sensibilidad vibratoria (diapasón de 128 Hz, aplicar en base del 1^{er} dedo del pie).
- Reflejo aquileo (comparar con reflejo rotuliano).
- Percepción de presión (monofilamento, ver utilización en pie diabético).
- Neuropatía autonómica cardíaca: cociente RR más largo en espiración /RR más corto en inspiración (frecuencia respiratoria 6/minuto. Normal: $> 1,21$; Anormal $\leq 1,12$).

Polineuropatía sensitivo-motora (Fibras gruesas)



Más signos que síntomas
Involucra fibras motoras y/o sensitivas

Afecta funcionalmente:

- Función motora
- Sensibilidad vibratoria
- Sensibilidad propioceptiva
- Percepción térmica del frío

Se detecta claramente en EMG

Puede asociarse con afectación autonómica

Polineuropatía sensitivo-motora (Fibras gruesas)



Diagnóstico diferencial:

- Polineuropatía familiar
- Déficit de B12 (Metformina)
- Alcoholismo
- Déficit de folato
- Enfermedad de Lyme
- Intoxicación por metales pesados
- Citotoxinas
- Inmune
- Paraneoplásica
- Fármacos
- Vasculitis

Caso clínico de neuropatía (1)

Paciente de 70 años, diagnosticado de diabetes mellitus tipo 1 a los 28 años. Durante los primeros 15 años hacía tratamiento con 1 dosis de insulina retardada.

A los 45 años fue diagnosticado de retinopatía proliferativa, panfotocoagulado, con estabilidad posterior. Presenta una microalbuminuria positiva (125 mcg/g), controlada, en tratamiento de los factores de riesgo.

En la actualidad hace tratamiento con Insulina Glargina: 36 u por la noche y 6 a 10 y de Lis-pro antes de cada comida, con HbA1c: 7,6%.

Presenta una importante atrofia de músculos interóseos en manos y pies y atrofia de músculos de la pierna, sin dolor. Tropieza frecuentemente con caídas, por lo que ha requerido la utilización de bastón. A la exploración presenta ausencia de reflejos aquileo y rotuliano, no percibe la vibración del diapason y no percibe los puntos de exploración con monofilamento.

Ha requerido la asistencia de los Servicios de Urgencia por hipoglucemias graves, en 3 ocasiones durante los últimos 2 meses.

Polineuropatía sensitivo-motora (fibras finas)



Más síntomas que signos

Dolor de tipo de fibras C

Afecta funcionalmente:

- Función autonómica
- Percepción térmica del calor

No se detecta claramente en EMG

Pies de riesgo:

- Detección con Monofilamento 1,0 g
- Afectación autonómica

Diagnóstico:

- Punch cutáneo, tinción PGP 9.5

Caso clínico de neuropatía (2)

Paciente de 58 años, diagnosticado de DM tipo 2 hace 12 años, en tratamiento inicialmente con Metformina, un año después se asoció Glimpiride, con control aceptable, pero algo elevado (HbA1c media: 7,8%). Hace 1 año se deterioró el control, por lo que fue preciso pautar insulina. En la actualidad hace tratamiento con: Metformina 850: 2 comp/día y Insulina premezclada 30/70: 24-22-21, con HbA1c: 8,5%.

No hiperlipemia, no HTA, microalbuminuria negativa. En fondo de ojo: microaneurismas aislados.

Presenta un dolor lancinante en ambos pies, que se exacerba por la noche, sobre todo con el roce de las sábanas. Nota sensación de calor en los pies.

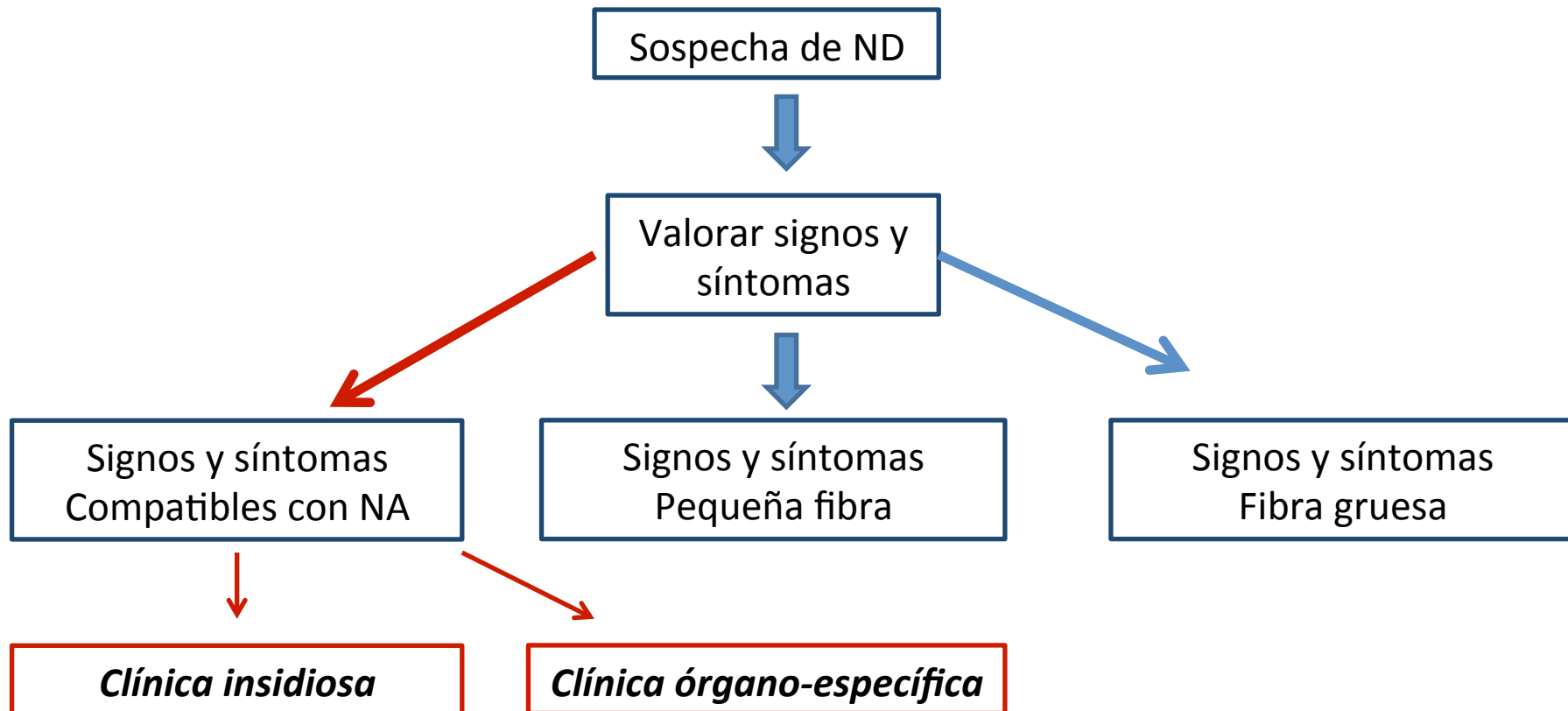
Exploración: Se palpan latidos pedios bilaterales, reflejos aquileos presentes. Solo percibe, dudosamente, el monofilamento en un punto de ambos pies. Se asocia una taquicardia a 96/minuto.

Ha comenzado a tomar analgésicos, sin mejoría, motivo por el que consulta.

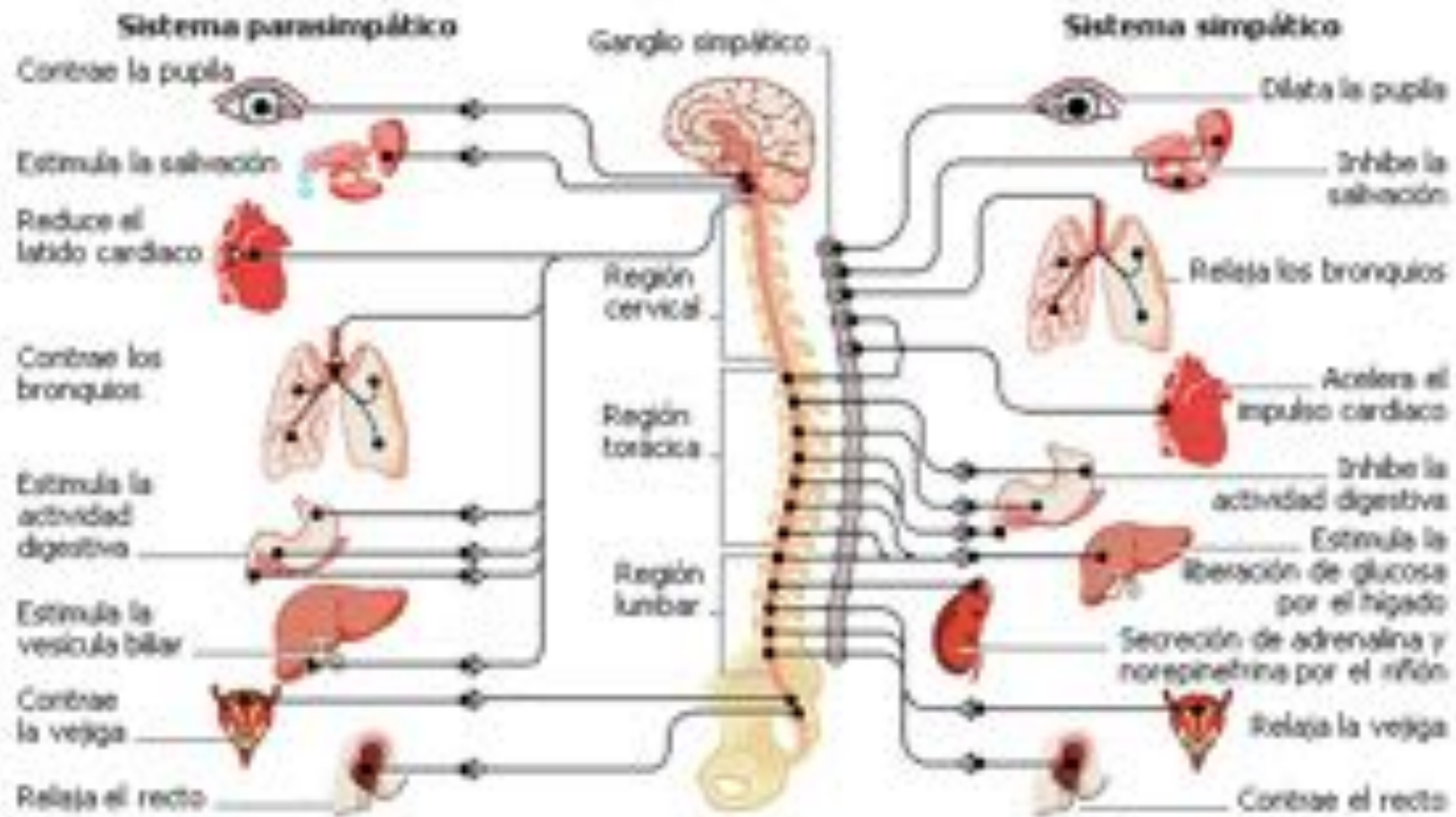
Neuropatía autonómica

- Cardiovascular
- Gastrointestinal
- Genitourinaria
- Metabólica
- Pupilar
- Alteraciones de la sudoración

Diagnóstico de la NA



Sistema nervioso autonomo



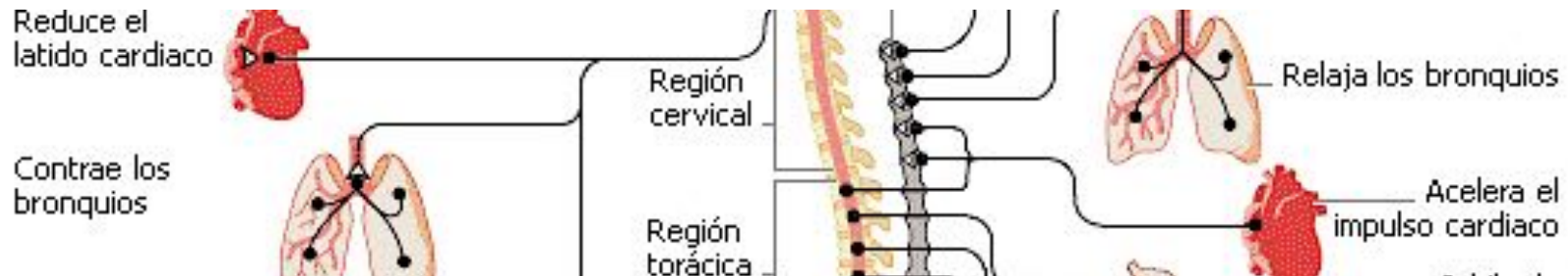
Neuropatía autonómica cardiovascular

Manifestaciones clínicas:

- Intolerancia al ejercicio
- Taquicardia
- Hipotensión ortostática
- Infarto indoloro

Diagnóstico diferencial

- S. Carcinoide
- I.C. Congestiva
- Hipotensión hiperadrenérgica
- Hipovolemia
- Hipotensión ortostática
- Atrofia multisistémica con Parkinson
- Panhipopituitarismo
- Feocromocitoma
- S. de Shy-Drager



Neuropatía autonómica cardiovascular (2)

Test diagnósticos de NACV

- 1 – Variaciones de frecuencia con la respiración (6/minuto)
RRE/RRi: $> 1,17$
- 2 – Respuesta a bipedestación (30/15)
Cociente RR30/RR15: $> 1,03$
- 3 – Maniobra de Valsalva (15 segundos)
RR más largo/RR más corto: $> 1,2$
- 4 – Descenso de TAs a la bipedestación, tras 2 minutos
 < 10 mm Normal; 10 a 29 límite y > 30 patológico
- 5 – Elevación de la TAd tras ejercicio isométrico (hand.grip 30%, 5 minutos)
 > 16 mm en brazo contralateral
- 6 – Intervalo QTc
 < 440 mseg.

Neuropatía autonómica gastrointestinal

Manifestaciones clínicas:

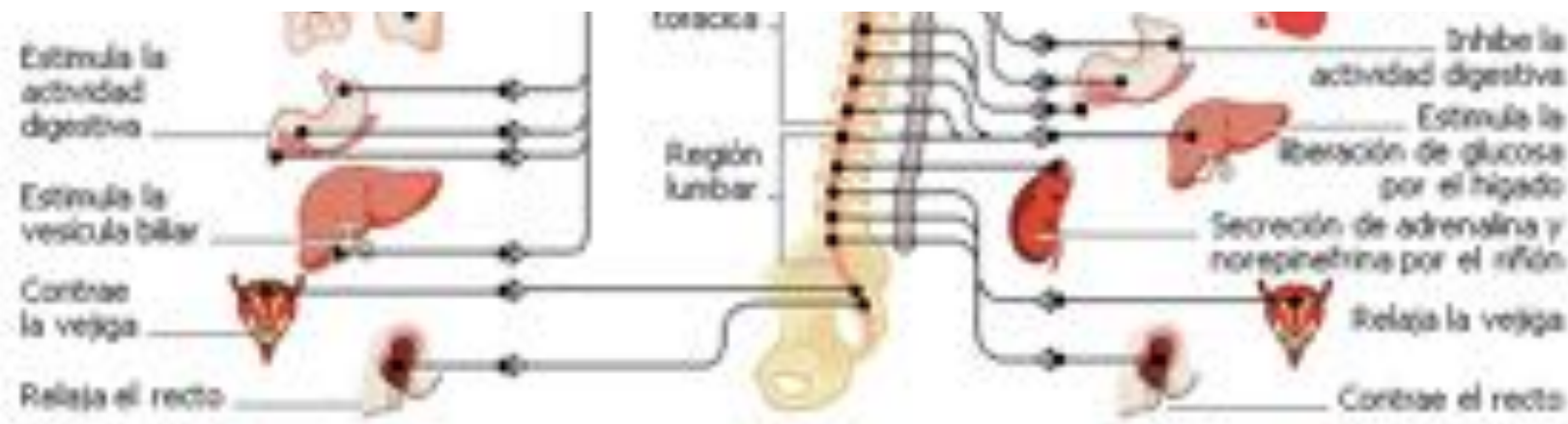
- Estreñimiento
- Diarrea
- Disfunción esofágica
- Incontinencia fecal
- Gastroparesia

Diagnóstico diferencial

- Bezoar
- Enfermedad biliar
- Medicamentos
- Obstrucción
- Vómitos psicógenos
- Tumores endocrinos

Diagnóstico:

- *Vaciamiento gástrico: isotópico o con bario*
- *Manometría esofágica*
- *Endoscopia*



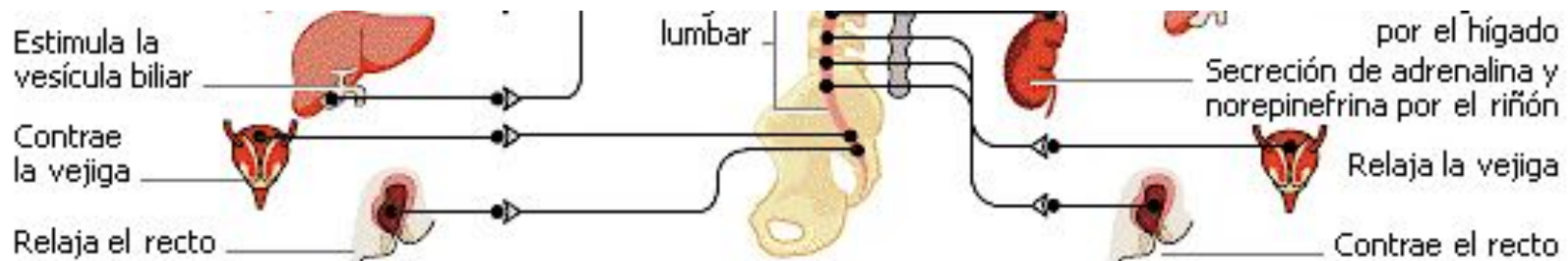
Neuropatía autonómica genitourinaria

Manifestaciones clínicas:

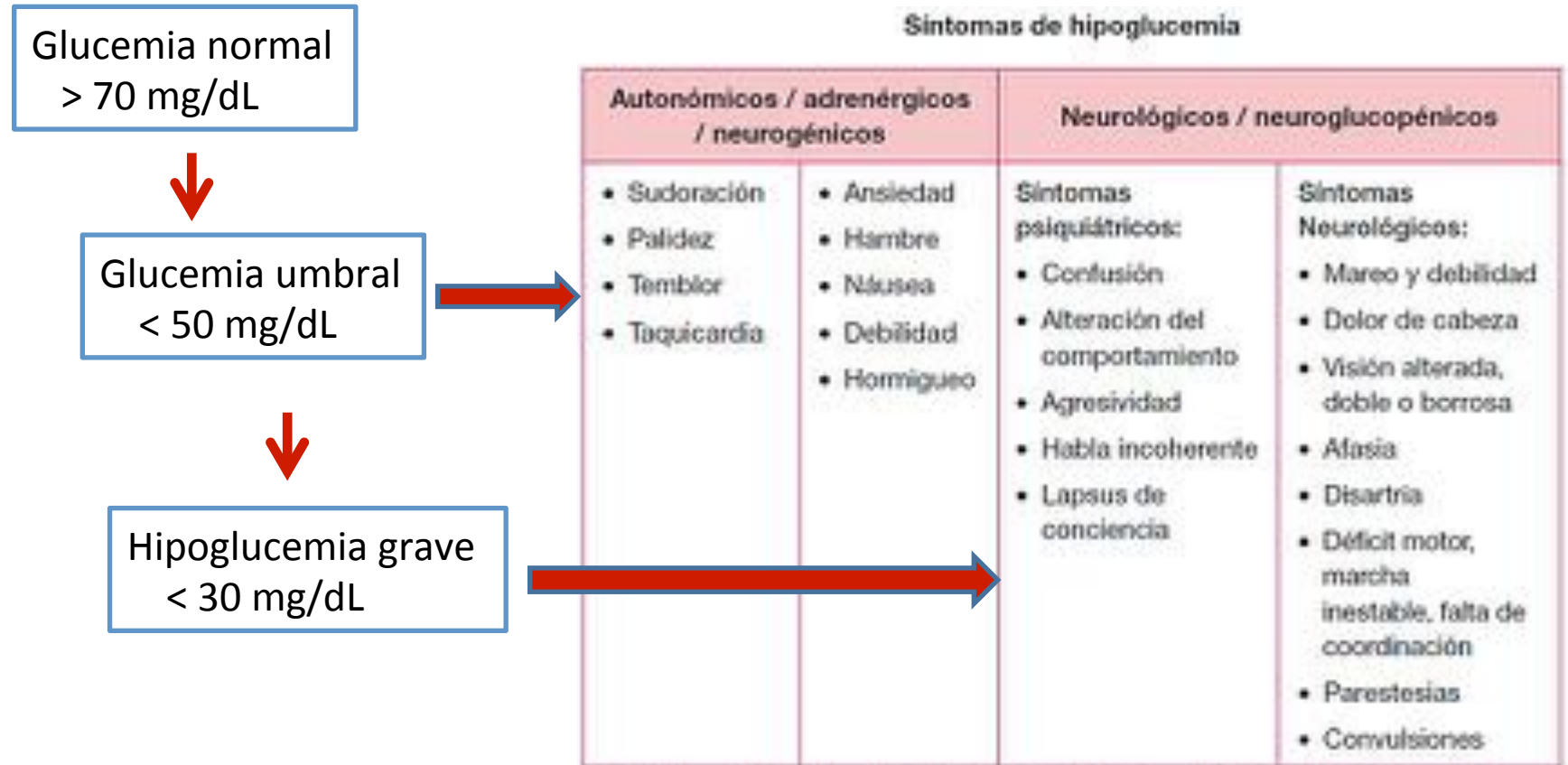
- Polaquiuria
- Nocturia
- Retención
- Incontinencia
- Infecciones de repetición
- Disfunción eréctil (1)
- Sequedad vaginal

Diagnóstico diferencial

- Alcoholismo
- Patología vascular
- Cirugía genital y pélvica
- Medicaciones
- (1) Psicógena



Clínica de la hipoglucemia



* Adaptado de Hypoglycemia Treatment for the Reversal of Mild, Moderate and Severe. Holders of Interdisciplinary Clinical manual CC15-25.

Neuropatía autonómica metabólica

Hipoglucemia inadvertida

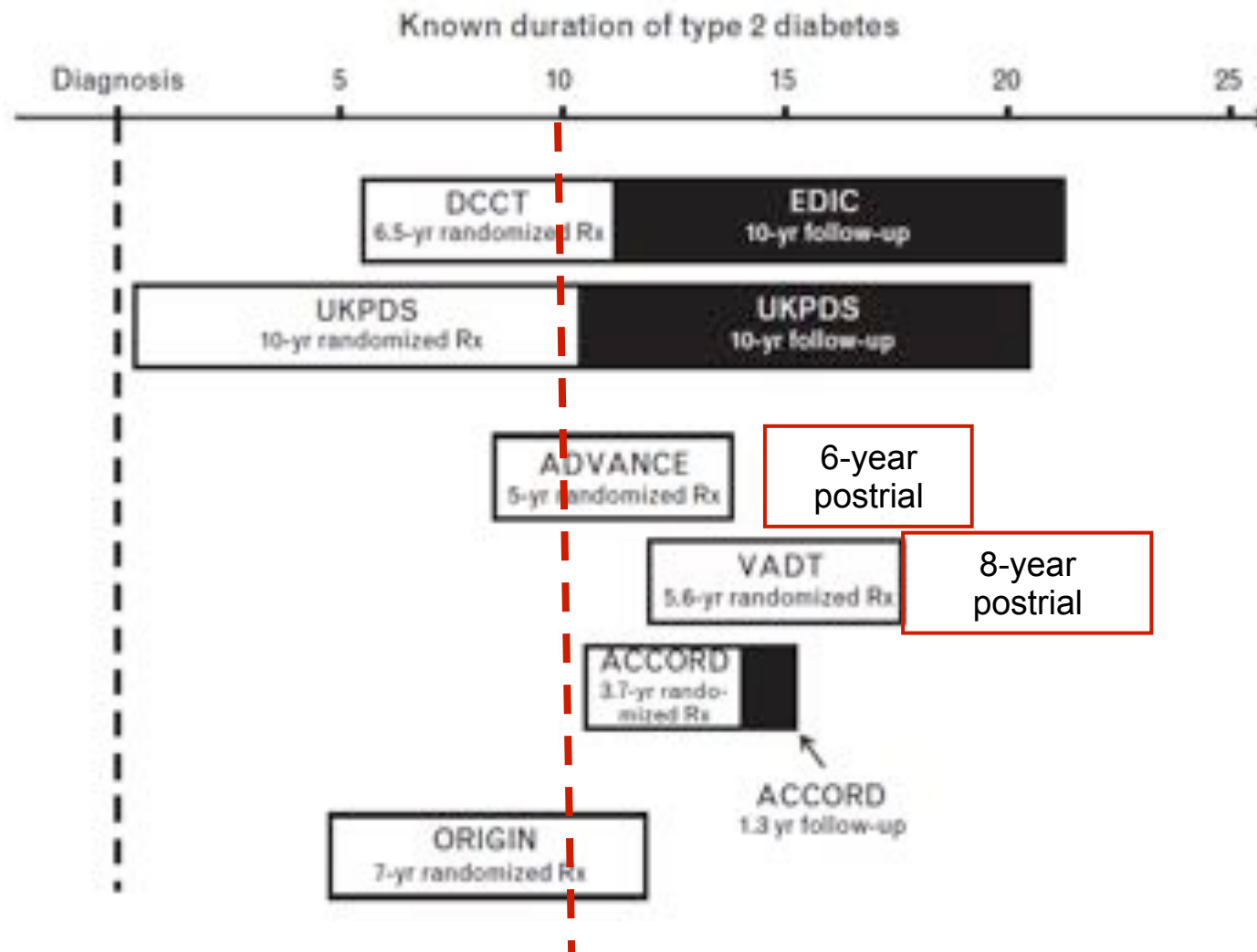
Mecanismos de defensa frente a la hipoglucemia:

- Disminución de la secreción de insulina (perdida)
- Incremento de la secreción de glucagón (perdida en DM1 y DM2 avanzada)
- Incremento de catecolaminas:
 - Umbral disminuido si hipoglucemias frecuentes
 - Disminuido si Neuropatía autonómica
- Secreción de GH y Cortisol (tardíos)
- Reconocimiento clínico (disminuido con fármacos y N.Autonómica)

Tratamiento:

- Educación intensiva del paciente
- Replantear tratamiento y objetivos de control

¿Podemos extraer conclusiones sobre el control metabólico idóneo ?



Relación entre los episodios de hipoglucemia y las arritmias ventriculares en pacientes con diabetes tipo 2 y ECV

CGMs 5 días + Holter ECG (pacientes con DM2 y ECV)

Evento	Grupo	Media	DE	Significación (p)	Rango
Episodios por paciente de GI < 3.1 mmol/L	1	1	1,6	0,049	0-6
	2	0	0		0
Episodios por paciente de GI < 3.9 mmol/L	1	2,6	3,1	0,01	0-12
	2	0,2	0,4		0-1
Tiempo con GI < 3.1 mmol/l (min)	1	39,5	70,5	0,008	0-240
	2	0	0		0
Tiempo con GI < 3.9 mmol/l (min)	1	156	255	0,047	0-996
	2	2,9	7,5		0-25
EV por paciente	1	3607	7977	0,027	1-35328
	2	144	217		0-732
Couplets por paciente	1	20,5	53,3	0,054	0-258
	2	0,9	1,2		0-4
Triplets por paciente	1	2,2	6,3	0,08	0-32
	2	0,1	0,3		0-1
TV por paciente	1	0,5	1,3	0,05	0-5
	2	0	0		0

Grupo 1: alto riesgo (n = 30), insulina y/o SU
Grupo 2: control (n = 12), metformina y/o iDPP-4

Se observó una alta incidencia de episodios de hipoglucemia asintomática severa (< 3,1 mmol/L) en pacientes con insulina y/o sulfonilureas mientras que ningún paciente del grupo control presentó episodios de hipoglucemia severa. Los pacientes con hipoglucemia severa (n = 12) tuvieron un mayor número de arritmias ventriculares severas (extrasístoles apareados: $41,7 \pm 81,8$ vs. $5,5 \pm 16,7$ (p = 0,024) y taquicardia ventricular: $1,0 \pm 1,9$ vs. $0,1 \pm 0,3$ (p = 0,017) para pacientes con vs. sin hipoglucemia severa, respectivamente).

CGMs: sistema de monitorización continua de glucosa.

ECG: electrocardiograma.

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

ECV: enfermedad cardiovascular.

DE: desviación estándar.

GI: glucosa.

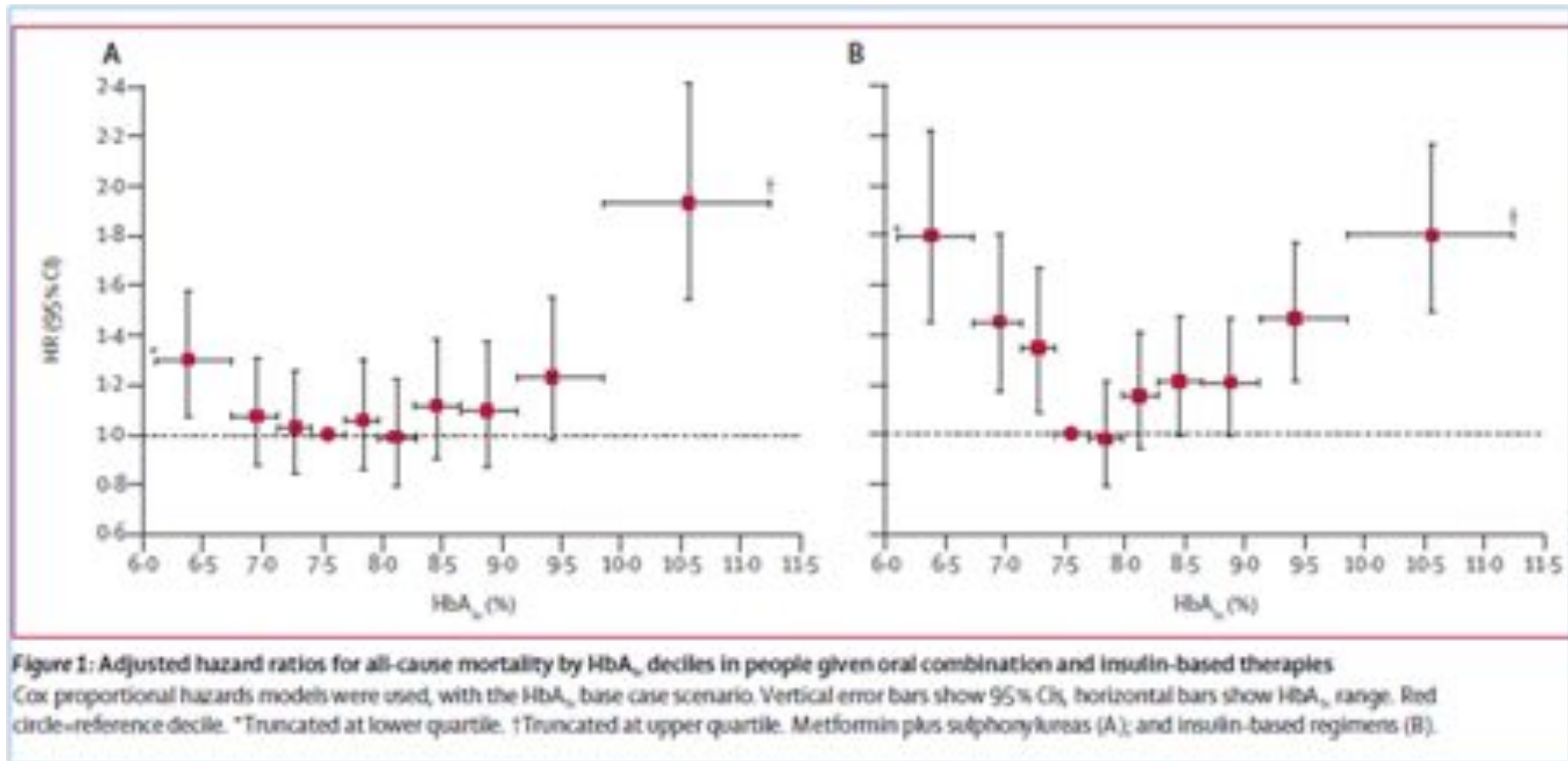
EV: extrasístoles ventriculares.

TV: taquicardias ventriculares.

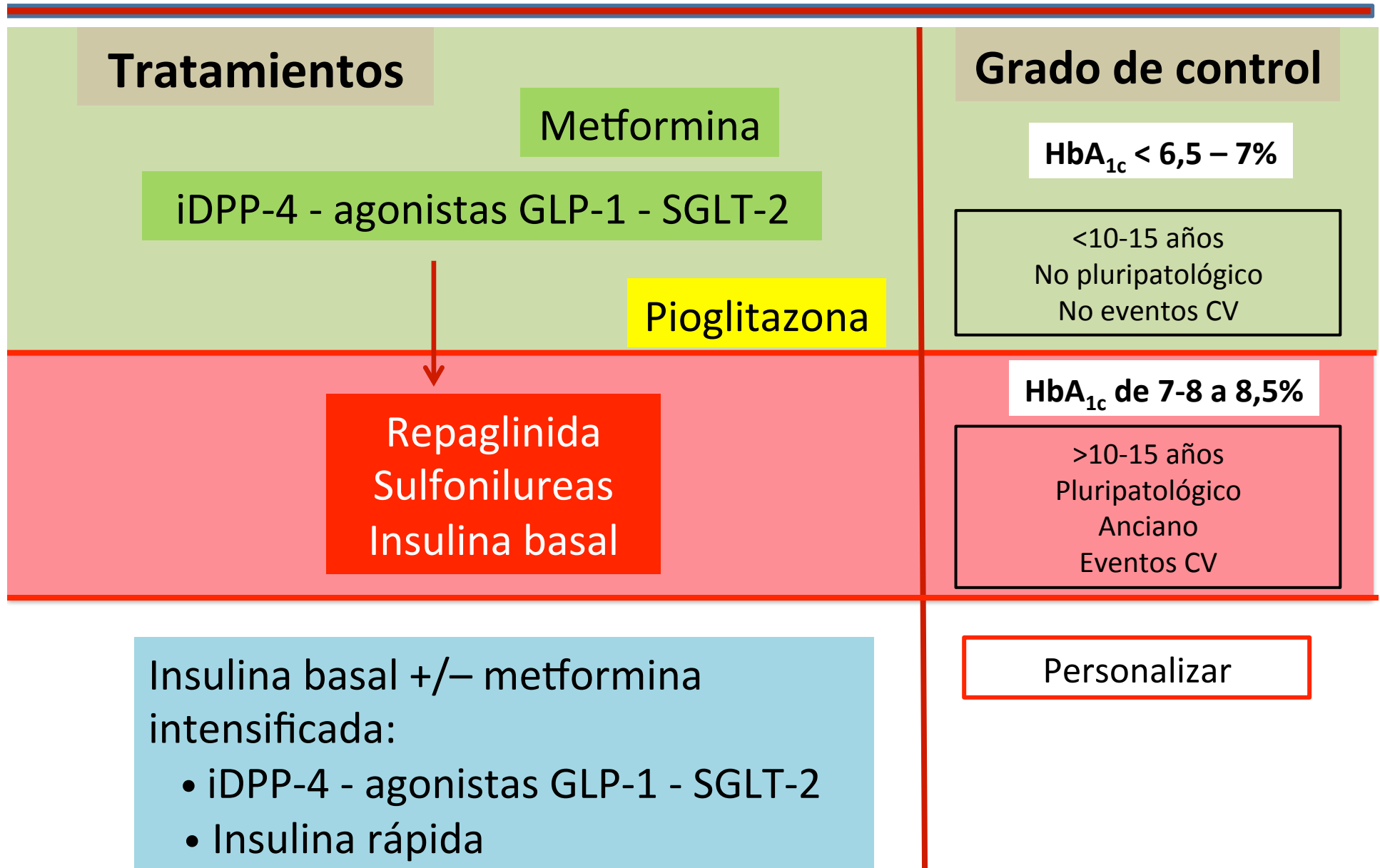
SU: sulfonilureas.

iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4.

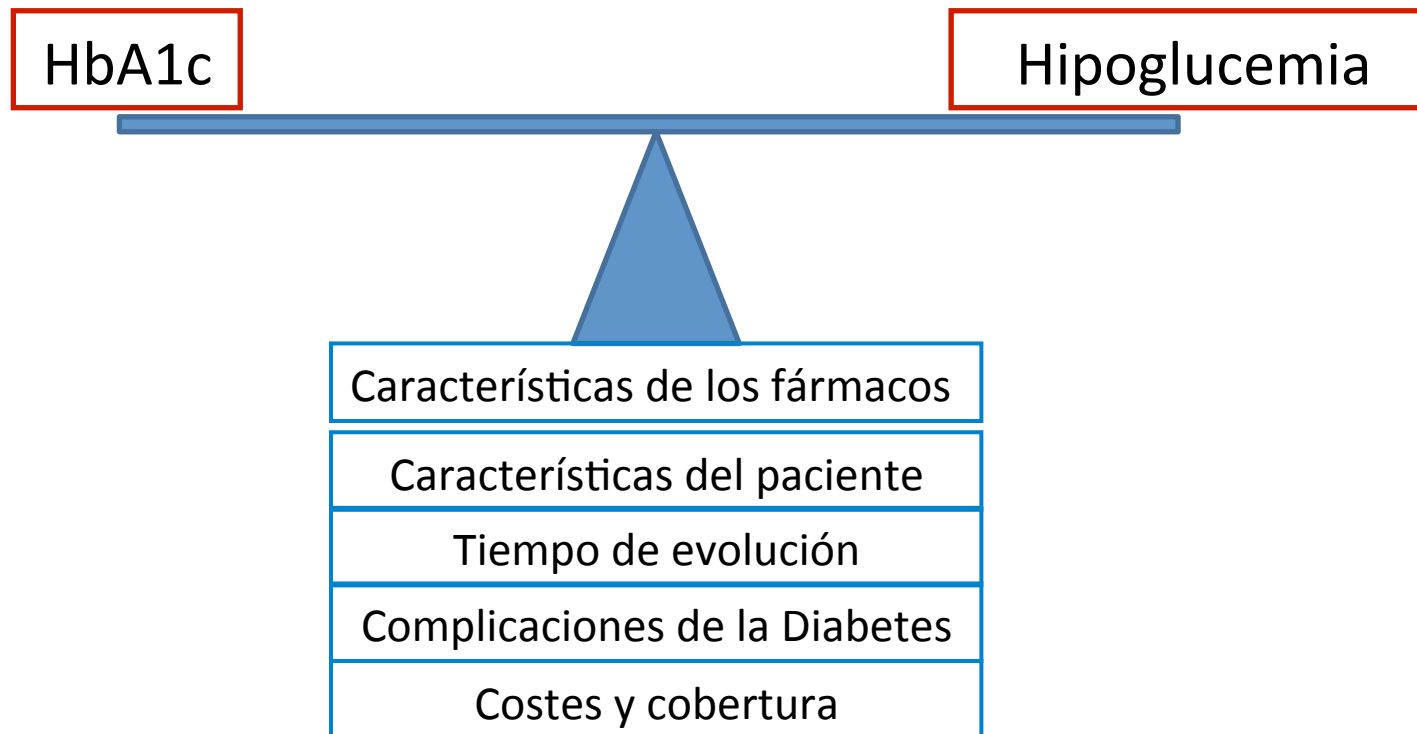
Supervivencia como una función de HbA1c in pacientes con DM2. Estudio retrospectivo



Tratamiento de la DM2. Propuesta



Planificación de los objetivos terapéuticos



Neuropatía autonómica neurovascular

Manifestaciones clínicas:

- Sequedad de piel
- Sudor gustatorio
- Intolerancia al calor
- Microcirculación alterada

Diagnóstico diferencial

- Amiloidosis
- Intoxicación por Arsénico
- Enfermedad de Chagas

Importante en la patogenia del pie diabético

Neuropatía y pie diabético

Fisiopatología del pie diabético

- Disfunción microneurovascular con pérdida de reflejo nociceptivo y respuesta inflamatoria

- Disfunción vasomotora y shunt A-V

- Engrosamiento de la membrana basal capilar con alteración de intercambio

- Glicación de la matriz protéica

- Pérdida de la función glandular de la piel



- Isquemia secundaria enfermedad oclusiva de arterias tibial / peroneal

- Dedos en martillo

- Deformidad en cavo con aumento de presión en cabezas de metatarsianos

- Disminución de sensibilidad

Areas de lesión más frecuentes en el pie diabético



Exploración del pie diabético



+

Sensibilidad vibratoria con diapasón de 128Hz
Sensibilidad dolorosa con aguja fina (base del primer dedo)
Reflejos aquileos
Instrumental si es factible (biotesiómetro, etc)

Categorías de riesgo del pie diabético (Guía de actuación en DM2. S.N. de Salud)

Tabla 10: categoría de riesgo

Categoría de riesgo	MF 5.07	Deformidad	Lesiones	Intervenciones (escalonadas)
1	Sensible	NO	NO	Objetivo: Higiene adecuada. Cese del hábito de fumar.
2	Sensible	SI	NO	Control y exploración: 1 visita/año. Educación: Higiene, calzado, cuidados generales. Si deformidad derivar a podólogo
3	Insensible	NO	NO	Objetivo: Autoinspección y autocuidado. Control y exploración: 2 visitas/año. Educación: Enseñar y revisar técnica autoinspección.
4	Insensible	SI	NO	Objetivo: Utilización de calzado adecuado. Control y exploración: 3 visitas/año. Educación Derivar podólogo y cirugía vascular (si isquemia).
5	Insensible	SI	SI	Objetivo: evitar la aparición de nuevas úlceras. Control y exploración: 4 visitas/año. Educación: Derivar podólogo / cirugía vascular (si isquemia)

Si existe arteriopatía periférica se ubicará en la categoría inmediata superior.

Clasificación según el grado de lesión (Guía de actuación en DM2. S.N. de Salud)

Tabla 11: Escala de Wagner⁸

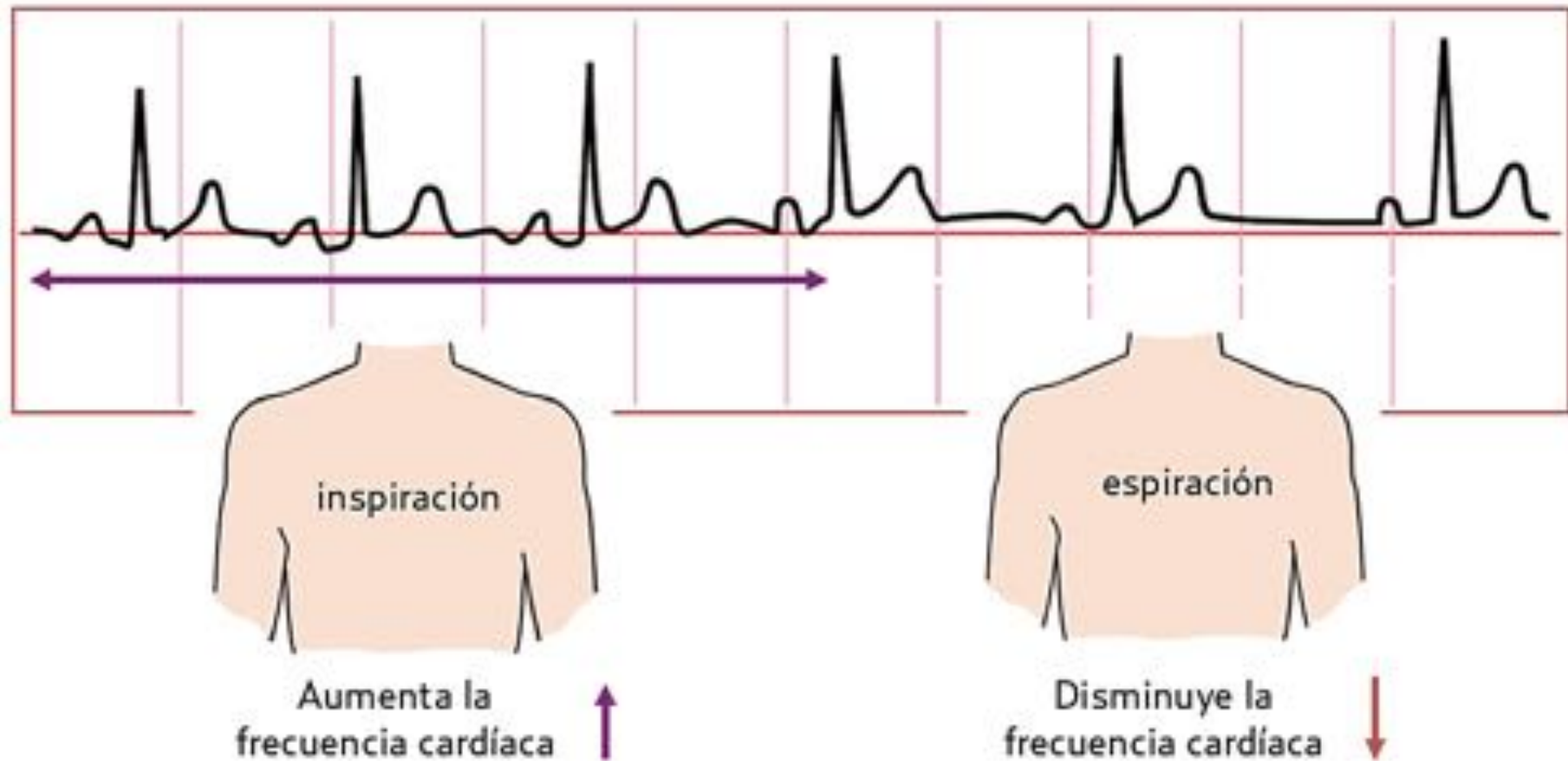
Grado	Lesión	Características	Actuación *
0	Ninguna, pie de riesgo.	Callos gruesos, cabezas de metatarsianos prominentes, dedos en garra, deformidades óseas.	Podólogo y Atención Primaria.
1	Úlceras superficiales.	Destrucción total del espesor de la piel.	
2	Úlceras profundas.	Penetra en la piel, grasa, ligamentos pero sin afectar hueso, infectada.	Urgencias Hospitalarias.
3	Úlceras profundas más absceso.	Extensa, profunda, secreción y mal olor.	
4	Gangrena limitada.	Necrosis de parte del pie.	
5	Gangrena extensa.	Todo el pie afectado, efectos sistémicos.	

* Si obstrucción y/o arteriopatía → Derivar a Cirugía Cardiovascular.

¿Este paciente puede tener una neuropatía autonómica?

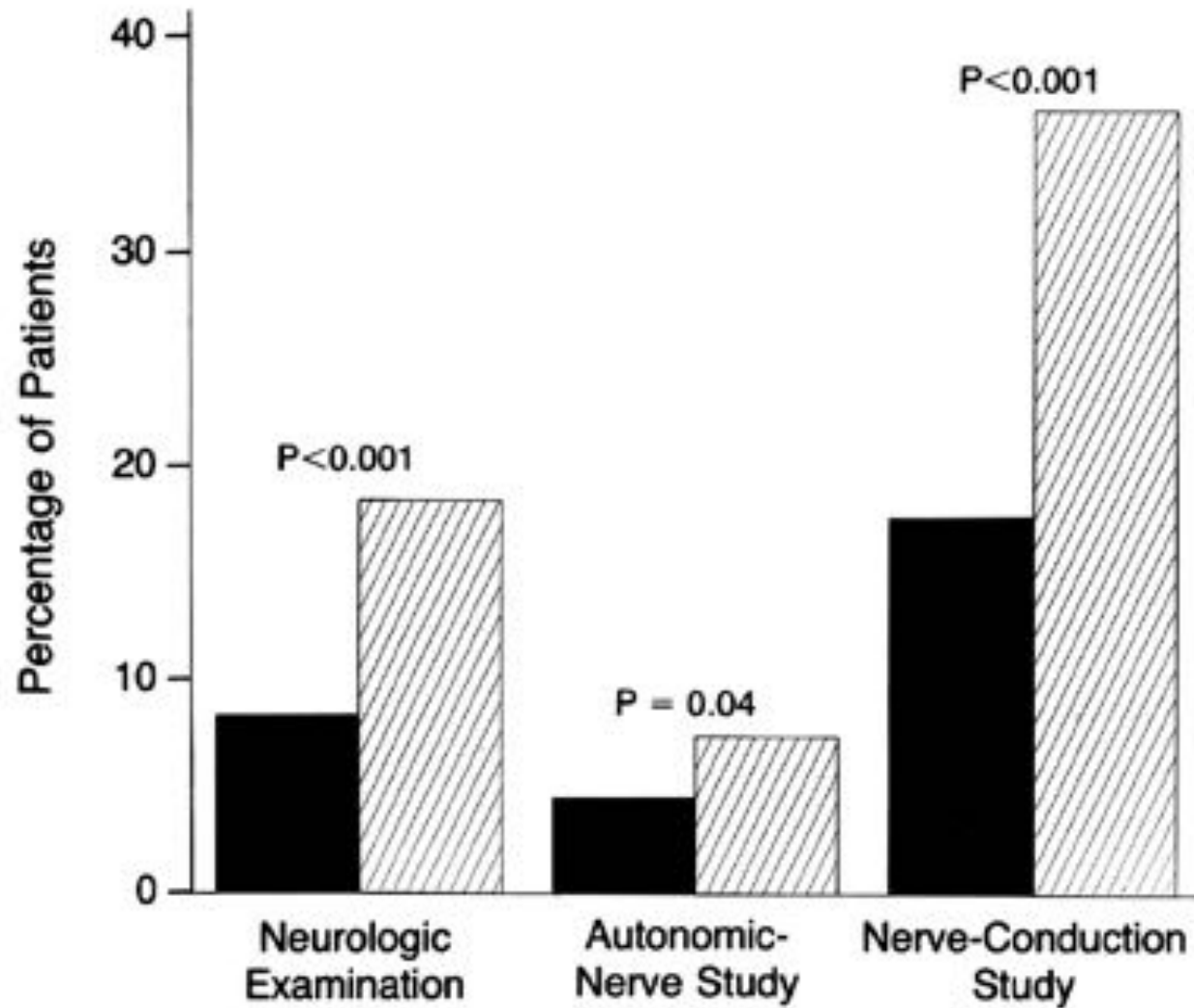
¿Cómo averiguarlo y como actuar?

Test de función autonómica



- Neuropatía autonómica cardíaca: cociente RR más largo en espiración /RR más corto en inspiración (frecuencia respiratoria 6/minuto. Normal: $> 1,21$; Anormal $\leq 1,12$).

Neuropatía en DCCT



N Engl J Med. 1993; 329 (14): 977–86.

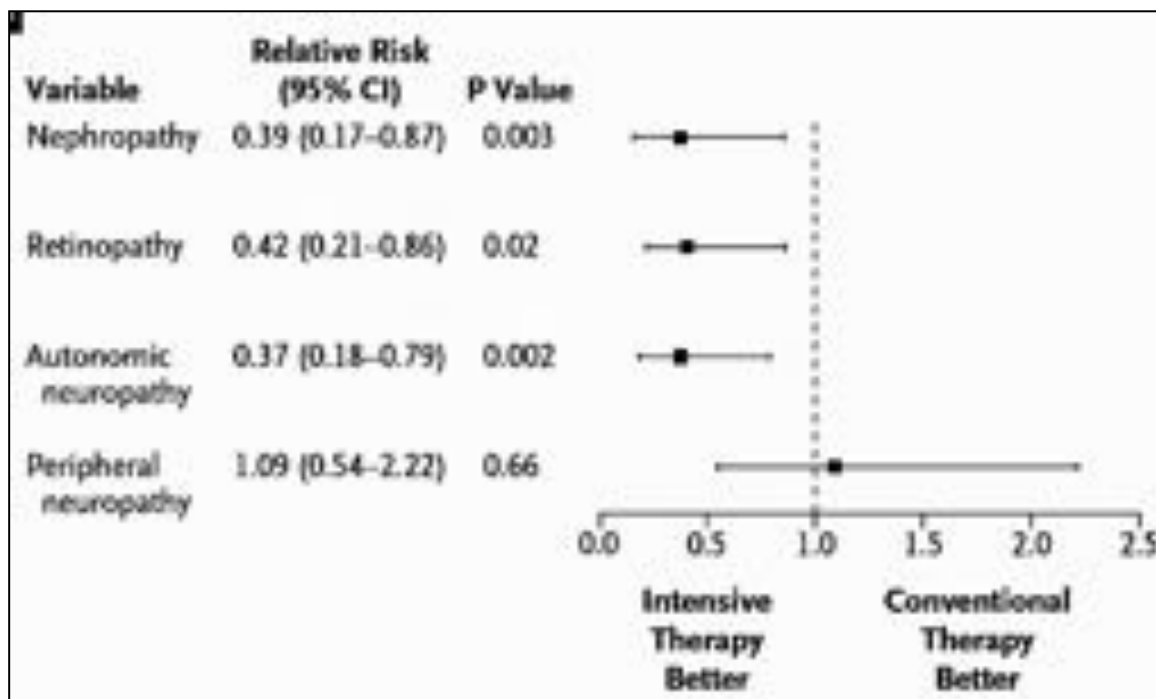
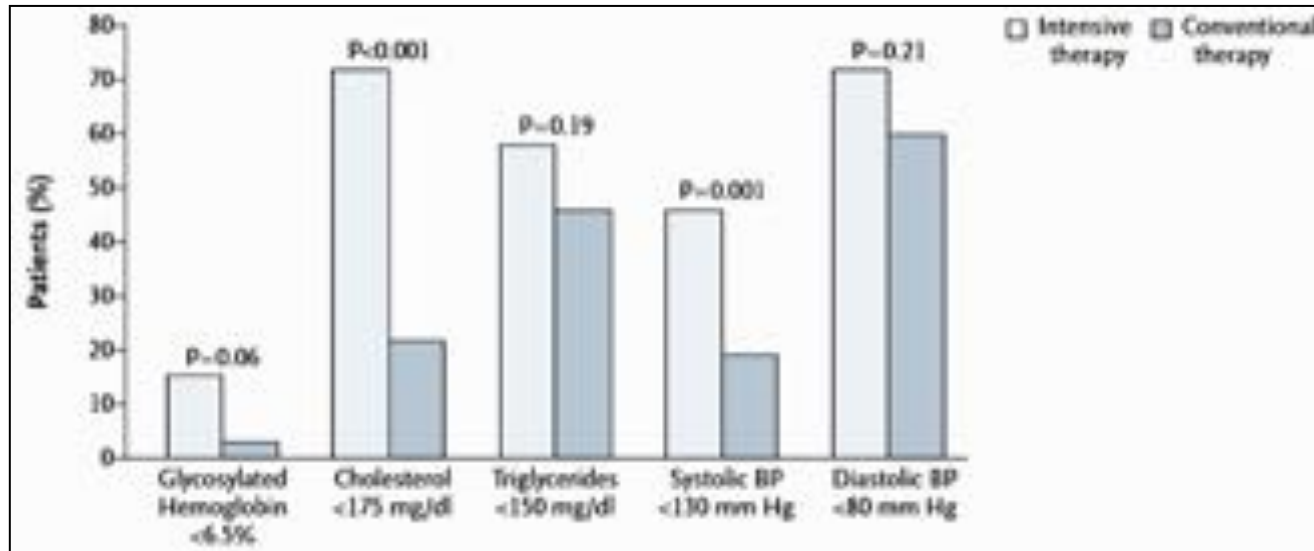
Control metabólico y evolución de la neuropatía diabética

	Trial size	Length of study (years)	Clinical outcome	Other outcomes	Enhanced glycaemic control superior?
Type 1 diabetes					
Holman et al ¹	74	2.0	No	QST	Yes
Lauritzen et al ²	30	2.0	No	QST	No
Dahl-Jorgensen et al ³	45	2.0	No	NCS	Yes
Jakobsen et al ⁴	24	2.0	No	QST	Yes
DCCT ⁵	1441	5.0	Yes	NCS	Yes
Reichard et al ⁶	102	7.5	No	NCS, QST	Yes
Linn et al ⁷	49	5.0	Yes	None	Yes
Type 2 diabetes					
Kawamori et al ¹	50	4.0	No	NCS	Yes
UKPDS ²	3867	10.0	No	QST	Yes
Towl et al ³	38	1.0	Yes	None	No
Azad et al ⁴	153	2.0	Yes	None	No
Shichiri et al ⁵	110	8.0	No	NCS, QST	Yes
Gaede et al ⁶	260	8.0	No	QST	No
Duckworth et al ⁷	1791	5.6	Yes	None	No
Ismail-Beigi et al ⁸	10251	3.7	Yes	None	No

QST=quantitative sensory testing, NCS=nerve conduction studies, DCCT=Diabetes Control and Complications Trial research group, UKPDS=UK Prospective Diabetes Study.

Table 1. Clinical trials investigating effects of enhanced glucose control on neuropathy

Estudio Steno 2: ¿Nos sigue enseñando?



Muchas gracias !!!!!

