



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI “DR.
BERNARDO SEPÚLVEDA”

TÍTULO
**ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE SEVERIDAD DE GASTROPARESIA POR
GAMMAGRAFÍA Y ANTECEDENTE DE EVENTOS MACROVASCULARES EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE:
MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLÓGÍA MOLECULAR

PRESENTA
DR. FERNANDO ERNESTO SANDOVAL GRAJALES

TUTOR PRINCIPAL:
DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ

CO-TUTORA
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE SEVERIDAD DE GASTROPARESIA POR GAMMAGRAFÍA Y ANTECEDENTE DE EVENTOS
MACROVASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS**

DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR JORGE IVAN GONZÁLEZ DIAZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD

DOCTOR JORGE IVAN GONZÁLEZ DÍAZ
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Martes, 04 de julio de 2023**

Maestro (a) JORGE IVAN GONZALEZ DIAZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE SEVERIDAD DE GASTROPARESIA POR GAMMAGRAFÍA Y ANTECEDENTE DE EVENTOS MACROVASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2023-3601-175

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo incondicional de mis seres queridos, que ante cualquier adversidad estuvieron presentes siempre.

Índice

• Resumen.....	página 6
• Antecedentes.....	página 8
• Planteamiento del problema	página 38
• Justificación	página 39
• Pregunta de investigación.....	página 39
• Hipótesis.....	página 39
• Objetivos... ..	página 39
• Pacientes y métodos.....	página 39
• Diseño del estudio.....	página 39
• Criterios de selección.....	página 39
• Tamaño de la muestra y análisis estadístico.....	página 39
• Definición de variables.....	página 41
• Aspectos éticos... ..	página 44
• Resultados	página 45
• Discusión	página 52
• Conclusión.....	página 53
• Bibliografía.....	página 55
• Anexos.....	página 57

RESUMEN

Introducción

La gastroparesia diabética es una complicación crónica de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que forma parte de un conjunto de alteraciones del tránsito gastrointestinal relacionadas al daño neuropático progresivo y la disfunción autonómica. El estándar de oro para diagnóstico es la gammagrafía de vaciamiento gástrico con sólidos, la cual otorga categorías de severidad de acuerdo al porcentaje de retención gástrica a las 4 horas. Las complicaciones macrovasculares constituyen la principal causa de morbimortalidad en pacientes diabéticos de larga evolución y suelen coexistir con otras complicaciones crónicas. Se ha estudiado la relación entre síntomas gastrointestinales y/o gastroparesia, con complicaciones crónicas por diabetes mellitus, dejando entrever posibles implicaciones pronósticas.

Objetivo

Determinar si los niveles III y IV de gastroparesia diabética por gammagrafía se asocian con una mayor frecuencia de eventos macrovasculares.

Pacientes y métodos

Estudio de tipo retrospectivo, transversal, analítico y observacional. Se seleccionó a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de gastroparesia corroborado por gammagrafía y antecedente de diabetes mellitus tipo 1 o 2 de más de 10 años de evolución para consulta de expedientes clínicos correspondientes.

Análisis estadístico: las variables continuas se describieron como media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Para variables categóricas se utilizaron proporciones. Para la asociación entre variables continuas se utilizó prueba de Student, Mann-Whitney o prueba de rangos Wilcoxon, con variables categóricas se utilizaron pruebas chi cuadrada o Fisher. Una asociación estadísticamente significativa consideró valor de $p < 0.05$.

Resultados: se seleccionaron 48 pacientes que acudieron a estudio entre enero de 2018 a abril de 2023, un 6.25% con diabetes mellitus tipo 1 y 93.75% con diabetes mellitus tipo 2. La edad media fue 53.5 ± 8.9 años. El 52.1% ($n=25$) de sexo masculino y el 47.9% ($n=23$) sexo femenino. Los factores de riesgo más frecuentes fueron insuficiencia renal crónica con 87.5% ($n=42$) y sobrepeso u obesidad con 81.3% ($n=39$). En las complicaciones macrovasculares, la enfermedad coronaria fue la más común con 41.6% ($n=20$). El grado I (leve) de gastroparesia fue el más frecuente con 64.6% ($n=31$). Los pacientes con gastroparesia grados II, III y IV por gammagrafía mostraron presencia de historia de eventos macrovasculares mayor al 50% (100%, 54.5% y 66.7%, respectivamente), mientras que en los pacientes grado I fue debajo del 50% (41.9%). La retención gástrica fue mayor en pacientes con antecedente de eventos macrovasculares (25.0 ± 20.3 vs 19.34 ± 15.5). Sin embargo, las asociaciones no fueron estadísticamente significativas, por un tamaño de muestra limitado.

Conclusiones: La presencia del antecedente de eventos macrovasculares en gastroparesia de grados II, III y IV por gammagrafía fue mayor al compararse con el grado I, la cual fue la más común para esta muestra de estudio, a la vez que la retención gástrica fue mayor en pacientes con historia previa de estos eventos.

ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE SEVERIDAD DE GASTROPARESIA POR GAMMAGRAFÍA Y ANTECEDENTE DE EVENTOS MACROVASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

Antecedentes.

Enfermedad diabética

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia e intolerancia a la glucosa. Se sabe que está asociado con deterioro en la secreción de insulina y sensibilidad periférica, así como la eventual disfunción de las células beta. La DM se clasifica en tipo 1 y tipo 2. Sin embargo, también puede ocurrir durante el embarazo. Clínicamente, la DM tipo 1 se presenta como hiperglucemia como resultado de una deficiencia aguda o crónica de insulina en plasma. En la DM tipo 2, las células beta dentro de los islotes de Langerhans del páncreas son hipersensibles a la glucosa en plasma, provocando así la secreción de niveles de insulina más altos de lo normal en la circulación. La evidencia de la hiperinsulinemia es un intento de contrarrestar la hiperglucemia, que se deteriora aún más y eventualmente perjudica la función de las células beta. La hiperglucemia crónica se acompaña de una alta mortalidad y morbilidad debido a las complicaciones microvasculares como nefropatía, neuropatía y retinopatía, así como complicaciones macrovasculares que incluyen enfermedades cardiovasculares que conducen al infarto de miocardio y al accidente cerebrovascular. Un número significativo de complicaciones acompañan a la DM. Sin embargo, los efectos más devastadores de la DM y sus complicaciones vasculares asociadas se clasifican en cuatro categorías: nefropatía, retinopatía, neuropatía y enfermedad cardiovascular. La nefropatía diabética es el principal iniciador de la etapa terminal de insuficiencia renal en las regiones occidentales del mundo. El mal control glucémico es un factor de riesgo para la aparición de nefropatía diabética. Clínicamente, la nefropatía se acompaña de una aparición de proteinuria con una reducción concomitante de la tasa de filtración glomerular, lo que lleva a una uremia fatal si no se trata. La enfermedad renal también se caracteriza por alteraciones macrovasculares, incluidas accidentes cerebrovasculares y ataques cardíacos. La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera en personas entre 20 y 74 años de edad, ya que inicia una serie de lesiones en la retina. Se caracteriza típicamente por cambios en la permeabilidad vascular, degeneración capilar, microaneurismas capilares y producción anormal de vasos sanguíneos. La deficiencia de la visión del color también es otro efecto común de la retinopatía. Según Forbes y Cooper, la hiperglucemia induce una alteración

de la barrera hematorretiniana y su permeabilidad vascular en las primeras etapas de la retinopatía (1).

La neuropatía diabética implica la destrucción de nervios y es una de las complicaciones diabéticas más prevalentes. Más de la mitad de los pacientes diabéticos sufren de neuropatía. La neuropatía diabética es el principal factor de riesgo para el deterioro de la cicatrización de heridas comúnmente encontrado en DM2. Según Obrosova et al., la neuropatía diabética avanzada, como resultado del deterioro de las fibras nerviosas, conduce a una disminución total en la percepción sensorial. Otras complicaciones asociadas con neuropatía diabética incluyen disfunción eréctil, disfunción cardiovascular, parestesias, hiperalgesia y alodinia (1).

Las complicaciones microvasculares de la diabetes causan mortalidad y morbilidad en los pacientes diabéticos. El estrés oxidativo, causado por la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), juega un papel importante en la activación de otras vías patogénicas involucradas en las complicaciones diabéticas, incluida la actividad elevada de la vía de los polioles y la glicación no enzimática que, a su vez, conducen al desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. La diabetes representa un estado de alto estrés oxidativo como resultado de la generación de ROS inducida por hiperglucemia. La etiología de la disfunción gastrointestinal no está totalmente clara, pero el estrés oxidativo parece ser un factor importante en las complicaciones gastrointestinales de la diabetes, específicamente la gastroparesia diabética (2).

Las células intersticiales de Cajal y el sistema nervioso entérico parecen ser los tipos de células más afectados en la diabetes, aunque también se han descrito bien la neuropatía autonómica y la disfunción de células musculares lisas y se ha reconocido que las células inmunitarias juegan también un papel importante. Los síntomas gastrointestinales en la diabetes suelen estar asociados con un control glucémico deficiente, aunque no necesariamente con la duración de la diabetes o el tipo de tratamiento. Además, los síntomas gastrointestinales en la diabetes mellitus pueden estar relacionados con complicaciones crónicas, particularmente la neuropatía periférica (2).

Hay una alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares entre las personas que padecen DM2. La enfermedad cardiovascular es responsable de más de la mitad de muertes registradas como resultado de las complicaciones por diabetes. El riesgo de

infarto de miocardio entre los pacientes diabéticos era equivalente a la de sujetos con una historia previa de infarto al miocardio. Los principales trastornos asociados con enfermedad cardiovascular entre diabéticos incluyen la aterosclerosis prematura, acompañada por infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y disfunción cardíaca. El mal control glucémico y la enfermedad renal puede provocar enfermedades cardiovasculares en la DM tipo 2 (1).

Las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus se clasifican en vasculares y no vasculares. Las complicaciones vasculares se clasifican en microvasculares y macrovasculares. Las complicaciones microvasculares de este trastorno metabólico son la retinopatía, neuropatía, nefropatía. Las complicaciones macrovasculares son la enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y la enfermedad cerebrovascular. Las complicaciones microvasculares ocurren por lesión de la membrana basal capilar, enfermedad de pequeños vasos, defectos de permeabilidad vascular, alta retención intracelular de agua, lesión de células angiogénicas, edema generalizado y alteración de la angiogénesis tisular. Las complicaciones macrovasculares son la enfermedad arterial coronaria y enfermedad arterial periférica; Las complicaciones se manifiestan como infarto de miocardio, apoplejía, enfermedad vascular periférica; y se producen por lesiones vasculares extensas y aterosclerosis acelerada. Ocurren por sobreproducción de ROS, vasoconstricción y deterioro del metabolismo lipídico. (3).

Aspectos epidemiológicos

La enfermedad macrovascular en la diabetes se debe a la aterosclerosis, que conduce al infarto miocárdico, apoplejía y enfermedad arterial periférica. La enfermedad macrovascular es la principal causa de muerte de adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). La diabetes es un estado proinflamatorio y trombótico que se asocia con daño endotelial. Altos niveles de glucosa también conducen a un desequilibrio de biodisponibilidad del óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno, que conduce a la disfunción endotelial. Esto es agravado aún más por la elevación de lipoproteínas de baja densidad que se acumulan en las paredes endoteliales. La enfermedad aterosclerótica es responsable del 42% de la mortalidad en diabetes. La enfermedad arterial periférica (EAP) está presente en aproximadamente el 29% de los pacientes con diabetes y puede estar infradiagnosticado debido a factores de confusión, como la falta de sensibilidad de la neuropatía para identificar el dolor. Los pacientes con EAP y diabetes son más propensos a tener síntomas de claudicación, y es más probable que se presente con úlceras, lo que aumenta el riesgo de amputación de extremidades. Así como la diabetes aumenta el riesgo de cardiopatía coronaria, el riesgo de accidente

cerebrovascular también aumenta, con un riesgo relativo de 2,0 a 5,8, siendo los riesgos mayores en las mujeres que los hombres. Además, los pacientes con DM2 tienen una mayor proporción de accidentes cerebrovasculares isquémicos versus accidente cerebrovascular hemorrágico en comparación con la población general (4).

En un estudio transversal analítico realizado entre 2014 y 2016 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), de 30 a 65 años, que fueron derivados al centro de investigación diabética de Yazd, se utilizó un cuestionario según los Criterios de Roma III para recabar información sobre manifestaciones digestivas en relación con la diabetes. La última HbA1c (desde hace 2-3 meses) estaba disponible en los expedientes clínicos. La nefropatía diabética se definió como un aumento de la tasa de excreción de albúmina en orina en el rango de más de 30 mg/g de creatinina. La retinopatía diabética fue examinada por un oftalmólogo experto (especialista en retina). Para el estudio se incluyeron 233 pacientes con una edad media de $57,43 \pm 10,49$ años, 102 (43,8 %) hombres y 131 (56,2 %) mujeres). Entre 233 pacientes, 91 casos (39,1%) tenían nefropatía y 111 (47,6%) sujetos tenían diferentes grados de retinopatía. La distensión, la saciedad temprana y los síntomas gastrointestinales superiores fueron mayores en los sujetos con retinopatía que en otros grupos. Dicho estudio proporcionó evidencia de que los síntomas gastrointestinales en sujetos diabéticos están relacionados de forma independiente con las complicaciones diabéticas, particularmente con la retinopatía (2).

Las complicaciones de la diabetes a largo plazo, definidas tradicionalmente, se consideran en gran medida como consecuencia de daño vascular, categorizado como aquel que afecta a los grandes vasos (complicaciones macrovasculares o macroangiopatía diabética) o aquel que afecta a la microvasculatura (microangiopatía diabética). Esta clasificación es conveniente a nivel clínico porque da una idea amplia de las comorbilidades asociadas con la diabetes y puede traducirse pragmáticamente en prevención, tratamiento y recomendaciones de manejo. Sin embargo, la microangiopatía no sólo está presente en la retina, los riñones y los nervios, sino en muchos otros tejidos y es la causa de una mayor gravedad de las complicaciones relacionadas con la diabetes (5).

La diabetes se considera tradicionalmente un proceso acelerado de aterosclerosis en el que la enfermedad ha adquirido un papel en la propensión a la formación, vulnerabilidad y ruptura de las placas. Esto podría explicarse por un efecto sinérgico de mecanismos que han demostrado ser diferentes en la diabetes: cubiertas fibrosas más delgadas, aumento del depósito de lípidos y calcificación en la íntima, aumento de la

neovascularización íntima de la placa e inflamación, aumento de la hipercoagulabilidad, aumento de la hemorragia intraplaca y alteración de la reparación endotelial. En la enfermedad aterosclerótica, cuando la íntima ha proliferado más allá del grosor crítico, se desarrolla la neovascularización, que surge de los microvasos de las arterias grandes (vasa vasorum; VV) como respuesta a la hipoxia y la inflamación. Estos neomicrovasos penetran desde la adventicia hasta la media y alcanzan la íntima dentro de la matriz de placas de ateroma maduras, pero como son inmaduros y débiles, son propensos a ruptura y pueden conducir a hemorragia intraplaca, que está a su vez se asocia con la progresión y ruptura de la placa, y la aparición de eventos isquémicos (5).

El grado de neovascularización íntima-media derivada de la adventicia e inflamación es mayor en las lesiones ateroscleróticas de sujetos con DM que en aquellos sin DM. Además, los neovasos en placas ateroscleróticas aórticas de sujetos con DM tienen una morfología diferente, una apariencia ramificada compleja asociada con inflamación perineovascular, que apunta a un proceso microangiopático en el contexto de la vasculopatía diabética. Además del aumento de la neovascularización íntima de la placa como respuesta compensatoria a la hipoxia, la microcirculación de la pared de los vasos grandes también podría ser un sitio objetivo independiente para la microangiopatía diabética, y las lesiones en la VV íntima se han propuesto como sustrato para el desarrollo y la progresión de los cambios macroangiopáticos y la aterosclerosis diabética. En esta línea, hubo una observación inicial de que la VV de la aorta abdominal en la diabetes tipo 1 (T1D) fue de mayor grosor que en los controles no diabéticos con o sin aterosclerosis severa de la aorta y las arterias coronarias. Un estudio también observó un mayor grosor de la VV entre pacientes con T2D con placas ateroscleróticas carotídeas mínimas en comparación con sujetos sin DM. La diabetes ha sido además reportada como un predictor independiente de aterosclerosis cerebral intracraneal entre pacientes asintomáticos. En las arterias infrapoplíteas con lesiones ateroscleróticas, el engrosamiento PAS positivo de la VV arterial poplítea y la calcificación de la capa media fueron más frecuentes entre los diabéticos que en los no diabéticos. En un estudio con inmunohistoquímica, los marcadores endoteliales de angiogénesis en la VV adventicia de las arterias femorales se incrementaron en comparación con los controles sanos con lesiones ateroscleróticas similares, mientras que hubo una disminución de la neoangiogénesis en la media; lo cual podría estar contribuyendo a la reducción de la perfusión de la pared arterial y al empeoramiento de la aterosclerosis. En general, estos resultados muestran que la angiogénesis de la VV adventicia, como una forma de microangiopatía, está involucrada en el desarrollo de la enfermedad macroangiopática

diabética, y plantea la cuestión de si la proliferación de VV es, de hecho, una manifestación de la microangiopatía diabética generalizada (5).

Rutas metabólicas (fisiopatología)

La familia PKC (Proteína Cinasa C) está compuesta por más de once isoformas de cinasas serina-treonina quinasas que juegan un papel importante en la modulación de la permeabilidad de las células endoteliales, activación de la proliferación celular y crecimiento vascular. PKC beta es el objetivo principal en la escalada de los trastornos diabéticos. La activación de PKC beta en animales diabéticos y células vasculares se inicia por hiperglucemia. Un aumento de la glucosa en sangre se acompaña de la activación de PKC en varios tejidos, incluidos el corazón, la retina y los glomérulos renales, que eventualmente exacerba las complicaciones diabéticas tanto en humanos como en modelos animales. Los niveles altos de glucosa en sangre activan directamente la vía del poliol mientras que la PKC asociada con esta vía induce complicaciones diabéticas. En consecuencia, la ruta de los polioles está relacionada con la generación de estrés oxidativo, lo que conduce a la aparición de complicaciones diabéticas observadas clínicamente. Además, la activación continua de PKC estimula diferentes factores de crecimiento, incluyendo factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento endotelial vascular. El flujo de la ruta de los polioles consta de dos enzimas clave: aldosa reductasa (AR) y sorbitol deshidrogenasa. En la vía de los polioles, la glucosa se reduce a sorbitol (alcohol) por la AR, seguido de la oxidación de sorbitol a fructosa por SD. Tanto los pasos catalizados por SD como AR implican el uso de adenina de ácido nicotínico fosfato de dinucleótido (NADPH). La velocidad de la vía de los polioles depende de la AR; AR posee baja afinidad por la glucosa en individuos no diabéticos con niveles de glucosa normales. De hecho, el metabolismo de la glucosa a través de la vía poliol implica la utilización de una muy pequeña cantidad de glucosa. En condiciones de hiperglucemia, AR se activa por aumento de los niveles de glucosa intracelular. La reacción AR eventualmente conduce a la generación de sorbitol polar elástico, que atraviesa las membranas celulares, dando como resultado distorsiones de la estructura y actividad celular, edema celular osmótico y reducción de la función ATPasa. La oxidación del sorbitol activa la PKC a fructosa, un proceso catalizado por la SD, a través de un aumento en la relación NADH/NAD. Se genera estrés oxidativo en la vía de los polioles a través del desequilibrio redox. De este modo, la ruta de los polioles está asociada con una amplia gama de complicaciones diabéticas (1).

Vía hexosamina

Se ha documentado la contribución de la hexosamina biosintética en la aparición de la resistencia a la insulina, así como complicaciones vasculares diabéticas. Esta vía implica la conversión de fructosa-6-fosfato (fruct-6-P) a glucosamina-6-fosfato (glucN-6-P) utilizando glutamina como donante de amino. La conversión de fruct-6-P a glucN-6-P es catalizada por glutamina: fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), que es la enzima limitante de la velocidad de la ruta biosintética de hexosamina. GlucN-6-P se canaliza instantáneamente hacia la síntesis de uridina-5-difosfato-Nacetilglucosamina (UDP-N-acetilglucosamina). La UDP-N-acetilglucosamina es el precursor de la biosíntesis de los aminoazúcares necesarios requeridos para la generación de glicoproteínas, proteoglicanos, glucosaminoglucanos y glicolípidos. Los niveles extremadamente altos de azúcar en la sangre inducen el desarrollo de complicaciones diabéticas a través de la elevación de la concentración de fruct-6-P, que fluye hacia la vía biosintética de hexosamina. Sin embargo, el aumento de la concentración sanguínea de glucosa induce vías metabólicas que eventualmente promueven la liberación de citoquinas tales como TGF- β , ICAM-1, VCAM-1, TNF- α , CTGF y PAI-1, implicadas en diversas complicaciones diabéticas. Por ejemplo, el TGF- β 1 juega un papel importante en la nefropatía diabética. Tras la captación de glucosa celular, se catabolizan relativamente mayores concentraciones de glucosa y se canalizan hacia la glucogénesis, glucólisis y metabolismo de las pentosas fosfato. Además, alrededor de 2-3% de las moléculas de glucosa se canalizan hacia la vía biosintética de hexosamina. Sin embargo, la inhibición de la enzima limitante de velocidad, GFAT, en la vía biosintética de las hexosaminas, bloquea la transcripción inducida por hiperglucemia de las citocinas, previniendo así las diversas complicaciones diabéticas que posiblemente puedan surgir (1).

Productos avanzados de glicación

Los productos avanzados de glicación (AGE) son sustancias fluorescentes de color marrón amarillento. Se generan a través de la reacción de Maillard. Específicamente, se producen a través de la reacción no enzimática entre azúcares reductores (por ejemplo, glucosa) y el grupo amino de las proteínas, lo que conduce a la síntesis de una base de Schiff. Los aductos resultantes son transitoriamente convertidos a compuestos de Amadori. Los aductos de Amadori sufren deshidratación y reacciones de condensación irreversibles para producir AGE. Los AGE también se sintetizan a partir de compuestos de dicarbonilo tales como metilglioxal, 3-desoxiglucosona y glioxal, que son resultados de la autooxidación y degradación de la glucosa. De hecho, los α -hidroxialdehídos (incluyendo glicolaldehído y gliceraldehído) también son precursores para la síntesis de AGE. Ha sido mostrado que hay una mayor síntesis y acumulación de AGE bajo

condiciones hiperglucémicas crónicas, lo que lleva a las complicaciones vasculares diabéticas.

La presencia de AGE induce la expresión de sus receptores. La interacción entre los AGE y sus receptores eleva la generación celular de estrés oxidativo, mejora la liberación de citocinas y factores de crecimiento a través de la activación del factor nuclear kB, y estimula factores de adhesión, todos los cuales eventualmente conducen a una respuesta inflamatoria. Esta interacción entre los AGE y sus receptores también pueden aumentar la progresión de la arteriosclerosis. El agravamiento de la angiogénesis patológica, reducción de la actividad fibrinolítica, angina inestable y/o infarto agudo de miocardio son otras complicaciones asociadas con aumento de los niveles de AGE (1).

Auto-oxidación de glucosa

La hiperglucemia exacerba la autooxidación de la glucosa, que conduce a la producción de especies reactivas y compuestos de cetoaldehído. Específicamente, se generan peróxido (H_2O_2) y malondialdehído a través de este mecanismo. La hiperglucemia aumenta los niveles de especies de carbonilo reactivo, tales como metilglioal y glioal, como resultado de la autooxidación de la glucosa. Estas especies reactivas de carbonilo pueden sufrir preferentemente reactividad con arginina y lisina a niveles relativamente altos, provocando así la patogenia de la DM. La mayoría de los sitios de unión a proteínas consisten en un gran número de residuos de arginina. Además, este proceso metabólico también está relacionado con la liberación de AGE. En general, el grupo aldehído de la glucosa sufre reactividad con los grupos ϵ -amino de residuos de lisina y los grupos α -amino N-terminales de proteínas para producir una base de Schiff. Posteriormente, se somete a reordenamiento para producir un intermediario de Amadori. El intermediario de Amadori se reorganiza aún más para la síntesis de AGE heterogéneos. Los residuos arginina de proteínas son estructuralmente alterados por especies reactivas de carbonilo (1).

Ciclo-oxigenasas

A lo largo de los años, se sabe que la COX existe en células de mamíferos en solo dos isoformas, COX-1 y 2. Sin embargo, una tercera isoforma conocida como COX-3 se estableció recientemente, aunque su importancia clínica no ha sido totalmente confirmada. COX-1 es la isoforma más abundante y se encuentra en casi todos los tejidos. COX-2 se libera en pequeñas cantidades y se induce por factores de crecimiento, activación de PKC, citocinas inflamatorias, estrés oxidativo y promotores de tumores. Un aumento en los niveles de COX-1 se ha relacionado con el inicio de la

DM, lo que resulta en trastornos relacionados con el corazón y altas tasas de mortalidad. Además, el aumento de la expresión y la activación de la COX-2 se han relacionado con la hiperglucemia a través de la autooxidación de la glucosa y la vía de activación de AR. Esta vía va acompañada de reducción secundaria de NADPH y NAD⁺, activación de PKC, estimulación de productos finales glicosilados avanzados (RAGE), así como la elevación en la generación de especies de oxígeno reactivo (ROS). Una elevación en la abundancia de COX-2 en las arteriolas coronarias también se observó y confirmó en pacientes diabéticos. Un alto nivel de COX-2 en los podocitos fue también observado en pacientes con daño glomerular por diabetes a través de un mecanismo asociado a (pro) renina (1).

Lipooxigenasas

Las lipooxigenasas (LOX) son una familia de enzimas que típicamente se caracterizan por contener estructuras con hierro no hemo y están involucradas en la catálisis de la desoxigenación del ácido graso poliinsaturado ácido araquidónico para generar derivados de hidroxiperoxi, tales como los ácidos hidroxiperoxi-eicosatetraenoicos (HPETE). La 12-LOX (una isoforma de la lipoxigenasa) se activa por hiperglucemia y ácidos grasos libres o citocinas proinflamatorias. Además, la estimulación con 12-LOX promueve la liberación de intermediarios lipídicos proinflamatorios, 12 (S)- ácido hidroxiperoxi-eicosatetraenoico {12(S)-HPETE} y 12 (S)-ácido hidroxieicosatetraenoico {12(S)-HETE}. Estos intermediarios lipídicos proinflamatorios en conjunto con NADPH oxidasa (NOX), proteínas quinasas activadas por mitógeno (p38-MAPK) y c-Jun N-terminal quinasa (JNK)- pueden iniciar la activación de vías inflamatorias. Eventualmente, estas vías de señalización provocan una elevación de ROS, estrés oxidativo y estrés del retículo endoplásmico (RE), que finalmente puede conducir a la discapacidad y la muerte de células beta (1).

Hexoquinasa-2

La hexoquinasa-2 es la enzima limitante de velocidad que cataliza el primer paso de la glucólisis, que implica la fosforilación de glucosa a glucosa-6-fosfato (G6P). En condiciones de hiperglucemia, la hexoquinasa-2 inicia un aumento anormal del flujo metabólico glucolítico sin regulación funcional. El flujo metabólico conduce a un aumento inusual en el nivel de intermediarios glucolíticos. Este proceso se conoce como sobrecarga glucolítica y se acompaña de varias complicaciones diabéticas.

Los mecanismos patogénicos de la diabetes asociados con esta sobrecarga glicólica son los siguientes: G-6-P induce disfunción mitocondrial, fruct-6-P es canalizada a la vía de hexosamina, y la dihidroxiacetona fosfato (DHAP) activa PKC. Al mismo tiempo, los

AGE se forman a partir del metilglioxal (MG) a través de gliceraldehído-3-fosfato e intermediarios de DHAP (1).

Vías en común (Daño microvascular y macrovascular)

Los AGE modifican las partículas de LDL y, junto con el daño vascular acelera la aterosclerosis. Kalousová et al. encontró una elevación significativa de la edad en pacientes con DM2 en comparación con pacientes sanos ($5,11 \pm 1,15 \times 10^3$ AU/g vs $4,08 \pm 0,71 \times 10^3$ AU/g, $P < 0,001$) y pacientes con DM1 ($4,14 \pm 0,86 \times 10^3$ AU/g, $P < 0,005$). Kilhovd et al. demostraron un aumento significativo en los niveles de AGE en pacientes con DM2 en comparación con sujetos no diabéticos ($7,4 [4,4-10,9]$ frente a $4,2 [1,6-6,4]$ U/ml, $P < 0,0001$). Además, también encontraron niveles elevados de AGE en pacientes con cardiopatía coronaria (CHD) en comparación con pacientes sin dicho antecedente ($8,1 [6,4-10,9]$ frente a $7,1 [3,5-9,8]$ U/ml, $P = 0,03$) en pacientes con DM2. El estrés oxidativo por sobreproducción de ROS juega un papel importante en la activación de otras vías involucradas en las complicaciones diabéticas, incluyendo actividad elevada de la ruta de los polioles, glicación no enzimática, y niveles de PKC que a su vez conducen al desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. También inactiva dos enzimas antiateroscleróticas críticas, la sintasa de óxido nítrico endotelial y prostaciclina sintasa. La hiperglucemia promueve la formación de ROS, que interactúan con tanto el ácido desoxirribonucleico (ADN) como las proteínas, causando daño celular, especialmente dirigido al ADN mitocondrial (6).

La resistencia a la insulina (RI) induce la producción de ROS mitocondrial a partir de ácidos grasos libres e inhibe la actividad antiaterosclerótica enzimática causando aterosclerosis y cardiomiopatía en pacientes con DM2. En sujetos sin diabetes o con deterioro en la tolerancia a la glucosa, aquellos en el quintil más alto de IR tenían un aumento de 2,0 veces en el riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación con los del quintil más bajo después de ajustar varios factores de riesgo cardiovascular conocidos, incluyendo LDL, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad, presión arterial sistólica y tabaquismo (6).

Otras vías implicadas en las complicaciones diabéticas tales como formación de AGE, activación de PKC, aumento de poliols, el flujo y la formación de hexosamina también están relacionadas con el estrés oxidativo en la promoción de complicaciones macrovasculares a través de múltiples mecanismos. El aumento de las concentraciones de glucosa puede activar el factor nuclear- κ B, un mediador clave que regula múltiples genes proinflamatorios y proateroscleróticos en células musculares lisas vasculares

(VSMC), células endoteliales y macrófagos. La hiperglucemia estimula el estrés oxidativo, que actúa como una fuerza impulsora de aterosclerosis. La inflamación ha sido reconocida como uno de los potentes factores de riesgo tanto en la aterosclerosis como en la DM2. Las células vasculares encuentran muchos cambios patológicos tempranos en respuesta a la hiperglucemia, provocando una pérdida de la propiedad no adhesiva y adhesión de monocitos a células endoteliales, que es un paso temprano en la aterogénesis. La hiperglucemia provoca adhesión de monocitos a células endoteliales arteriales. La proliferación de la vasa vasorum (VV) está asociada con un aumento en la carga de placas (ateroma), que posteriormente promueve el desarrollo de aterosclerosis. Muchos procesos celulares como la inflamación, perfusión de las placas y la hemorragia intraplaca concomitante son críticas durante el desarrollo de placas ateroscleróticas y están vinculados con la proliferación de la vasa vasorum. La neovascularización se desarrolla por el crecimiento de la capa adventicia (hacia afuera) y la luz arterial (hacia adentro) hacia la íntima. En DM2, la ruptura de la placa se asocia con un aumento de la angiogénesis, y la aterosclerosis diabética se acelera aún más por microangiopatía de la neovasculatura. La respuesta angiogénica inicial en la vasa vasorum de la adventicia, un importante componente de estos mecanismos homeostáticos, parece estimularse por hipoxia a través de la identificación de un aumento de los factores inducible por hipoxia y de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (6).

Aspectos genéticos

Los genes de la insulina se asientan en el brazo corto del cromosoma 11. Especialmente la diabetes mellitus tipo 2 tiene componente genético importante, pero esta genética generalmente no se corresponde con el patrón mendeliano; además, esta enfermedad se ajusta al patrón heterogéneo. La Diabetes Mellitus puede ser monogénica o poligénica. Por ejemplo, TCF7L2, un factor de transcripción en la señalización de Wnt y variantes del gen que codifica TCF7L2, se relacionan con un mayor riesgo de diabetes mellitus. Algunos defectos genéticos autosómicos dominantes de las células β pancreáticas están relacionadas con defectos o diversas mutaciones de estos genes; HNF4A, GCK, HNF1A, PDX1, HNF1B, NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, BLK, APPL1, GATA4, GATA6, INS, KCNJ11, ABCC8. Algunos defectos genéticos autosómicos recesivos de las células β pancreáticas están relacionadas con defectos o diversas mutaciones de estos genes; GCK, PDX1, PTF1A, NEUROG3, RFX6, GLIS3, NKX2-2, MNX1, EIF2AK3, IER3IP1, WFS1, SLC19A2. Además de estos factores genéticos, las anomalías del micro ARN pueden ser responsables del proceso de diabetes mellitus, son moléculas que afectan a sus genes diana en etapa postranscripcional. Conducen a

disfunción endotelial, alteración del metabolismo de los lípidos y procesos inflamatorios (3).

Gastroparesia diabética

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades no transmisibles más comunes, con una incidencia y prevalencia crecientes. Se sabe que surgen varias complicaciones sistémicas en la diabetes de larga data, la gastroparesia es una de ellas y se suma a la morbilidad de estos pacientes. El diagnóstico temprano de la gastroparesia puede ser valioso en el tratamiento inmediato. Se han ideado varios métodos para el diagnóstico de la gastroparesia, pero la gammagrafía de vaciamiento gástrico (GES) destaca como la prueba de elección, ya que es un estudio fisiológico que cuantifica la retención gástrica y también puede utilizarse para el seguimiento de estos pacientes después de iniciar el tratamiento. La consideración cuidadosa de la comida utilizada y la adherencia al procedimiento estandarizado minimiza los errores en los resultados y aumenta la validez del estudio. Los diabéticos de larga data son propensos a desarrollar diversas complicaciones que incluyen, entre otras, neuropatía autonómica., que puede involucrar múltiples sistemas, incluidos los sistemas gastrointestinal, cardiovascular y genitourinario. Aunque existen numerosas causas de gastroparesia, la diabetes mellitus sigue siendo la causa identificable más común, siendo la causa más común en general la idiopática. El término gastroparesia diabetorum tal como lo da Kassander se traduce como "parálisis estomacal después del descubrimiento incidental de retención gástrica asintomática en pacientes con diabetes moderada a grave". El retraso en el vaciado gástrico (GE) en la diabetes puede surgir debido a hipomotilidad antral y/o piloroespasmo que se atribuye a neuropatía vagal o disfunción neuromuscular entérica. La gastroparesia da como resultado un deterioro de la calidad de vida (QoL), como lo indican los componentes mentales y físicos más bajos de la puntuación SF-36 y la mayor gravedad de los síntomas está inversamente relacionada con la QoL. La salud mental y física en pacientes con DG es más pobre en comparación con los de gastroparesia idiopática. La gastroparesia también da como resultado una mayor mortalidad con una supervivencia a 5 años más baja que la población general, entre la cual la supervivencia es menor en pacientes con gastroparesia diabética. Se cree que varias características afectan el vaciamiento gástrico en los diabéticos, como el sexo, el control glucémico, la duración de la diabetes, el tipo de diabetes, el IMC, etc., pero diferentes estudios realizados en diferentes centros de todo el mundo han revelado resultados contrastantes sobre el efecto de estas características. En los estudios de base poblacional realizados entre diabéticos para evaluar la gastroparesia mediante gammagrafía, las mujeres tienen una mayor incidencia de gastroparesia que los hombres, del 30-40%. En un

estudio hospitalario, investigadores encontraron vaciamiento retrasado en el 29 % y vaciamiento rápido en el 2 % de 140 pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La HbA1c y el IMC fueron predictores independientes de retardo en el vaciamiento. Además, el vaciado tardío también se ha asociado con complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes y así como mayor riesgo de episodios de hipoglucemia. Se estudiaron 34 pacientes de Diabetes para conocer la relación entre el vaciamiento gástrico y otras características y complicaciones de la Diabetes. Su estudio no reveló diferencias significativas entre el vaciado gástrico y los síntomas gastrointestinales (7). Sin embargo, se encontró que la prevalencia de neuropatía autonómica era mayor en el grupo con T1/2 retardada del vaciado total del estómago. Los resultados de múltiples estudios muestran que la obtención de imágenes hasta 4 horas después de la administración de la comida y la cuantificación de la retención gástrica son más apropiadas. Se ha observado que la hiperglucemia aguda puede alterar el vaciado gástrico, por lo que es conveniente controlar la glucemia en ayunas y asegurar valores <275 mg/dl antes de iniciar. Ciertos fármacos pueden actuar como factores de confusión ya que pueden alterar la motilidad gástrica. Estos pueden ser análogos de GLP-1 (p. ej., exenatida), inhibidores de DPP-4 (p. ej., sitagliptina), fármacos procinéticos (como cisaprida), otros fármacos como eritromicina, opiáceos, antidepresivos tricíclicos, bloqueadores de los canales de calcio, etc. Aunque tiene numerosas ventajas, la falta de estandarización de las comidas utilizadas, el posicionamiento del paciente, la frecuencia y la duración de las imágenes pueden limitar la utilidad de esta prueba, lo que hace que los resultados sean menos comparables y dificultan la interpretación entre instituciones. Sin embargo, estas limitaciones pueden superarse realizando el estudio siguiendo las recomendaciones de consenso publicadas por una agencia o sociedad establecida. La dosis de radiación administrada al paciente en 1 gammagrafía de vaciado gástrico utilizando 500 microCi de ^{99m}Tc coloide de azufre es de 0,51 mSv y 0,62 mSv para hombres y mujeres, respectivamente. La dosis de radiación efectiva aproximada en una radiografía de tórax es de 0,1 mSv. La GES es además una herramienta útil para evaluar la respuesta al tratamiento en la gastroparesia. Los pacientes de gastroparesia diabética (DG) pueden permanecer asintomáticos en presencia de vaciado retardado. La medición objetiva del vaciado gástrico es esencial para planificar el manejo y obtener mejores resultados para los pacientes. Es necesario conocer todos los factores que pueden afectar los resultados del estudio, como medicamentos que alteren la motilidad gástrica, tabaquismo, antecedentes de cirugía gastrointestinal, etc., lo que obliga a eliminar los factores de confusión evitables para obtener resultados precisos. Del mismo modo, la comida utilizada en el estudio ha sido un área de debate durante mucho tiempo y se debe tener en cuenta el uso de una

comida validada y estandarizada para evitar errores en la estimación del vaciamiento gástrico. La comida a base de clara de huevo, como se menciona en las recomendaciones de consenso, puede no ser útil en todos los entornos debido a la falta de disponibilidad de productos comercializados listos como "batidoras de huevos", y se vuelve necesario usar comidas que sean aceptables para los participantes que pertenecen a una región en particular. Para obtener los mejores resultados, es prudente seguir las recomendaciones de consenso al realizar el estudio. Esto asegura la repetibilidad y validez (7).

Epidemiología

La gastroparesia es una complicación relativamente común de la diabetes, pero frecuentemente no es reconocida. Alrededor de un tercio de los pacientes con gastroparesia tiene diabetes. En Estados Unidos un estimado de cinco millones de pacientes sufren alguna forma de gastroparesia y la relación mujeres: hombres es de 4:1. Mientras la gastroparesia tiene múltiples etiologías, en un estudio de 146 pacientes con gastroparesia, se encontró que 29% de ellos tuvieron diabetes, 13% de ellos desarrolló síntomas después de la cirugía gástrica y 36% fueron idiopáticos. Aun así, poco se sabe sobre la epidemiología de la gastroparesia diabética, en parte por la asociación débil entre los síntomas y los estudios de vaciamiento gástrico que confunden el diagnóstico. Aproximadamente 75 por ciento de los pacientes con diabetes tienen alguna forma de sintomatología gastrointestinal, y alrededor del 18% experimentan síntomas del tracto gastrointestinal superior. En un estudio epidemiológico australiano la diabetes mellitus fue asociada con una prevalencia incrementada de síntomas gastrointestinales superiores e inferiores, los cuales fueron relacionados a un pobre control glicémico, pero no a la duración de la diabetes o el tipo de tratamiento. La gastroparesia diabética afecta al 20-50% de la población diabética, especialmente aquellos con diabetes tipo 1 o aquellos con diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución (10 años en adelante). Esta última usualmente asociada con retinopatía, neuropatía, nefropatía, así como un pobre control glicémico temprano, como se encontró en el estudio DCCT-EDIC. El vaciamiento gástrico retardado se encuentra en un 27-65% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y en alrededor de 30% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El incremento en la prevalencia de diabetes tipo 2 ha resultado en un mayor número de pacientes con gastroparesia diabética. En una serie de casos de 146 pacientes con diabetes tipo 2 de la India, la prevalencia de vaciamiento gástrico retardado fue de 29% y una mayor hemoglobina glucosilada y el índice de masa corporal fueron predictores independientes de retardo en el vaciamiento gástrico. Mientras que la gastroparesia diabética se puede presentar como una complicación de la neuropatía

autonómica en ambos tipos de diabetes, algunas diferencias clínicas sobresalen entre estos dos grupos. En un estudio observacional de 48 semanas, el control glicémico (HbA1c), el vaciamiento gástrico retardado, y las tasas de hospitalización fueron mayores en pacientes con diabetes tipo 1 y gastroparesia diabética que en pacientes con diabetes tipo 2 y gastroparesia. Se encontró también que en pacientes con diabetes tipo 1 y gastroparesia fue reportado neuropatía, mayor ansiedad y menor reducción en los síntomas pese a intervención, que en aquellos con diabetes tipo 2 y gastroparesia diabética (8).

La mayoría de estudios han demostrado una mayor prevalencia de gastroparesia en mujeres que en hombres, pero otros no han encontrado diferencias por género. Incluso en diabéticos sin gastroparesia clínica, el vaciamiento gástrico es más lento en mujeres que en hombres. Se han propuesto las diferencias en la dimerización de la sintasa de óxido nítrico neuronal entre hombres y mujeres como una razón para la preponderancia femenina. Otro factor puede ser un efecto de la progesterona en el vaciamiento gástrico de forma similar a su efecto en la contractilidad uterina. En efecto, las mujeres en edad reproductiva pueden experimentar empeoramiento de sus síntomas durante la fase lútea del ciclo menstrual, posiblemente debido a mayores niveles de progesterona. Mientras algunos estudios muestran una fuerte asociación entre varios atributos de la neuropatía autonómica diabética y la gastroparesia diabética, otros no lo hacen. En el estudio de seguimiento DCCT-EDIC, el vaciamiento gástrico retardado estuvo asociado con otras complicaciones por diabetes, particularmente retinopatía severa. La gastroparesia diabética es menos común en niños, dado que una mayor duración de la diabetes, hiperglicemia y neuropatía autonómica diabética predicen gastroparesia diabética. La gastroparesia diabética está asociada con mayor morbilidad, incluyendo incremento de las hospitalizaciones y visitas a las áreas de hospital y urgencias. Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 y síntomas clásicos de gastroparesia como saciedad temprana, plenitud posprandial, distensión abdominal, náusea, vómito y retardo del vaciamiento gástrico documentado, son más propensos a presentar enfermedad cardiovascular, hipertensión y retinopatía. De ese modo la gastroparesia puede ser un marcador de morbilidad incrementada (8).

Fisiopatología

La motilidad del tubo digestivo está regulada por los sistemas nervioso y endocrino y permite el correcto paso de los alimentos hasta su extracción. Observando la estructura microscópica de la pared intestinal distinguimos los plexos nerviosos submucosos (respectivamente, el interno de Meissner y el externo de Schabadasch) y el plexo muscular de Auerbach. Los plexos submucosos son responsables de la regulación de

la secreción glandular y de la contractilidad de la lámina muscular de la mucosa. Sin embargo, el plexo de Auerbach, situado entre las capas de los músculos periféricos y longitudinales, controla los movimientos peristálticos. Las fibras nerviosas mencionadas están conectadas con el sistema nervioso central por las fibras sensoriales (aférentes) y eferentes del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático. El sistema nervioso central (SNC) gestiona las funciones intestinales y las células intersticiales de Cajal (CCI) que se encuentran a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, generan espontáneamente estímulos a nivel sistémico. Su función puede compararse con las células marcapasos del nodo sinoauricular del corazón. Parece que la cantidad de información enviada al SNC es mucho mayor que la recibida; por ejemplo, en los nervios parasimpáticos, cerca del 80% de las fibras nerviosas son aférentes. En el curso de una diabetes metabólicamente desequilibrada hay muchas vías patogénicas para la disfunción intestinal. La excesiva concentración de glucosa en la sangre provoca su excesiva absorción por los transportadores de glucosa (principalmente GLUT-3) a las células. En el interior de las células una molécula de glucosa correctamente metabolizada se descompone en seis moléculas de agua y dióxido de carbono. Esto tiene lugar inicialmente mediante la glucólisis en el citoplasma y ciclo del ácido cítrico y la cadena respiratoria en la mitocondria. Con un exceso de glucosa algunas de las moléculas se metabolizan por vías alternativas (por ejemplo, polioliol, hexosamina, metilglicina, resíntesis de diacilglicerol). Al unirse a proteínas o grasas, las moléculas resultantes provocan la formación de los llamados productos finales de glicación avanzada. Estos productos dañan la estructura de las células nerviosas e interfieren en su funcionamiento. Esto provoca una reducción del número de neuronas del SNC y de las células CCI, así como daños en las células del músculo liso que provocan disminución de la contractilidad. La neuropatía también se ve favorecida por otros mecanismos patogénicos, como el daño a los pequeños vasos que irrigan los nervios (es decir, la vasa nervorum), el estrés osmótico y los procesos inflamatorios. Los síntomas graves de la neuropatía aparecen con mayor frecuencia en pacientes con una falta de control metabólico a largo plazo. El daño avanzado de las fibras nerviosas autónomas es infrecuente en una persona con diabetes recién diagnosticada. Así mismo, el aumento de la destrucción de las fibras nerviosas autónomas suele ir acompañada de otras complicaciones, especialmente de tipo microangiopatía (es decir, retinopatía, nefropatía). Debido al hecho de que una parte de las fibras nerviosas autónomas es compartida con las que controlan el sistema cardiovascular, un porcentaje significativo de pacientes muestran signos de neuropatía de este sistema como taquicardia, hipotensión ortostática, intolerancia a la actividad física y síndromes coronarios agudos asintomáticos (10).

Además, en el examen de un paciente vale la pena prestar atención a los síntomas que pueden indicar una polineuropatía simétrica distal (DSPN), que es la forma más común de polineuropatía y suele ir acompañada de otros tipos de neuropatía. La gastroparesia diabética es el síntoma más común atribuido a la neuropatía vegetativa en el tracto gastrointestinal. Se trata de una enfermedad que provoca un retraso en el vaciado del estómago con ausencia de factores identificables que dificultan el paso de los alimentos al duodeno. Desde el punto de vista evolutivo, el estómago puede tratarse como un almacén de alimentos. Funcionalmente, el estómago puede dividirse en dos partes: proximal (es decir, fondo y parte superior del cuerpo) y distal (la porción restante del órgano). La parte proximal permanece bajo una actividad constante (nervio vago) y puede ser tratada como un almacén de alimentos. Sin embargo, la tarea de la parte distal es triturar y mezclar los alimentos, y permanece bajo el control del sistema vegetativo con células marcapasos situadas a la altura de los 2/3 de la curvatura mayor del estómago, generando espasmos. Un elemento adicional que controla el funcionamiento del estómago es el sistema endocrino (es decir, la gastrina y la secretina). Se espera que la hiperglucemia inhiba el vaciado gástrico y la hipoglucemia tenga el efecto contrario: la comida del estómago acabará siendo absorbida y la glicemia aumentará. La secreción de insulina mediada por incretinas también aumenta. Mientras que, en condiciones fisiológicas, este mecanismo maximiza la utilización de una comida, se convierte en un factor que aumenta los síntomas de la enfermedad en presencia de una hiperglucemia crónica. La incidencia de gastroparesia clínicamente significativa se estima en menos del 10% de las personas con diabetes. Se recomienda que los pacientes sigan una dieta baja en fibra y grasas, preferiblemente comidas semilíquidas divididas en porciones. Es necesario evitar masticar chicle y tomar bebidas carbonatadas. Además, cuando existe esta complicación, el uso de fármacos de incretina en la terapia de la diabetes (es decir, análogos del GLP-1 e inhibidores del DPP-4) debe suspenderse (9).

Está bien documentado que tanto el vaciado gástrico como la secreción pancreática están bajo el delicado control de múltiples mecanismos neurohormonales, incluyendo las vías parasimpáticas y las hormonas gastrointestinales (GI). Curiosamente, estas últimas se liberan en respuesta a varios determinantes que se relacionan con la velocidad y calidad del vaciado gástrico. Se han aportado pruebas sólidas de que los núcleos autonómicos centrales envían una señal dual (excitatoria e inhibitoria) en respuesta a una serie de señales hormonales procedentes de las vísceras abdominales. La mayoría de estas hormonas se liberan durante el vaciado gástrico para retroalimentar y controlar este proceso y simultáneamente regulan las secreciones pancreáticas y la glicemia postprandial. El vaciado gástrico se define como el proceso de expulsión del

contenido del estómago (quimo) hacia el duodeno. La velocidad de vaciado gástrico depende de varios factores fisiológicos, como la relajación del fondo gástrico, el control de flujo hacia el duodeno y el acoplamiento antro-duodenal. Además, la naturaleza física y la composición del quimo son importantes determinantes de la velocidad de vaciado gástrico. El control extrínseco de las vías parasimpática y simpática siguen siendo los actores predominantes que modulan varios de los procesos gástricos junto con las señales de los plexos intrínsecos. En particular la regulación de la motilidad gástrica depende en gran medida de la vía excitatoria (colinérgica) y de la inhibitoria. Además, las CCI también participan en cierta medida en el control eléctrico de la motilidad gástrica. Dado que la secreción pancreática (PS) tiene dos tipos principales: exocrina y endocrina, se considera que es uno de los principales factores que regulan los procesos digestivos y metabólicos. La teoría de la regulación neurohormonal de la PS propone que los factores hormonales y neuronales, actúan juntos para regular la PS. Aunque ambas divisiones del sistema nervioso autónomo, el sistema nervioso parasimpático (SNP) y el sistema nervioso simpático (SNS), inervan los tejidos exocrinos y endocrinos del páncreas, las vías parasimpáticas (vagales) tienen una mayor influencia en la PS. El SNS se ocupa principalmente de la función del músculo liso GI, el flujo sanguíneo y la secreción de la mucosa mientras que el SNP es el principal regulador del regulador del vaciamiento y la secreción gástrica. Por lo tanto, la disfunción de este último siempre se asocia con las vías parasimpáticas. La participación de las vías vago-vagales en el control del vaciado gástrico y la función pancreática está documentada. Facilitan los complejos procesos asociados al vaciado gástrico y también explica la interrelación entre el vaciado gástrico y la función secretora del páncreas. El modelo vago-vagal consta de tres componentes principales: aferentes vagales, neuronas centrales y eferentes vagales. Estos reflejos parecen estar mediados por hormonas GI como la secretina, la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y CCK. Las vías aferentes vagales responden a diferentes componentes del quimo, incluidos los nutrientes, la presión osmótica y químicos. Por lo tanto, la inervación vagal desempeña un papel importante en el control y la regulación del proceso de vaciado gástrico. Por otro lado, la inervación vagal controla la PS respondiendo a varios secretagogos pancreáticos, como la CCK y la 5-HT que son secretados por las células enteroendocrinas y las células enterocromafines, respectivamente. Estos agentes provocan influencias excitatorias en la PS a través de mecanismos vagales. Es razonable postular que las hormonas GI median sus acciones sobre el vaciado gástrico y la PS a través de activación de aferentes vagales gástricos y pancreáticos, respectivamente. Además, es evidente que la CCK y la 5-HT median sus efectos fisiológicos en las aferentes vagales gástricas y pancreáticas a través de la activación

de los receptores específicos de CCK y 5-HT respectivamente. En condiciones fisiológicas, la CCK y los receptores CCK1 y 5-HT3 del nervio vago son los principales responsables de la regulación de la PS y el vaciado gástrico. Todas las aferentes vagales GI terminan en el núcleo del tracto solitario (NTS) y lo activan principalmente a través de la transmisión glutamatérgica. Las neuronas del NTS integran y asimilan esta información sensorial y finalmente acaban influyendo en las neuronas del núcleo dorsomedial del vago (DMV) principalmente a través de la transmisión GABAérgica, aunque el bloqueo de los receptores GABA-A mejora indirectamente la transmisión glutamatérgica. Las neuronas del DMV son la principal fuente de señal motora vagal a varios órganos GI, incluyendo el páncreas y el estómago. Una de las respuestas más significativas del duodeno al vaciado gástrico es la liberación de varias hormonas GI y, curiosamente, esta respuesta depende de la composición del quimo (10).

La contribución holística de las hormonas GI en la regulación del vaciado gástrico ha sido enfatizada por varios hallazgos. Es importante destacar que se ha demostrado que la hipersensibilidad y la hipersecreción de las hormonas GI son características comunes del vaciado gástrico retardado que se asocia a diferentes trastornos metabólicos. Es importante señalar que casi todas las hormonas GI que se liberan desde el intestino en respuesta al vaciado gástrico activan un bucle de retroalimentación para controlar el vaciado gástrico y, al mismo tiempo, influir en la función secretora del páncreas. Existen muchas hormonas gastrointestinales que participan en la regulación de la motilidad gástrica y la secreción pancreática, como la motilina, somatostatina, xenina, orexina A y B, ghrelina, gastrina, CCK, leptina, enterostatina, péptido YY (PYY), apolipoproteína A-IV, péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), péptido similar al glucagón-2 (GLP-2), polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), polipéptido pancreático, oxintomodulina y amilina. En condiciones fisiológicas normales, la CCK inhibe el vaciado gástrico, estimula la secreción de las enzimas digestivas del páncreas y de la bilis y regula la motilidad intestinal. Estas acciones permiten que el alimento llegue lentamente al intestino delgado y proporcionan el tiempo suficiente para la digestión y absorción de los nutrientes que ya están en el duodeno. La CCK inhibe el vaciado gástrico a través de dos mecanismos principales: la relajación del estómago proximal y la contracción del esfínter pilórico. La correlación entre el aumento de los niveles plasmáticos de CCK en plasma tras la ingestión de alimentos y la elevación en la PS está bien documentada. Además, se ha demostrado que el bloqueo de los receptores muscarínicos no produjo un cambio significativo en las respuestas pancreáticas a la CCK, mientras que los antagonistas de la CCK fueron capaces de bloquear los efectos excitatorios de la CCK sobre la PS. La 5-HT es un potente activador de las fibras aferentes vagales que inervan

el estómago y el intestino proximal de diferentes especies y tiene varios tipos y subtipos de receptores. El subtipo de receptor 5-HT_{1A} se ha detectado en las neuronas pancreáticas y el receptor 5-HT₃ es abundante en las aferentes sensoriales vagales. Está bien documentado que la 5-HT está directa e indirectamente involucrada en la regulación de la motilidad intestinal y gástrica. Se ha demostrado que, en condiciones fisiológicas normales, la 5-HT reduce la tasa de vaciado gástrico y estimula la motilidad intestinal. También se han encontrado fibras que contienen 5-HT en diferentes partes del páncreas, incluyendo la pared de los vasos sanguíneos pancreáticos, conductos, acinos e islotes por lo que la 5-HT es uno de los principales factores que intervienen en la regulación de la PS. Se ha descubierto también que los factores lumínicos y mecánicos estimulan la PS mediante la activación de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ que están presentes en los aferentes vagales intestinales (10).

Por otra parte, la 5-HT está considerada como uno de los factores clave que regula la ingesta de alimentos y es mediador de la saciedad debido a su amplia distribución en el tracto gastrointestinal. Las amidas tipo GLP-1 son péptidos de señalización que se producen en las células enteroendocrinas de la mucosa intestinal y se liberan después de la comida en respuesta a los nutrientes, incluidos grasas y carbohidratos. Estimulan e inhiben la insulina y el glucagón, respectivamente. Varios estudios han demostrado la presencia de receptores de GLP-1 en varios tejidos, como el páncreas, el aparato digestivo y el cerebro. Los efectos estimulantes únicos y potentes del GLP-1 sobre la secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia postprandial han sido bien documentados utilizando agonistas y antagonistas del receptor de GLP-1. Además de los potentes efectos insulínotropicos del GLP-1 se observó una desaceleración del vaciado gástrico en respuesta a la administración de GLP-1. Esta observación se documentó en sujetos sanos y con DM de tipo 2 que apoya el hecho de que el GLP-1 posee una influencia inhibitoria en el vaciado gástrico en condiciones fisiológicas (10).

Manifestaciones clínicas de gastroparesia

Soykan et al. informaron que entre 146 pacientes con gastroparesia las náuseas estaban presentes en el 92%, los vómitos en el 84%, distensión abdominal en el 75% y saciedad precoz en 60%. Aunque pueden producirse síntomas gastrointestinales similares con agentes antidiabéticos orales, como la metformina y los inhibidores de la alfa glucosidasa, los síntomas mejoran cuando se interrumpe la medicación. En un estudio, los pacientes con diabetes de tipo 1 presentaron más síntomas y fueron hospitalizados con mayor frecuencia y con menor resolución de síntomas que los diabéticos de tipo 2. Una historia clínica cuidadosa es esencial, se debe incluir específicamente preguntas que exploren el momento de los síntomas con respecto a las comidas, la progresión

típica de los síntomas y la historia de la dieta. También son importantes preguntas que exploran el control de la diabetes, los síntomas que sugieren hipotiroidismo, antecedentes de cirugía previa y medicamentos. En un estudio de pacientes con dispepsia realizado por Talley et al., la prevalencia y la gravedad de los síntomas no discriminaban entre los que tenían un vaciado gástrico retrasado o vaciado gástrico normal. La evaluación de los pacientes con gastroparesia se basa en la gravedad de los síntomas. La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) ha publicado recientemente una guía sobre los sistemas de puntuación de los síntomas de la gastroparesia. Hay una serie de sistemas de puntuación que han sido y son recomendados. Un sistema de puntuación popular, el GCSI, es un instrumento de síntomas basado en el paciente en el que la puntuación es una suma de tres subescalas (cada una de ellas de 1 a 3) para los tres síntomas principales: 1. Plenitud postprandial/saciedad temprana 2. Náuseas/vómitos 3. Distensión. Se pide a los pacientes que clasifiquen los síntomas (náuseas, arcadas, vómitos, plenitud gástrica, incapacidad de terminar una comida de tamaño normal, sensación de saciedad después de las comidas, pérdida de apetito, distensión) utilizando una escala de 0 a 5, siendo 0 nada y 5 muy grave. Uno de los inconvenientes del GCSI es que no mide el dolor abdominal. Otro sistema de puntuación califica la gravedad de la gastroparesia de la siguiente manera: El grado 1 suele incluir a los pacientes con síntomas leves o síntomas intermitentes que se controlan con la modificación de la dieta y la evitación de agentes exacerbantes. Los pacientes de grado 2 tienen síntomas moderadamente graves, pero sin pérdida de peso, y requieren fármacos procinéticos y antieméticos para el control. Los pacientes de grado 3 son refractarios a la medicación, son incapaces de mantener la nutrición oral y requieren frecuentes visitas a urgencias. En un estudio, los pacientes con diabetes tipo 1 y gastroparesia diabética fueron hospitalizados por cetoacidosis diabética cuatro veces más a menudo que sus homólogos sin gastroparesia diabética (10).

Anteriormente, el vaciado gástrico rápido persistente no se consideraba como una complicación de la diabetes mellitus. Casi el 20% de los pacientes con diabetes mellitus mal controlada, de larga duración, tipo 1 o tipo 2, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas abdominales superiores, presentan vaciamiento gástrico rápido incluso en etapas tardías de la enfermedad. El trastorno puede responder a la terapia intensiva con insulina en pacientes con diabetes tipo 1. El vaciamiento gástrico rápido tiene un efecto profundo en la intolerancia a la glucosa, y se ha implicado en la génesis y propagación de la diabetes mellitus tipo 2. La corrección del vaciado gástrico acelerado mediante modificaciones dietéticas y terapia farmacológica es fundamental para el manejo de la hiperglucemia posprandial. La Amilina o la deficiencia de leptina se asocia

con hiperglucemia crónica y vaciamiento gástrico rápido. Agentes como metformina, análogos de amilina y agonistas del péptido 1 similar al glucagón de acción corta desaceleran el vaciamiento gástrico. El vaciamiento gástrico rápido se asocia con disminución de la relajación y aumento de la contractilidad del fondo como resultado de la transmisión inhibitoria alterada y mayor contractilidad del músculo liso. Las contracciones peristálticas antrales aumentan debido al aumento en la contractilidad del musculo liso y posiblemente debido a un aumento en el número de células intersticiales mientéricas de Cajal (11).

Diagnóstico de gastroparesia

La gastroparesia diabética se diagnostica por la presencia de síntomas gastrointestinales superiores que sugieren un retraso en el vaciado gástrico en un paciente diabético, la exclusión de una obstrucción mecánica que pueda causar síntomas gastrointestinales superiores y la demostración de vaciado gástrico retardado, se pueden utilizar diversas técnicas de diagnóstico. Una endoscopia superior es necesaria para excluir la presencia de estenosis, masa o úlcera (8).

La gammagrafía de vaciado gástrico de una comida sólida es el estándar de oro para el diagnóstico de la gastroparesia porque cuantifica el vaciado de una comida calórica fisiológica y como tal puede evaluar la función motora del estómago. Por lo tanto, proporciona una medida fisiológica, no invasiva y cuantitativa del vaciado gástrico. La técnica consiste en incorporar un trazador radioisotópico en una comida estándar y el seguimiento posterior de su paso por el estómago mediante una cámara gamma. La gammagrafía es más sensible a la medición del vaciado de sólidos debido a que el vaciado de líquidos puede seguir siendo normal a pesar de la enfermedad avanzada, pero los líquidos también pueden ser radiomarcados con un isótopo adicional. Una variedad de alimentos, incluyendo pollo, hígado, huevos, claras de huevo, avena o tortitas se utilizan habitualmente como comidas. El contenido de la comida es importante, el residuo indigestible, el contenido de grasa, las calorías y el volumen de la comida de prueba pueden influir en el tiempo de vaciado gástrico. Una declaración de consenso de la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular y de la Sociedad Americana de Neurogastroenterología y Motilidad recomienda el uso de ^{99m}Tc-sulfuro coloidal. Puede estar indicada en pacientes diabéticos con síntomas gastrointestinales superiores (aparte de la acidez estomacal aislada o la disfagia), pacientes con un mal control glucémico y los que están siendo considerados o tratados con medicamentos hipoglucemiantes que pueden ralentizar el vaciado gástrico, incluidos los inhibidores de la alfa glucosidasa, análogos de la amilina y GLP1-RAs, y aquellos con síntomas graves de reflujo que no responden al tratamiento estándar (8).

La ecografía transabdominal se ha utilizado para para medir el vaciado de una comida líquida mediante la evaluación en serie de los cambios en la sección transversal del volumen en el antro gástrico a lo largo del tiempo. Se considera que el vaciado es completo cuando el volumen antral vuelve a la línea de ayuno. La ecografía tridimensional es una técnica recientemente desarrollada para determinar la función gástrica, y la ecografía dúplex puede cuantificar el flujo transpilórico del contenido gástrico líquido. Estas técnicas se prefieren a la gammagrafía en mujeres embarazadas y los niños, para minimizar la exposición a la radiación. Los inconvenientes de la prueba son dependencia del operador, fiabilidad demostrada sólo para vaciado de líquidos y una menor fiabilidad en pacientes obesos o en presencia de un exceso de aire gástrico. Por otro lado las imágenes por resonancia magnética (IRM) con gadolinio pueden medir con precisión el vaciado gástrico semisólido y la acomodación mediante exploraciones abdominales transaxiales secuenciales. LA RMN proporciona una alta sensibilidad. Además, no es invasiva y no emite radiación. Se pueden observar las ondas de propagación antral y su velocidad. En la gastroparesia, se observa una reducción significativa de la velocidad de estas ondas. La IRM también puede diferenciar el volumen de la comida y el volumen gástrico total, lo que permite calcular los índices de secreción gástrica (8).

Vaciado gástrico en aliento con isótopos estables

La prueba de vaciado gástrico en el aliento (GEBT) que utiliza un isótopo estable, es decir, sustratos marcados con ^{13}C , normalmente ácido ^{13}C -octanoico o ^{13}C -Spirulina platensis (alga azul-verde), es una prometedora modalidad de diagnóstico alternativa a la gammagrafía. Se trata de un método no invasivo, fácil de realizar y que no implica exposición a la radiación. En el GEBT la velocidad de vaciado gástrico del sustrato de ^{13}C incorporado en una comida sólida se refleja en la excreción respiratoria de $^{13}\text{CO}_2$. Las indicaciones de la GEBT son similares a las de la gammagrafía; sin embargo, la primera puede estar indicada específicamente en pacientes en los que la gammagrafía no es factible (8).

Cápsula de motilidad inalámbrica

La cápsula de motilidad inalámbrica que utiliza el SmartPill ha sido aprobada por la FDA de EE.UU. para la evaluación del vaciado gástrico en pacientes con sospecha de tránsito lento, estreñimiento y para la medición del pH, la temperatura y la presión en todo el

tracto gastrointestinal. Es una alternativa segura y práctica a la gammagrafía. Consiste en una cápsula transmisora inalámbrica de 2 cm de largo que tiene la capacidad de registrar y transmitir datos sobre el pH, la presión y la temperatura a un receptor portátil que puede llevarse alrededor del cuello del paciente. Los datos pueden adquirirse continuamente hasta 5 días, y los eventos significativos (por ejemplo, ingesta de comida, sueño o síntomas gastrointestinales) pueden registrarse con un botón. El vaciado gástrico se refleja en un cambio brusco del pH a medida que la cápsula pasa del entorno ácido del estómago al entorno alcalino del duodeno. Este tránsito suele ocurrir con el retorno del estado de ayuno y de la fase III del complejo motor migratorio (MMC) tras el vaciado de líquidos y sólidos triturables. La prueba de la cápsula de motilidad inalámbrica se utiliza en la evaluación del vaciado gástrico y el tránsito intestinal en pacientes con gastroparesia. Antes de la prueba, los medicamentos que suprimen la producción de ácido gástrico como los inhibidores de la bomba de protones se deben suspender durante una semana y los antagonistas de los receptores H₂ se deben suspender durante 3 días, ya que pueden interferir con la medición del vaciado gástrico dependiente del pH. Del mismo modo, los medicamentos que pueden afectar a la motilidad gastrointestinal se suspenden 2-3 días antes de la prueba. El paciente consume una comida estandarizada en la mañana de la prueba, seguida de la ingestión de la capsula con 50 mL de agua. La paciente ayuna durante las 6 horas siguientes. Los datos detectados son transmitidos por la cápsula de un solo uso al receptor que lleva el paciente, y los valores de pH de 0,5 a 9,0 unidades de pH, la actividad de la presión y la temperatura. El tiempo de vaciado gástrico se define como el tiempo transcurrido desde la ingestión de la cápsula hasta el aumento del pH de la línea de base gástrica a 4,0 unidades de pH, marcando la cápsula desde el antro hasta el duodeno. El vaciado normal de la cápsula debe producirse en las 5 horas siguientes a la ingestión. Si no se produce en 6 h, se asigna un valor máximo gástrico de 6 h. Su uso de está contraindicado en niños y en pacientes adultos con un historial conocido de estenosis esofágica. (8).

Diagnóstico diferencial

Si los síntomas predominantes son más los de dispepsia, pero no hay náuseas ni vómitos, lo más probable es que el diagnóstico sea dispepsia funcional, que tiene un algoritmo de tratamiento diferente. Con una comida típica de 255 kcal (2% de grasa/baja en grasa), el vaciado gástrico retardado se define como una retención $\geq 60\%$ a las 2 horas y $\geq 10\%$ a las 4 horas. Los valores normales para el vaciamiento gástrico cambiarán si la comida es rica en grasas, líquido con nutrientes o mezcla de sólidos/líquidos, por lo que es importante que se utilicen los rangos de referencia

correctos. Se recomienda que la gammagrafía se realice durante 4 horas para garantizar la precisión de los resultados (12).

Síndrome similar a la gastroparesia

Los pacientes con síntomas de gastroparesia, pero con vaciado de sólidos no retardado, han sido descritos. No está claro si esta entidad de síndrome similar a la gastroparesia es distinta de la gastroparesia (8).

Vaciado gástrico no retardado (Vaciado gástrico acelerado/rápido)

El vaciado gástrico rápido de sólidos y/o líquidos con características de síndrome de dumping y diarrea, se reconoce cada vez más en pacientes con diabetes mellitus. Otras condiciones con vaciado gástrico acelerado son los casos de funduplicatura y otras cirugías gástricas por úlcera péptica o post cirugía bariátrica, diarrea funcional, dispepsia funcional y la disfunción autonómica. En contraste con el vaciado gástrico retardado que se ha asociado más a la diabetes de tipo 1, el vaciado gástrico rápido se produce en la diabetes de tipo 2, a menudo en la enfermedad temprana. El deterioro de la acomodación gástrica debido a la disfunción vagal en la diabetes mellitus predispone a presiones gástricas más elevadas y un vaciado gástrico rápido de los líquidos. Los pacientes con vaciado gástrico rápido pueden presentar un mal control glucémico postprandial y síntomas abdominales superiores postprandiales como molestias abdominales y náuseas con o sin vómitos, que a menudo son indistinguibles de los que de los del vaciado gástrico retardado. La pérdida de peso es más común entre los pacientes con vaciado gástrico retardado. Los diabéticos con vaciado rápido o acelerado pueden tener síntomas similares a los de la gastroparesia diabética. Los análogos del GLP-1 pueden contribuir a ralentizar el vaciado gástrico y la hipoglucemia postprandial (8).

Tratamiento

Antidopaminérgicos: La domperidona y la metoclopramida son bloqueadores de los receptores D2 que ejercen su mecanismo de acción periféricamente y a nivel central, respectivamente. Tienen acciones tanto procinéticas como antieméticas. Aunque estos fármacos son generalmente bien tolerados, ambos se han asociado a arritmias cardíacas por prolongación del intervalo QTc. Dado que la metoclopramida atraviesa la barrera hematoencefálica puede causar efectos secundarios extrapiramidales y, raramente, discinesia tardía irreversible (13).

Serotoninérgicos: los agonistas del receptor 5-HT4 aumentan la liberación de acetilcolina de las neuronas motoras eferentes del sistema nervioso entérico, lo que

aumenta las contracciones en el tracto gastrointestinal, lo que acelera la motilidad. Los problemas de seguridad relacionados con las arritmias cardíacas (cisaprida) y colitis isquémica (tegaserod) han limitado su disponibilidad (13).

Antieméticos: los antagonistas 5-HT₃, anticolinérgicos antimuscarínicos, antagonistas H₁ y antagonistas NK₁ son antieméticos que mejoran las náuseas, su utilidad está limitada por sus efectos secundarios anticolinérgicos (13).

Agonistas de la ghrelina: La ghrelina es un péptido gástrico que aumenta la actividad gástrica en los periodos postprandial e interdigestivo. La relamorelina es un nuevo pentapéptido sintético que es un potente agonista de los receptores de ghrelina. En comparación con la ghrelina endógena, tiene una mayor potencia, estabilidad plasmática y una vida media circulante más larga. Los datos de un ensayo fase II, demostraron que la relamorelina mejora el vaciado gástrico y reduce los vómitos en un 60% (13).

Terapias endoscópicas: Una proporción variable de pacientes representan el extremo severo de la enfermedad. En este contexto, un ensayo de alimentación distal al píloro con una sonda nasoyeyunal es útil como medida a corto plazo para estabilizar y en última instancia, mejorar el estado nutricional. Si tiene éxito, puede ser seguida por la colocación de una sonda yeyunal endoscópica o quirúrgica o una gastrostomía con extensión yeyunal.

La miotomía endoscópica perioral gástrica (G-POEM) ha sido estudiada en la GD y se asocia a una mejora de los síntomas y el vaciado gástrico hasta al menos 6 meses con una tasa de complicaciones aceptable (13).

Intervenciones quirúrgicas: Se realiza por vía laparoscópica la técnica de Heineke-Mikulicz, la cual se considera un tratamiento eficaz para la GD. La técnica consiste en realizar una piloromiotomía de 5 cm de grosor desde el antro al duodeno, que posteriormente se cierra de forma transversal. A los pacientes con GD refractaria se les puede ofrecer una terapia de estimulación eléctrica gástrica implantable (EEG), aunque la disponibilidad varía entre las distintas economías sanitarias (13).

Gammagrafía de vaciamiento gástrico

La gammagrafía de vaciado gástrico debe realizarse tras la exclusión de causas mecánicas o estructurales de un vaciado gástrico anormal. Los pacientes deben suspender todos los medicamentos que alteren la motilidad, incluidos procinéticos, opiáceos y anticolinérgicos durante al menos 2 o 3 días antes de la prueba, y más tiempo si es posible. Los agonistas del GLP1 de acción prolongada deben suspenderse durante al menos 1 semana antes del procedimiento. Los pacientes deben abstenerse de fumar y consumir alcohol el día de la prueba, ya que ambos pueden ralentizar el vaciado gástrico. La hiperglucemia significativa retrasa el vaciado gástrico, y la glucosa en

sangre en ayunas debe ser de <275 mg/dL el día de la prueba. Después de un ayuno nocturno, el paciente consume una comida estandarizada en 10 minutos. La comida más utilizada es una comida de prueba de 255 kcal, baja en grasas, compuesta por huevos batidos (120 g) marcados con 0,5 mCi de tecnecio-99 m de coloide de azufre, dos rebanadas de pan, mermelada de fresa (30 g) y agua (120 mL). La imagen se centra hacia la zona gástrica con el paciente de pie de forma basal (después de la ingestión de la comida) y 1, 2 y 4 horas después de la ingestión de la comida. Aunque una alteración en la posición del cuerpo puede tener efectos notables en el vaciado gástrico de líquidos radiomarcados, sólo tienen un efecto menor en la distribución intragástrica de la comida. Las imágenes anteriores y posteriores se obtienen secuencialmente con una cámara de un cabezal o de dos cabezales que sigue el trayecto de la comida a través del estómago. Las imágenes deben completarse durante 4 horas para producir una estimación fiable del tiempo de vida media. Los protocolos de obtención de imágenes más cortos pueden complicar la interpretación. La comida del estudio también debe consumirse en 10 minutos, ya que un tiempo prolongado puede afectar a la medición del vaciado gástrico. Para su interpretación, se dibuja una región de interés alrededor del estómago en las imágenes anteriores y posteriores en cada punto de tiempo utilizando un programa informático. Se calculan las medias geométricas de los recuentos anteriores y posteriores, se calculan y se corrigen en función de la atenuación del tejido y el decaimiento de los isótopos. Los resultados se expresan como el porcentaje de radiactividad retenida en el estómago en cada punto de tiempo, normalizada con respecto al valor de referencia. El vaciado gástrico se considera retardado si la retención es superior al 60% a las 2 h o al 10% a las 4 h (8).

Se deben tener ciertas consideraciones previo a la realización del estudio. La comida estandarizada consta de 120 gramos (4 oz.) de claras de huevo, que es el equivalente de las claras de dos huevos grandes. La clara de huevo se mezcla con 18,5 a 37 MBq (0,5–1,0 mCi) de $^{99m}\text{Tc-SC}$ y cocinado en el microondas o en una plancha antiadherente. La mezcla de huevo se revuelve una o dos veces durante la cocción y se cuece hasta que tenga la textura de una tortilla. Para obtener resultados precisos, la radiosonda debe unirse firmemente al componente sólido de la comida y permanecer dentro del tracto gastrointestinal. $^{99m}\text{Tc-SC}$ es el radiofármaco preferido porque no se absorbe en el tracto gastrointestinal y se une a la albúmina en desnaturalización de la clara de huevo. El objetivo de marcar las claras de huevo con $^{99m}\text{Tc-SC}$ es evitar que la comida se absorba o se adhiera las membranas mucosas del estómago o intestino. Se prefiere el sustituto de huevo a los huevos enteros frescos porque tiene un alto porcentaje de unión y es menos probable que se desintegre en el medio gástrico. Si el trazador se separa de la proteína, los resultados de la prueba variarán porque la comida

se vuelve una mezcla en parte sólida y en parte líquida. Aproximadamente el 80% del $^{99m}\text{Tc-SC}$ permanece unido al sustituto de huevo a las 3 horas. El sustituto de huevo también mantiene una consistencia más firme que el huevo entero. La eficiencia de marcaje es de aproximadamente 85%. La mezcla de huevo también se sirve con dos rebanadas de pan tostado o pan blanco untado con 30 g de mermelada de fresa y 120 ml de agua. La comida generalmente se sirve como un sándwich para disminuir el tiempo requerido para la ingestión, pero se puede comer por separado si el paciente lo desea. Toda la comida tiene un contenido calórico de 255 kcal compuesto por 72% de carbohidratos, 24% proteína, 2% grasa y 2% fibra. El paciente debe comer toda la comida lo más rápido posible, idealmente en menos de 10 minutos. Si el paciente no puede ingerir toda la comida, un mínimo del 50% de la comida debe ser consumido. Se debe documentar el tiempo que tarda el paciente en ingerir la comida y el porcentaje de la comida consumida (14).

Esta comida de prueba tiene un contenido de grasa muy bajo y, en teoría, podría proporcionar resultados que difieren de los alimentos convencionales. Independientemente del alimento que se utilice, es necesario cocinar el radiotrazador con él para asegurar la unión del radioisótopo durante el estudio con sólidos (15).

Algunos autores han propuesto evaluar el vaciamiento gástrico utilizando alimentos radiomarcados con mayor contenido calórico y graso, más cercano a la dieta de los pacientes para mejorar la sensibilidad de la prueba. Algunos pacientes pueden no ser capaces de tolerar la comida sólida utilizada convencionalmente y pueden beneficiarse de la evaluación de vaciamiento gástrico utilizando una comida líquida nutrimental radiomarcada. El vaciamiento gástrico de líquidos tiene una menor sensibilidad y se utiliza generalmente en la evaluación del síndrome de dumping y evaluación de los cambios gástricos posquirúrgicos. En pacientes con síntomas sugestivos de gastroparesia, los resultados del GES son relativamente reproducibles. Sin embargo, en el 30% de los pacientes, los resultados del vaciamiento gástrico pueden cambiar con el tiempo. Por lo tanto, un diagnóstico de gastroparesia basado en un estudio GES a veces puede ser inexacto. La variabilidad interindividual e intraindividual relativamente alta en el vaciado gástrico constituye una limitación de las pruebas motoras gástricas (16).

Con las típicas cargas calóricas involucradas en las mediciones de GE, el aumento en glucosa en sangre a >275 mg/dL es poco probable si los pacientes reciben sus medicamentos antidiabéticos habituales. La evidencia acumulada, incluidos los datos del estudio más grande de GE hasta la fecha que muestra que las mujeres están en promedio un 15% más lento que los hombres, exige la necesidad de valores de referencia separados para cada sexo. Entre las principales limitaciones para el uso generalizado de GES incluyen la falta de adherencia a un protocolo estandarizado entre

instituciones, acceso limitado a instalaciones con gammacámara, y la exposición a la radiación que impide su uso en mujeres embarazadas o niños. (17).

Se han implicado dos factores principales en la patogenia de la gastroparesia diabética: hiperglucemia y neuropatía autonómica. Un estudio tuvo por objetivo evaluar el valor pronóstico del gammagrama de vaciamiento gástrico sobre la morbilidad asociada a la gastroparesia diabética. Esta fue una cohorte paralela de 3 grupos. El grupo A (n=94) contenía pacientes diabéticos (tipo 1 y tipo 2) con síntomas clásicos de gastroparesia (incluyendo saciedad temprana, plenitud posprandial, hinchazón abdominal, náuseas, vómitos y arcadas) y retraso de vaciamiento gástrico por gammagrafía. El grupo B (n=94) contenía sujetos diabéticos con síntomas clásicos de gastroparesia, pero gammagrafía negativa. El grupo C (n=94) contenía sujetos diabéticos sin síntomas de gastroparesia. Se recopilaron datos sobre el número de días de hospitalización y hospitalizaciones, visitas al consultorio, visitas al servicio de urgencias, tasa de mortalidad, niveles de hemoglobina glicosilada, medicamentos e historial médico anterior. El grupo A tuvo significativamente más días de hospitalización que los grupos B (5,1; $p < 0,01$) y C (2,3; $p < 0,01$). El Grupo A también tuvo significativamente más hospitalizaciones, visitas al consultorio, y visitas al departamento de emergencias. Las defunciones y los niveles de hemoglobina glicosilada media no difirieron entre los grupos. Los pacientes del grupo A tenían más probabilidades de sufrir enfermedades cardiovasculares (19,2 % frente a 6,4 %, A frente a C; $P < 0,05$), hipertensión (63 % frente a 43 %, A frente a C; $p < 0,005$) y retinopatía (33% vs 11,7%, A vs C; $P < 0,001$). Concluyeron que un estudio de vaciamiento gástrico con radionúclidos retardado predice resultados negativos para la salud en pacientes diabéticos con síntomas de gastroparesia, así como una correlación entre la gastroparesia diabética y enfermedad cardiovascular, hipertensión y retinopatía que pueden indicar un trastorno vascular subyacente (18).

Tanto la evolución de más de 10 años, como las manifestaciones severas de polineuropatía, el aumento en la incidencia de episodios de hipoglucemia y el tabaquismo deben considerarse factores de riesgo importantes para gastroparesia en pacientes con diabetes mellitus principalmente de tipo 2. Los factores de riesgo adicionales para gastroparesia diabética incluyen una historia familiar de diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares concomitantes, complicaciones microvasculares crónicas e hipercolesterolemia (19).

El retraso del vaciamiento gástrico (GE) se asocia con alta morbilidad y mortalidad en sujetos con diabetes. Un estudio quiso investigar las asociaciones entre el tiempo de GE y los principales eventos cardiovasculares (enfermedades coronarias y accidente cerebrovascular isquémico) en pacientes diabéticos con síntomas gastrointestinales

superiores (UGI). Reclutaron 122 sujetos con síntomas crónicos que se realizaron un estudio de vaciamiento gástrico, 122 sujetos diabéticos sin cirugía gástrica ni vaciado rápido. Recolectaron datos demográficos, clínicos, tiempo medio de vaciado gástrico (GE T_{1/2}) e incidencia de eventos cardiovasculares posterior a la gammagrafía. La edad media fue 64,0 ± 17,4 años, 86 mujeres y 104 sujetos con diabetes tipo 2. 52(42,6 %) sujetos con vaciamiento normal, 50 (41,0 %) sujetos con retardo leve y 20 (16,4 %) con retardo marcado. En su seguimiento (mediana de 207 semanas), se observaron eventos cardiovasculares en 7 (13,5 %) sujetos con vaciado normal, 4 (8,0 %) sujetos con retraso leve y 7 (35,0%) con retardo significativo (P = 0,015). Mediante análisis univariado encontraron que el GE T_{1/2} estuvo significativamente asociado con la incidencia de eventos cardiovasculares (OR crudo, 1,74; IC del 95 %, 1,12-2,69; P = 0,014). En un modelo multivariado, dicha asociación se mantuvo estadísticamente significativa después del ajuste por comorbilidades y características basales (OR ajustada, 1,94; IC 95%, 1,21-3,12; P = 0,006). Concluyeron que el retraso del vaciamiento gástrico se asoció a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en sujetos diabéticos con síntomas gastrointestinales superiores crónicos (20).

Planteamiento del problema

La gastroparesia diabética es una entidad clínica compleja que generalmente se relaciona con retardo en el vaciamiento gástrico y manifestaciones clínicas del tracto gastrointestinal superior. Corroborar las alteraciones funcionales de este proceso y descartar otros diagnósticos diferenciales son puntos importantes para su abordaje. La gammagrafía de vaciamiento gástrico con alimentos sólidos es el estándar de oro para el diagnóstico de gastroparesia ya que proporciona una serie de mediciones fisiológicas a intervalos de una hora, de forma no invasiva y a través de parámetros cuantitativos estandarizados. El vaciamiento se considera retardado si los porcentajes de retención gástrica son superiores al 60% a las 2 horas o al 10% a las 4 horas en adultos, existiendo cuatro niveles de severidad de acuerdo a este último valor. Las complicaciones macrovasculares por diabetes mellitus representan un factor importante en la morbimortalidad por lo que esta categorización de severidad podría además de determinar el manejo terapéutico, constituir un posible indicador nuevo de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos sin historia de eventos macrovasculares.

Justificación.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónico degenerativas de mayor prevalencia en nuestro país. Su historia natural suele devenir en un conjunto amplio de complicaciones crónicas a distintos niveles. Una de las complicaciones mayormente documentadas y estudiadas es la neuropatía, la cual puede participar en la génesis de diferentes trastornos funcionales asociados con el tránsito gastrointestinal. La gastroparesia es un síndrome clínico que traduce una serie de alteraciones fisiopatológicas en el vaciamiento gástrico que puede obedecer a múltiples causas, entre ellas comúnmente se encuentra el daño crónico multisistémico por diabetes mellitus. El estudio gammagráfico de vaciamiento gástrico mediante alimentos sólidos es el estándar de oro para su diagnóstico, estableciendo cuatro puntos de corte con base en los porcentajes de retención gástrica por cada hora de exploración y otorga una clasificación de severidad de acuerdo al porcentaje de la imagen de 4 horas que es la de mayor rendimiento diagnóstico, dicha clasificación tiene relevancia para la decisión del manejo que recibirá el paciente. Fue de nuestro interés describir la probable asociación entre la severidad de la gastroparesia diabética y la presencia de complicaciones macrovasculares: cardiopatía isquémica, evento vascular cerebral, o insuficiencia arterial periférica, debido a la utilidad pronóstica que podría tener en aquellos pacientes con diabetes mellitus de larga evolución y diagnóstico de gastroparesia sin historia previa identificada de enfermedades cardiovasculares.

Pregunta de investigación

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 con más de 10 años de evolución, ¿Cuál es la asociación entre la severidad de la gastroparesia por gammagrafía y el antecedente de complicaciones macrovasculares?

Hipótesis

Los niveles III y IV de gastroparesia diabética por gammagrafía se asocian con una mayor frecuencia de eventos macrovasculares.

Objetivos

Determinar si los niveles III y IV de gastroparesia diabética por gammagrafía se asocian con una mayor frecuencia de eventos macrovasculares.

Pacientes y métodos.

Estudio retrospectivo, transversal, analítico y observacional. No representó ningún tipo de

riesgo para los participantes ya que no hubo intervenciones dirigidas de forma directa a los mismos. No se requirió una carta de consentimiento informado, se realizó una solicitud de excepción de consentimiento informado debido a la naturaleza del estudio. Se consultaron expedientes de pacientes mayores de 18 años derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de diabetes tipo 1 o tipo 2 con 10 años o más de evolución, que tenían el antecedente de haberse realizado estudio de gammagrama de vaciamiento gástrico por gastropatía diabética en el Servicio de Medicina Nuclear. Se utilizaron identificadores numéricos únicos para las hojas de recolección de datos por paciente y su registro institucional al momento del estudio gammagráfico.

Diseño del estudio:

Estudio retrospectivo, transversal, analítico y observacional. Se obtuvieron los datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y gabinete de los expedientes clínicos de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 a los que se les realizó gammagrama de vaciamiento gástrico para el diagnóstico y determinación de la severidad de gastroparesia diabética entre enero 2018 hasta abril 2023. Se llenaron las hojas de recolección de datos (anexo 1) de pacientes que cumplieron criterios de selección.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 o 2 (>10 años)
- Que cuenten con expediente clínico en archivo de esta UMAE.
- Que se les haya realizado estudio de vaciamiento gástrico con sólidos por gammagrafía

Criterios de exclusión

- Pacientes con expediente clínico incompleto o que no se encuentre en el archivo.
- Pacientes con vaciamiento gástrico acelerado por gammagrafía.
- Pacientes con estudio de vaciamiento gástrico menor a 4 horas de duración.

Aspectos estadísticos.

Las variables continuas se describieron como media \pm desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico según su distribución. Para las variables categóricas se utilizaron proporciones (frecuencia esperada, prevalencia). Para establecer la asociación entre las variables continuas se utilizó la prueba de Student, la prueba de Mann-Whitney o la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, y para las variables categóricas se utilizaron las pruebas de chi cuadrada o Fisher de acuerdo con el valor esperado en las casillas. Para establecer

una asociación estadísticamente significativa se consideró el valor $p < 0.05$. Se utilizaron los paquetes estadístico SPSS Statistics versión 17 y STATA versión 11.

Variables en estudio

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES (UNIDADES DE MEDICIÓN)
Sexo (categórica nominal)	Características que la biología establece para cada género	Genero informado	Masculino (M) Femenino (F)
Edad (numérica de razón)	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Años cumplidos al momento del estudio	Años y meses de edad
Enfermedad coronaria (categórica nominal)	Compromiso del flujo sanguíneo que atraviesa las arterias coronarias, generado con mayor frecuencia por la presencia de ateromas	Diagnóstico de isquemia subclínica, angina de pecho, síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio) mediante criterios clínicos, bioquímicos, electrocardiográficos o de imagen.	Antecedente positivo o negativo de isquemia subclínica, angina de pecho, síndromes coronarios agudos en pacientes diabéticos de al menos 10 años de evolución.
Estado nutricional (categórica ordinal)	Resultado del balance entre las necesidades y el gasto de energía alimentaria	Índice de masa corporal al momento del estudio.	Desnutrición/Sobrepeso/Obesidad.
Complicaciones microvasculares por diabetes mellitus (categórica nominal)	Aquellas que se desarrollan en el lecho capilar, secundarias a hiperglucemia crónica, y un conjunto de procesos fisiopatológicos que esta genera.	Antecedente documentado de comorbilidades microvasculares en pacientes diabéticos de larga data.	Neuropatía/Nefropatía/Retinopatía

Factores de riesgo cardiovascular (categórica nominal)	Característica biológica o un hábito o estilo de vida que aumenta la probabilidad de padecer o de morir por enfermedad cardiovascular.	Antecedente documentado por historial clínico de uno o más factores de riesgo cardiovascular.	Hipertensión arterial/Tabaquismo/Dislipidemia
--	--	---	---

Enfermedad vascular cerebral (categórica nominal)	Grupo heterogéneo de trastornos que involucran la interrupción focal y repentina del flujo sanguíneo cerebral que produce un déficit neurológico.	Diagnóstico de evento vascular cerebral isquémico o hemorrágico mediante datos clínicos de déficit neurológico y evidencia imagenológica de daño estructural.	Antecedente positivo o negativo de EVC isquémico (transitorio/no transitorio) o hemorrágico en pacientes diabéticos de al menos 10 años de evolución.
Enfermedad vascular periférica (categórica nominal)	Aterosclerosis de los miembros (casi siempre inferiores) que produce isquemia.	Claudicación intermitente, disminución o ausencia de pulsos periféricos, úlceras isquémicas o necrosis, índice tobillo-brazo anormal, en conjunto con evidencia imagenológica (Doppler)	Antecedente positivo o negativo de EVP (arterial) de miembros inferiores o superiores en pacientes diabéticos de al menos 10 años de diagnóstico.
Vaciamiento Gástrico retardado en gastroparesia diabética (numérica de razón)	Disfunción debida a retraso del vaciado gástrico en función de la cantidad de alimento radiomarcado intragástrico esperada por unidad de tiempo en un adulto con previo consumo adecuado de dieta estándar.	Porcentaje de retención gástrica anormal 4 horas posteriores a la ingesta de alimento radiomarcado.	Grado 1 Retención gástrica de 11-20% a las 4 horas de estudio. Grado 2 Retención gástrica de 21-35% a las 4 horas de estudio. Grado 3 Retención gástrica de 36-50% a las 4 horas de estudio. Grado 4 Retención gástrica >50% a las 4 horas de estudio.
Gastroparesia diabética (numérica de razón)	Complicación crónica de la diabetes mellitus caracterizada por retardo del vaciado gástrico que se traduce a una serie de manifestaciones digestivas limitantes y/o de difícil control.	Paciente referido al servicio de Medicina Nuclear con sospecha clínica de gastroparesia diabética y estudio gammagráfico positivo para retardo del vaciamiento gástrico.	Porcentajes de retención gástrica anormales a las 2, 3 o 4 horas de estudio. (>60% retención a 2 horas, >30% retención a 3 horas o >10% de retención a 4 horas)

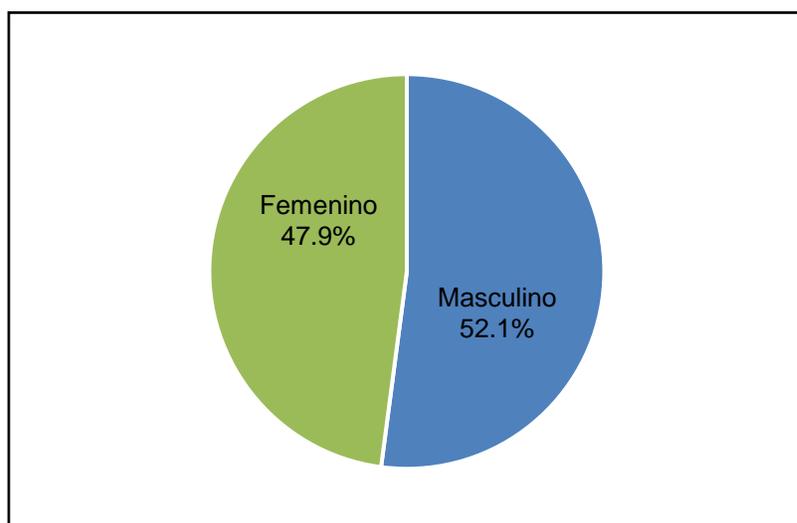
Aspectos éticos

Fue un estudio retrospectivo. El protocolo de estudio se elaboró respetando las disposiciones en materia de investigación en salud, incluyendo la declaración de Helsinki y sus últimas enmiendas en Tokio 2004, Seúl 2008 y Fortaleza 2013, las cuales mencionan que el progreso de las ciencias médicas está basado en la investigación la cual, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. El propósito principal es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades, así como mejorar intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas. Si bien el objetivo es generar nuevos conocimientos, esto nunca debe tener prioridad sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en una investigación. Deberá siempre ser realizada por personas con la educación, formación y calificaciones tanto científicas como éticas, adecuadas. El informe Belmont, por otro lado, establece el principio de respeto como la capacidad que se tiene de decidir con toda libertad si se desea o no participar en el estudio una vez explicados todos los riesgos, beneficios y potenciales complicaciones, de modo que, aunque este trabajo no implicará riesgos, se habrá de garantizar la protección a la información proporcionada por el paciente durante la atención médica. El respeto de la autonomía supone dar peso a preferencias y elecciones, siempre que no vayan en detrimento de los intereses de otros. En aquellos quienes dicha autonomía sea deficiente, cosa que puede variar durante la vida del individuo, habrá que considerar qué tipo de protección es el más adecuado. Se reconoce que no siempre es fácil valorar la capacidad de los sujetos de realizar elecciones libres. A su vez el principio de beneficencia será cumplido en virtud de los beneficios a nivel colectivo que deriven los resultados de esta investigación, los cuales se repartirán de forma equitativa entre participantes y no participantes del estudio, apegándose al principio de justicia emitido por dicho informe. El término beneficencia no ha entenderse como bondad o caridad, sino, en un sentido más fuerte, como obligación. Dos exigencias explican este principio: no hacer daño a las personas, y procurarles el máximo beneficio y el mínimo posible de daños. El dilema que se plantea en ocasiones consiste en decidir cuándo se justifica buscar ciertos beneficios a pesar de los riesgos, y cuándo se debe renunciar a estos beneficios por los daños que se producirán. A su vez la selección de sujetos de investigación necesita ser cuidadosamente examinada para determinar si existen clases sociales que están siendo seleccionadas por estar más disponibles, o en situación comprometida o por fácil manipulación, en lugar de ser seleccionadas por razones directamente relacionadas con el problema de estudio (justicia). El Informe Belmont se dedica a señalar algunos requisitos que se deducen de los anteriores principios cuando se aplican a la investigación los cuales son consentimiento informado; valoración riesgo/beneficio y cómo debe ser la selección de los sujetos de investigación. En el marco del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos, en el artículo 17, los procedimientos no representarán ningún riesgo para los participantes ya que constará solamente de una revisión de expedientes clínicos, sin intervenciones directas hacia los sujetos seleccionados. Se considera riesgo de la investigación a

la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio y puede clasificarse como sin riesgo, riesgo mínimo y mayor al mínimo. El riesgo mínimo implica estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos por medio de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamiento rutinario (p.ej. pruebas de agudeza auditiva, electrocardiogramas, toma de peso y talla, etc.). Por otra parte, los estudios con riesgo mayor al mínimo son aquellos en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre los que se encuentran: estudios radiológicos, ensayos con medicamentos, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre de 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros. La información que se registró y que derivó del estudio solo fue accesible a los investigadores del estudio, fue confidencial y no se utilizó con fines diferentes a los que se describieron en la propuesta. Se emplearon identificadores numéricos únicos para cada hoja de recolección de datos y el registro institucional del paciente al momento del estudio, a fin de garantizar la confidencialidad de los participantes. Se realizó una solicitud de excepción a la carta de consentimiento informado. Fue de interés para los investigadores conocer la asociación entre la presencia de complicaciones macrovasculares: cardiopatía isquémica, evento vascular cerebral, o insuficiencia arterial periférica y la severidad gammagráfica de la gastroparesia diabética, ya que esta última puede ser un posible indicador de mayor riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 1 y 2 de larga evolución. Los participantes de este estudio no obtuvieron ningún beneficio individual derivado de su selección, siendo así el aporte de este trabajo de naturaleza meramente científica y en beneficio de pacientes diabéticos con gastroparesia, especialmente aquellos sin historia previa de enfermedades cardiovasculares identificadas.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron a 48 pacientes, 6.25% (n=3) de ellos con diabetes mellitus tipo 1 y 93.75% (n=45) con diabetes mellitus tipo 2, a los que se les realizó gammagrama de vaciamiento gástrico para el diagnóstico y determinación de la severidad de gastroparesia diabética. La edad media de los pacientes fue de 53.5 ± 8.9 años. El 52.1% (n=25) de los pacientes correspondieron al sexo masculino y el 47.9% (n=23) al sexo femenino (Gráfica 1).



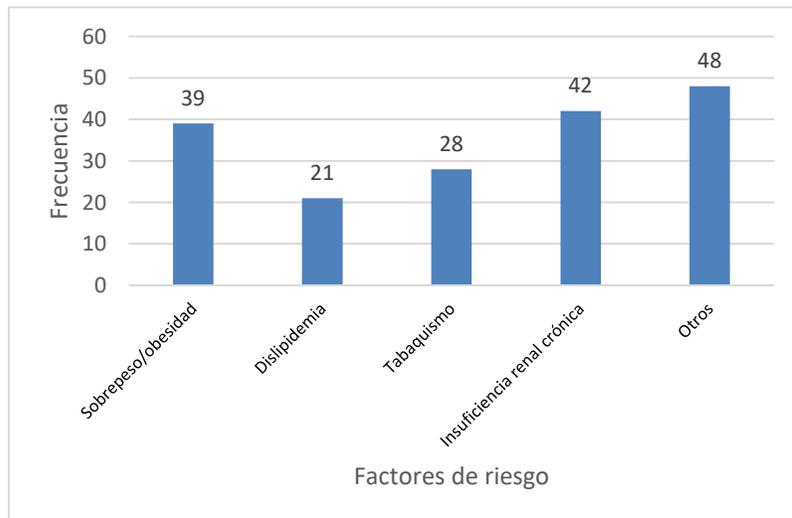
Gráfica 1. Sexo de los pacientes

Dentro de los factores de riesgo más frecuentes entre los pacientes, se encontró a la insuficiencia renal crónica con el 87.5% de los casos (n=42), seguido del sobrepeso u obesidad con el 81.3% (n=39), el tabaquismo con el 58.3% (n=28), y la dislipidemia con el 43.8% (n=21) y el total de pacientes presentó algún factor de riesgo cardiovascular adicional. Dentro de las complicaciones microvasculares, la retinopatía fue la más frecuente entre los pacientes con el 87.5% (n=42), seguido de nefropatía con el 70.8% (n=34) y la neuropatía con el 33.3% (n=16). Mientras que dentro de las complicaciones macrovasculares, la enfermedad coronaria fue la más frecuente con el 41.6% (n=20) de los casos, la enfermedad vascular cerebral con 6.25% (n=3) y la enfermedad arterial periférica en 2.08% (n=1), respectivamente; por otro lado, el 12.5% (n=6) presentaron otras complicaciones como el pie diabético. El grado I (leve) de gastroparesia fue el más frecuente con el 64.6% (n=31), seguido del grado III (severo) con el 22.9% (n=11), mientras que el grado II (moderada) y grado IV (severa) se presentaron en un 6.3% para ambas (n=3), respectivamente (Tabla 1, gráfica 2-5).

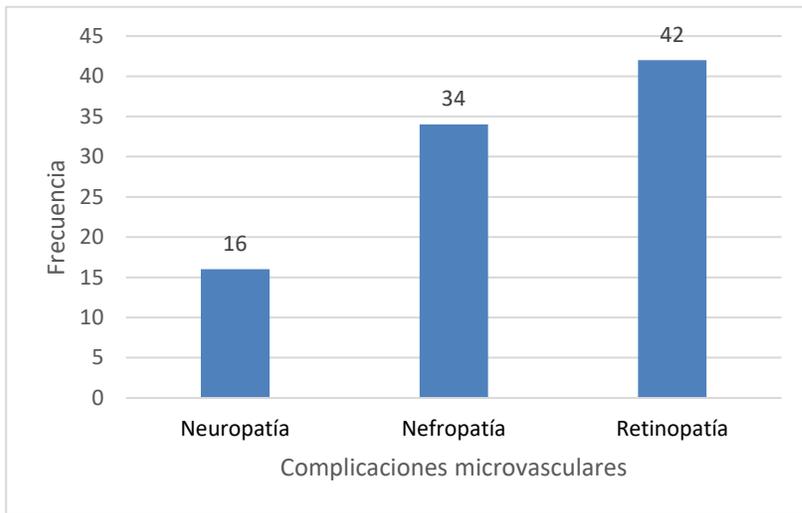
Variable	Frecuencia n=48	Porcentaje
Factores de riesgo		
Sobrepeso/obesidad	39	81.3%
Dislipidemia	21	43.8%
Tabaquismo	28	58.3%
Insuficiencia renal crónica	42	87.5%
Otros	48	100%
Complicaciones microvasculares		

Neuropatía	16	33.3%
Nefropatía	34	70.8%
Retinopatía	42	87.5%
Complicaciones macrovasculares		
Enfermedad coronaria	24	50%
Enfermedad vascular cerebral	3	6.3%
Enfermedad vascular periférica	1	2.1%
Otras	6	12.5%
Gastroparesia		
Grado I (leve)	31	64.6%
Grado II (moderada)	3	6.3%
Grado III (severa)	11	22.9%
Grado IV (muy severa)	3	6.3%

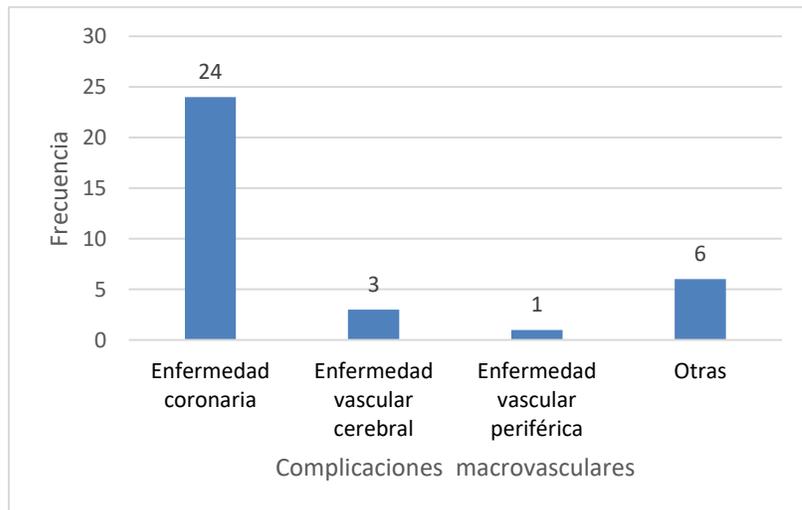
Tabla 1. Características generales de los pacientes



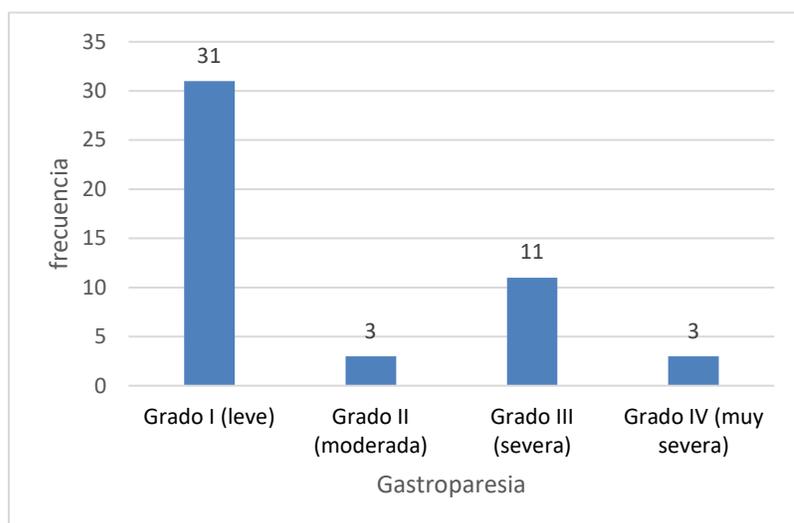
Gráfica 2. Factores de riesgo



Gráfica 3. Complicaciones microvasculares



Gráfica 4. Complicaciones macrovasculares



Gráfica 5. Gastroparesia

A continuación, se presentan las características generales de los pacientes de acuerdo al grado de severidad de la gastroparesia; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Cabe resaltar que el 100% de los pacientes con gastroparesia de grados II, III y IV mostraron al menos una complicación microvascular asociada. La insuficiencia renal crónica secundaria, la hipertensión arterial y la retinopatía diabética se observaron en el 100% de los pacientes con gastroparesia grado IV, quienes fueron todos de sexo femenino.

Variable	Gastroparesia				Valor p
	Grado I (leve)	Grado II (moderada)	Grado III (severa)	Grado IV (muy severa)	
Sexo					
Masculino	18 (58.1%)	2 (66.7%)	5 (45.5%)	0 (0%)	0.245
Femenino	13 (41.9%)	1 (33.3%)	6 (54.5%)	3 (100%)	
Sobrepeso-obesidad	25 (80.6%)	3 (100%)	10 (90.9%)	1 (33.3%)	0.117
Hipertensión arterial	29 (93.5%)	2 (66.7%)	9 (81.8%)	3 (100%)	0.352
Dislipidemia	13 (41.9%)	0 (0%)	7 (63.6%)	1 (33.3%)	0.233
Tabaquismo	18 (58.1%)	1 (33.3%)	8 (72.7%)	1 (33.3%)	0.479
Insuficiencia renal crónica	28 (90.3%)	2 (66.7%)	9 (81.8%)	3 (100%)	0.538

Complicaciones microvasculares	28 (90.3%)	3 (100%)	11 (100%)	3 (100%)	0.625
Neuropatía	9 (29%)	2 (66.7%)	4 (36.4%)	1 (33.3%)	0.614
Nefropatía	24 (77.4%)	3 (100%)	6 (54.5%)	3 (33.3%)	0.148
Retinopatía	28 (90.3%)	2 (66.7%)	9 (81.8%)	3 (100%)	0.538
Complicaciones macrovasculares	14 (41.9%)	3 (100%)	5 (54.5%)	2 (66.7%)	0.294
Enfermedad coronaria	11 (35.5%)	2 (66.7%)	5 (45.5%)	2 (66.7%)	0.553
Enfermedad vascular cerebral	2 (6.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0.196
Enfermedad vascular periférica	1 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.906

Tabla 2. Características generales de acuerdo al grado de gastroparesia

La media de edad de los pacientes fue mayor en el grado IV de gastroparesia con 59.6 ± 4.04 años, mientras que las medias de retención gástrica fueron de 10.7 ± 2.9 en el grado I, 27.0 ± 1.0 en el grado II, 40.9 ± 3.54 en el grado III y de 66.6 ± 23.7 en el grado IV, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.000$).

Variable	Gastroparesia				Valor p
	Grado I (leve)	Grado II (moderada)	Grado III (severa)	Grado IV (muy severa)	
Edad	53.3 ± 9.3	45.3 ± 0.57	57.27 ± 7.8	59.6 ± 4.04	0.092
Retención gástrica	10.7 ± 2.9	27.0 ± 1.0	40.9 ± 3.54	66.6 ± 23.7	0.000

Tabla 3. Edad y retención gástrica de acuerdo al grado de gastroparesia

En aquellos pacientes con gastroparesia grado III, el 54.5% ($n=6$) presentaron complicaciones macrovasculares, sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa ($p=0.731$).

Complicaciones macrovasculares	Gastroparesia grado III		Valor p
	SI n=11	NO n=37	

SI	6 (54.5%)	19(51.4%)	0.731
NO	5 (45.5%)	18 (48.6%)	

Tabla 4. Gastroparesia grado III y complicaciones macrovasculares

En aquellos pacientes con gastroparesia grado IV, el 66.7% (n=2) presentaron complicaciones macrovasculares, sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa (p=0.551).

Complicaciones macrovasculares			Valor p
	SI n=3	NO n=45	
SI	2 (66.7%)	22 (48.9%)	0.551
NO	1 (33.3%)	23 (51.1%)	

Tabla 5. Gastroparesia grado IV y complicaciones macrovasculares

En pacientes con gastroparesia grado II, el 100% (n=3) tuvieron antecedente de complicaciones macrovasculares, mientras que en los pacientes con grado I fue de 41.9% (n=13).

La retención gástrica fue mayor en aquellos pacientes que presentaron complicaciones macrovasculares con 25.0 ± 20.3 vs 19.34 ± 15.5 en comparación con los pacientes que no las presentaron, p=0.285.

Variable	Complicaciones macrovasculares		Valor p
	SI	NO	
Retención gástrica	25.0 ± 20.3	19.34 ± 15.5	0.285

Tabla 6. Retención gástrica y complicaciones macrovasculares

DISCUSIÓN

En nuestro país, la diabetes mellitus es uno de los principales problemas de salud pública, la cual lleva a la presencia de complicaciones en quien la padece, una de ellas es la gastroparesia, la cual, aunque suele presentarse con frecuencia, es poco reconocida. Siendo la gammagrafía del vaciamiento gástrico el método diagnóstico estándar, la cual puede otorgar un grado de severidad mediante el porcentaje de retención gástrica a las 4 horas, siendo este valor en específico el de mayor sensibilidad.

De acuerdo a reportes epidemiológicos previos, el tabaquismo, así como enfermedades cardiovasculares concomitantes, representan factores de riesgo importante para padecer gastroparesia, en el presente estudio se pudo observar que, dentro de los factores de riesgo identificados en los pacientes, la insuficiencia renal crónica, el sobrepeso u obesidad y el tabaquismo se encontraron con mayor frecuencia. (19)

Se ha documentado que el retraso del vaciamiento gástrico (GE) se asocia con alta morbilidad y mortalidad en sujetos con diabetes. Park HM et al investigaron las asociaciones entre el tiempo de vaciado gástrico ($T_{1/2}$) y eventos cardiovasculares (enfermedades coronarias y accidente cerebrovascular isquémico) en diabéticos con síntomas gastrointestinales superiores crónicos mediante una muestra de 122 pacientes. Encontraron 52(42,6 %) sujetos con vaciamiento normal, 50 (41,0 %) sujetos con retardo leve y 20 (16,4 %) con retardo marcado. En el seguimiento observaron eventos cardiovasculares en 7 (13,5 %) sujetos con vaciado normal, 4 (8,0 %) con retraso leve y 7 (35,0%) con retardo significativo ($P = 0,015$). Con análisis univariado postularon que la GE $T_{1/2}$ estuvo significativamente asociada con la incidencia de eventos cardiovasculares (OR crudo, 1,74; IC del 95 %, 1,12-2,69; $P = 0,014$). Dicha asociación mantuvo significancia estadística tras un análisis multivariable (20).

Aunque es poca la bibliografía sobre estudios previos, se puede mencionar que la gastroparesia leve fue la más frecuente entre los pacientes, con más del 50% de los casos, encontrándose que la edad de los pacientes fue mayor en aquellos con gastroparesia grado IV, al igual que la retención gástrica ($p=0.000$). Es sabido que la edad constituye un factor de riesgo cardiovascular por si mismo en hombres después de los 45 años y mujeres después de los 55 años, por lo que dicho factor podría además contribuir a un curso más severo de las complicaciones diabéticas gastrointestinales, a la vez que se vincula con un alto riesgo cardiovascular, en su interacción con otros factores predisponentes.

El envejecimiento habitual se asocia con una discreta ralentización del vaciado gástrico, aunque normalmente sin salir de rangos esperados para sujetos jóvenes (8). Por otro lado, la gastroparesia grado III y grado IV, no mostraron asociación estadísticamente significativa con la presencia de complicaciones macrovasculares, sin embargo, la retención gástrica fue mayor en aquellos pacientes con complicaciones macrovasculares. A su vez los pacientes con gastroparesia en grados II, III y IV

por gammagrafía de vaciamiento gástrico mostraron la presencia de historia de eventos macrovasculares por arriba del 50% en cada una de dichas categorías, que contrasta con un porcentaje debajo del 50% para los pacientes en grado I, la cual fue la categoría más frecuente dentro del estudio. La complicación macrovascular más frecuente fue la cardiopatía isquémica. Cabe destacar que el total de pacientes con gastroparesia de grados II, III y IV mostraron complicaciones microvasculares asociadas. La insuficiencia renal crónica secundaria, la hipertensión arterial y la retinopatía diabética se observaron en el 100% de los pacientes con gastroparesia grado IV, quienes además fueron todos del sexo femenino. Dichas comorbilidades dentro de las categorías mencionadas previamente mantienen un paralelismo con los hallazgos en relación a la historia de complicaciones macrovasculares y la retención gástrica. La tendencia encontrada es una mayor frecuencia de antecedentes por evento macrovascular en pacientes diabéticos, principalmente de tipo 2, con gastroparesia moderada a muy severa (gammagrafía), al igual que una mayor retención gástrica en los pacientes de gastroparesia diabética con historia de complicaciones macrovasculares. Estos hallazgos así mismo parecen relacionarse a una mayor confluencia de factores de riesgo cardiovascular u otro tipo de complicaciones crónicas por diabetes en los pacientes a partir del grado II (moderado), a su vez entran en juego otros posibles predictores pronósticos como la edad o sexo. Entre las limitaciones del estudio se encuentra su naturaleza retrospectiva, así como el tamaño de la muestra, lo que pudo haber impactado en que no se encontrara significancia estadística, por lo que se sugiere la realización de estudios con mayor tamaño de muestra, así como estudios de casos/controles para determinar el riesgo de presentar complicaciones macrovasculares en el futuro.

CONCLUSIONES

El presente estudio tuvo la finalidad de explorar la asociación entre los niveles gammagráficos de severidad en gastroparesia diabética con la historia de eventos macrovasculares, y así corroborar si un curso más severo de la enfermedad gástrica posee implicaciones pronósticas en la morbimortalidad cardiovascular. En el estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la gastroparesia grado III y IV con la presencia de complicaciones macrovasculares debido a limitaciones inherentes al diseño de estudio y tamaño de muestra, sin embargo, se identificó una tendencia hacia la mayor frecuencia del antecedente de este tipo de complicaciones en los pacientes de gastroparesia grados II, III y IV por gammagrafía al compararse con el grado I, aun cuando esta última categoría fuera la más común, lo cual se corroboró con una media de retención gástrica mayor en pacientes con historia previa positiva para dicha clase de complicaciones. Los principales factores de riesgo asociados fueron la insuficiencia renal crónica por nefropatía diabética, seguido del sobrepeso u obesidad, lo cual fue esperable debido a criterios de selección. Los pacientes masculinos tuvieron mayor prevalencia de gastroparesia diabética, sin embargo, la gastroparesia grado IV se presentó sólo en mujeres, ya con las edades más avanzadas, lo cual sugiere que la edad

y el sexo podrían predisponer a un curso más severo de la enfermedad gástrica, además de fungir como factores de riesgo cardiovascular.

La retinopatía fue la complicación microvascular más frecuente mientras que la enfermedad coronaria lo fue para el caso de las complicaciones macrovasculares. El total de pacientes con gastroparesia de grados II, III y IV mostraron complicaciones microvasculares asociadas, así mismo la insuficiencia renal crónica secundaria, la hipertensión arterial y la retinopatía diabética se observaron en el 100% de los pacientes con gastroparesia diabética grado IV, por lo cual fue clara la presencia de mayor morbilidad cardiovascular, número de factores de riesgo cardiovascular y complicaciones crónicas microvasculares conforme los porcentajes de retención gástrica incrementaron en pacientes diabéticos de larga evolución, siendo la edad avanzada y el sexo femenino los principales predisponentes a un curso más severo de la gastroparesia. Teniendo ello en cuenta puede ser recomendable el uso de la gammagrafía de vaciamiento gástrico en pacientes diabéticos de larga evolución con sospecha clínica de gastroparesia, quienes aún no debuten con eventos macrovasculares en su evolución, a fin de documentar un posible riesgo incrementado a futuro de presentar dichas complicaciones, de acuerdo a la categorización de severidad con porcentajes de retención gástrica.

Referencias

1. Ohiagu FO, Chikezie PC, Chikezie CM. Pathophysiology of diabetes mellitus complications: Metabolic events and control. *Biomed Res Ther.* 2021;8(3):4243–57.
2. Ghadiri-Anari A, Gholami S, Sheyda E, Kharazmi S, Namiranian N. Does diabetic microvascular complications affect gastrointestinal symptoms? *Acta Med Iran.* 2019;57(3):156–9.
3. Okuducu Teran I. Pathogenesis Of Chronic Complications Of Diabetes Mellitus. *Atl J Med Sci Res.* 2021;1(1):1–3.
4. Dvornik D. Chronic Complications of Diabetes. *Annu Rep Med Chem.* 1978;13(C):159–66.
5. Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;31(4):287–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.007>
6. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):546–53.
7. Medicine N, Therapy R. Gastric Emptying Scintigraphy in the Management of Diabetic Gastroparesis: A Brief Review of Literature. 2020;1–6.
8. Krishnasamy S, Abell TL. Diabetic Gastroparesis: Principles and Current Trends in Management. *Diabetes Ther* [Internet]. 2018 Jul 22;9(S1):1–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0454-9>
9. Kuźnik E, Dudkowiak R, Adamiec R, Poniewierka E. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Rev* [Internet]. 2020;15(2):89–93. Available from: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/pg.2020.95554>
10. Mussa BM, Sood S, Verberne AJM. Implication of neurohormonal-coupled mechanisms of gastric emptying and pancreatic secretory function in diabetic gastroparesis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Sep 14;24(34):3821–33. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i34/3821.htm>
11. Goyal RK. Gastric Emptying Abnormalities in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1742–51.
12. Fikree A. Mistakes_in_series_04_2021_Gastroparesis+. 2021;18–22.
13. Farmer AD, Bruckner-Holt CE, Schwartz S, Sadler E, Kadirkamanthan S. Diabetic Gastroparesis: Perspectives From a Patient and Health Care Providers. *J Patient-Centered Res Rev* [Internet]. 2019 Apr 29;6(2):148–57. Available from: <https://institutionalrepository.aah.org/jpcrr/vol6/iss2/3>
14. Farrell MB. Gastric emptying scintigraphy. *J Nucl Med Technol.* 2019;47(2):111–9.
15. Mayor V, Aponte D, Prieto R, Orjuela E. Current diagnosis and treatment of gastroparesis: A systematic literature review. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2020;35(4):471–84.

16. Jehangir A, Parkman HP. Role of Gastric Emptying in Symptoms of Gastroparesis. *Gastrointest Disord.* 2019;1(4):391–402.
17. Shin AS, Camilleri M. Diagnostic assessment of diabetic gastroparesis. *Diabetes.* 2013;62(8):2667–73.
18. Hyett B, Martinez FJ, Gill BM, Mehra S, Lembo A, Kelly CP, et al. Delayed Radionucleotide Gastric Emptying Studies Predict Morbidity in Diabetics With Symptoms of Gastroparesis. *Gastroenterology* [Internet]. 2009;137(2):445–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.055>
19. Kostitska IO, Mankovsky BM, Urbanovych AM, Zhurakivska OY, Tymoshchuk O V, Basiuha IO. Risk factors and early detection of gastroparesis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Regul Mech Biosyst.* 2019;10(1):56–62.
20. Park HM, Park SY, Chung JO, Cho DH, Park CH, Kim HS, et al. Association between gastric emptying time and incidence of cardiovascular diseases in subjects with diabetes. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(3):387–93.

Anexo 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS DEL PACIENTE

Identificador numérico:

Fecha de nacimiento:

Edad:

Registro institucional (al momento del estudio):

Sexo:

Fecha del Diagnóstico (Diabetes Mellitus):

Edad al Diagnóstico:

Tiempo de evolución:

Fecha de Estudio (Gammagrafía):

SOMATOMETRÍA

Talla: cm Peso: g IMC: kg/m²

ANTECEDENTES PERSONALES

COMPLICACIONES VASCULARES POR DIABETES MELLITUS (ANTECEDENTE)

CIRUGÍAS:

COMORBILIDADES NO ASOCIADAS A DIABETES MELLITUS:

FACTORES DE RIESGO CV

HAS

TIEMPO DE EVOLUCIÓN

HIPERLIPIDEMIA

COLESTEROL

TRIGLICERIDOS

LDL

HD L

TABAQUISMO

ERC

TFG

ANTECEDENTE DE EVENTOS

EVC

CARDIOPATIA ISQUÉMICA

ECG

OTROS

CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

OTROS

GAMMAGRAFÍA DE VACIAMIENTO GÁSTRICO

PORCENTAJE DE RETENCIÓN GÁSTRICA 4 HORAS

HBA1C

