

Revista del
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Volumen **5**
Volume

Número **1-2**
Number

Enero-Junio **2002**
January-June

Artículo:

Neuropatía diabética

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Neuropatía diabética

Antonio Martínez-Conde Fernández,¹ Carlos Mauricio Paredes Fernández,² Rogelio Zacarías Castillo³

RESUMEN

La neuropatía diabética es la más común de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus, siendo causa importante de morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad. La prevalencia del desorden aumenta notablemente conforme pasan los años de diagnóstico de diabetes: según Sima y Sugigoto la prevalencia es cercana a 100% si se considera la neuropatía subclínica no sintomática. A pesar de tratarse de un complejo heterogéneo de padecimientos, la forma más habitual de expresión clínica es la de una polineuropatía simétrica distal sensorial a menudo asociada con polineuropatía autonómica. Las manifestaciones que provoca se dividen en dos grupos: Las rápidamente reversibles y los síndromes crónicos. Topográficamente estos últimos comprenden las polineuropatías simétricas, las neuropatías focales y multifocales. La principal causa de admisión hospitalaria (para pacientes diabéticos) sigue siendo el pie diabético, entidad en la que la polineuropatía es un importante promotor. La mortalidad aumenta notablemente cuando se asocia un componente autonómico (25-50% en 5-10 años). La patogenia del desorden es multifactorial. Propondremos algunos puntos estructurales y clínicos de utilidad para planear intervenciones terapéuticas.

Palabras clave: Diabetes mellitus, neuropatía diabética, neuropatía dolorosa.

INTRODUCCIÓN

Bajo el término *neuropatía diabética (ND)* se incluye un grupo diverso de síndromes de alta prevalencia en

ABSTRACT

The most common complication of diabetic mellitus is diabetic neuropathy, representing the most important cause of morbidity and mortality associated to this chronic disease. The prevalence of this disorder increases after the onset of diabetes mellitus trough the years; Sima and Sugigoto postulated that the prevalence is near 100%, if we consider the subclinic not symptomatic neuropathy. Diabetic neuropathy is a heterogeneous and complex group of diseases, the distal, symmetric and sensorial polyneuropathy associated with autonomic neuropathy is the most frequent clinical expression. The clinical manifestations can be grouped as follows: the quickly reversible and the chronic syndromes. The last ones we can topographically subgroup them in symmetrical, local, and multilocal. The most common admission cause at the hospitals (talking of diabetic patients) is still being the diabetic foot, where polyneuropathy is an important cofactor. The mortality increases wen it is associated an autonomic component (25 to 50% in 5 to 10 years). The pathophysiology of this disorder is multifactorial. We will suggest a few clinical and structural therapeutic measures that could be useful in this kind of patients.

Key words: Diabetes mellitus, diabetic neuropathy, painful neuropathy.

pacientes diabéticos. Para definir ND se pueden aludir conceptos clínicos, bioquímicos y patológicos.

El síndrome más común es la polineuropatía simétrica distal,⁵ que es una neuropatía sensorial y motora de distribución "en guante y calcetín" con manifestaciones sensoriales como adormecimiento y disestesia pero también con manifestaciones dolorosas o "positivas". El padecimiento supone un importante problema de salud pública puesto que es la complicación microvascular más frecuente de la diabetes mellitus. En la literatura las prevalencias reportadas oscilan del 10-90%, mientras que la ND se ha implicado como directamente causante del 50-70% de las amputaciones no traumáticas.⁶ Con la evolución de la enfermedad suele estar presente un componente autonómico que provoca hipotensión postural, desórdenes de la motilidad intestinal o disfunción eréctil.

¹ Médico adscrito a Medicina Interna.

² Médico residente de Medicina Interna.

³ Jefe de División de Medicina Interna.

Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

Correspondencia:

Dr. Antonio Martínez-Conde Fernández
Calzada de Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra,
México, D.F. C.P. 14000,
Tel. 56-65-35-11. Ext. 164.
Fax. 56-65-09-79.

La hiperglucemia es el principal insulto metabólico presente en pacientes diabéticos: según los datos aportados por los ensayos DCCT y UKPDS es posible retardar la aparición de complicaciones microvasculares con la intensificación del control metabólico.^{7,8} No obstante esta estrategia terapéutica no permite prevenir por completo la aparición de la neuropatía, lo cual sugiere que otros mecanismos metabólicos deben estar involucrados en la patogénesis, como deficiencia de insulina o niveles de péptido C. Adicionalmente la existencia de genes de susceptibilidad es sugerida por el hecho de que solamente el 50% de los sujetos diabéticos desarrollan ND clínicamente manifiesta.

Muchos modelos murinos de diabetes han sido utilizados para analizar la estructura de ND. Un hallazgo interesante de estas experiencias ha sido encontrar diferencias significativas según se trate de modelos con semejanza a diabetes humana tipo 1 ó 2. En el primer caso ha sido uniforme el hallazgo de disminución del tamaño de las fibras así como cambios paranodales y alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa. Por otra parte los modelos

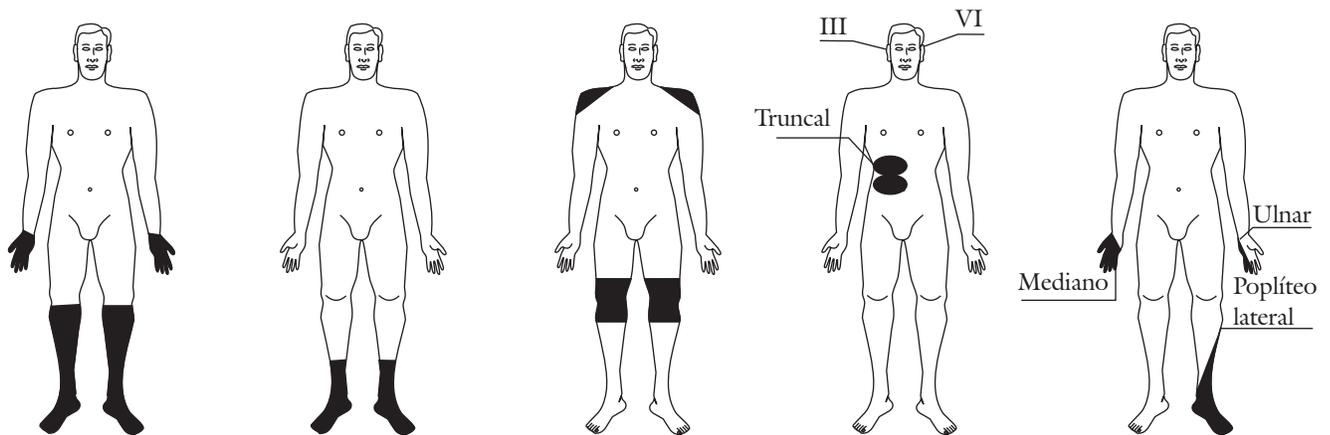
relacionados a diabetes tipo 2 se caracterizan por desmielinización segmentaria y degeneración Walleriana, con negligente pérdida axonal y leve alteración de la velocidad de conducción nerviosa (principalmente motora).

CLASIFICACIÓN

La ADA propone la siguiente clasificación para ND:

- (1) Neuropatía subclínica.
- (2) Neuropatía clínica difusa con síndromes sensorimotores y autonómicos simétricos distales.
- (3) Síndromes focales.

El diagnóstico de neuropatía subclínica se establece por alteraciones de velocidad de conducción nerviosa (o alteraciones de amplitud de impulsos) detectadas por pruebas electrodiagnósticas anormales, por pruebas sensoriales cuantitativas anormales para vibración, sensibilidad táctil, de frío y calor y por alteraciones autonómicas como disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con inspiración profunda, ma-



Neuropatía de fibras largas	Neuropatía de fibras pequeñas	Neuropatía proximal motora	Mononeuropatías agudas	Parálisis por presión
Pérdida sensorial: 0 a +++ (tacto, vibración) Dolor: + a +++ REMS: N o --- Déficit motor: 0 a +++	Pérdida sensorial: 0 a + (térmica - alodinia) Dolor: + a +++ EMS: N o - Déficit motor: 0	Pérdida sensorial: 0 a + Dolor: + a +++ REMS: Déficit motor proximal: + a +++	Pérdida sensorial: 0 a + Dolor: + a +++ REMS: N Déficit motor: + a +++	Pérdida sensorial: 0 a + Dolor: + a +++ REMS: N Déficit motor: + a +++

Figura 1. Manifestaciones clínicas de neuropatía diabética.

niobra de Valsalva y pruebas posturales acompañadas de función sudomotoras disminuida y latencia pupilar incrementada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En la *figura 1* son resumidas las presentaciones clínicas de ND. Las características primordiales que deben considerarse en el examen de pacientes valorados por la sospecha diagnóstica de ND son: alteraciones sensitivas (destacando la disestesia e hipoestesia pero con especial atención a variedades sensitivas anormales según el tipo de padecimiento), reflejos tendinosos y déficit motor.

NEUROPATÍAS FOCALES:

Mononeuritis:

Común en ancianos, de inicio rápido, asociada a dolor y autolimitada, con resolución en semanas. Obedece a obstrucción vascular que provoca infarto de fascículos neuronales. Con el tiempo la función de éstos es sustituida por los fascículos circundantes.¹¹

Síndromes por atrapamiento:

Tienen inicio lento, progresan y persisten de no mediar intervención. Algunos ejemplos involucran a los nervios mediano, ulnar, radial, femoral, nervios cutáneos laterales del muslo, y los nervios peroneo, plantares lateral y medial. Otra asociación frecuente es el síndrome de túnel del carpo y diabetes mellitus. El diagnóstico se establece por electrofisiología.¹²

NEUROPATÍAS DIFUSAS:

Neuropatías motoras proximales (amiotrofia diabética)

Desorden que afecta principalmente a ancianos, tiene inicio gradual o abrupto, inicia con dolor en muslos, caderas o glúteos, que es seguido de debilidad en los músculos proximales de los miembros inferiores con incapacidad para levantarse desde la posición sedente (maniobra de Gower positiva), inicialmente es unilateral y se disemina bilateralmente. El padecimiento puede coexistir con PSD. Un rasgo habitual que puede ser apreciado, es la aparición de fasciculaciones espontáneas o provocadas por percusión.¹³ Admite otras causas además de diabetes, por ejemplo, gamopatía monoclonal, anticuerpos circulantes contra gangliósidos y vasculitis inflamatoria.¹⁴ En el interrogatorio y el

examen físico destaca la debilidad muscular del iliopsoas, así como los músculos aductores y obturador, mientras que habitualmente están preservados los glúteos mayor y menor y el bíceps sural.

Por electrofisiología es posible detectar plexopatía lumbosacra con predominio de pérdida axonal. Si la desmielinización es sustancial con debilidad que afecta por igual la musculatura proximal y distal es preciso descartar otras causas como las señaladas anteriormente.¹⁵

La mediación autoinmune en el padecimiento es sugerida por la aparición de depósitos de inmunoglobulinas que acompañan a desmielinización e infiltrado de células inflamatorias de los *vasa nervorum*; además, el contenido de proteínas en líquido cefalorraquídeo es elevado y existe pleocitosis linfocitaria.¹⁶

Polineuropatía simétrica difusa (PSD)

Ya hemos mencionado que ésta es la variedad más frecuente de polineuropatía diabética. Entre sus características clínicas destaca el inicio insidioso (pero que en ocasiones puede ser rápido, posterior a estrés o al inicio de tratamiento para diabetes). Se acompaña de afección sensitiva y motora e involucra fibras grandes y pequeñas. En este último caso los pacientes pueden referir dolor e hiperalgesia en miembros inferiores, seguido de pérdida de sensibilidad térmica y al tacto o a estímulos dolorosos.¹⁷ Histológicamente se ha observado pérdida de fibras nerviosas cutáneas así como alteración del flujo sanguíneo neurovascular.

Neuropatía de fibras pequeñas (NFP)

El dolor de inicio súbito es una manifestación prominente en algunos pacientes, que también refieren parestesias. En ocasiones estos síntomas son descritos luego de haber iniciado tratamiento con insulina ("neuritis por insulina").¹⁸ El término neuropatía *aguda* de fibras pequeñas alude a que el síntoma principal (dolor) ha estado presente por menos de 6 meses. Típicamente los pacientes describen exacerbación de las molestias durante la noche y tras un cuidadoso interrogatorio, es posible que el sujeto afectado refiera que el dolor es más intenso en los pies. En cuanto al carácter del dolor éste ha sido descrito como "quemante", lancinante, o punzante. Las parestesias o variedades distorsionadas de sensación referidas como hormigueo, sensación de frío, adormecimiento o ardor pueden estar presentes. En ocasiones el tacto puede provocar dolor exquisito (hiperalgesia) al grado de

limitar notablemente la actividad física. En ocasiones el inicio del tratamiento con insulina o sulfonilureas puede exacerbar los síntomas. Se ha asociado NFP con la así llamada "caquexia diabética", que ocurre por igual en pacientes con diabetes tipo 1 y 2, y que consiste en pérdida ponderal asociada o no a depresión. Este síndrome afecta sobre todo a varones. Afortunadamente suele ser autolimitado y responde a medidas sintomáticas.¹⁹

En el diagnóstico diferencial es preciso considerar enfermedad de Fabry, amiloidosis, infección por VIH, intoxicación por metales pesados y la neuropatía producida por abuso de bebidas alcohólicas.²⁰

La NFP crónica aparece luego de varios años de evolución de diabetes mellitus, con dolor que persiste más de seis meses, tornándose debilitante. Ninguna modalidad de tratamiento suele ser eficaz para controlarla. Como luego veremos la hiperglucemia parece contribuir a la patogenia del dolor en la NFP. El mecanismo propuesto es mediante la disminución del umbral para aparición del dolor, sin embargo, dos fenómenos interesantes deben ser mencionados: que existe exacerbación de los síntomas luego del inicio del tratamiento y que la administración intravenosa de insulina es una medida eficaz para controlar el dolor.^{20,21}

Puesto que el inicio de los síntomas resulta de disfunción nerviosa la desaparición del dolor puede ser indicio de muerte de fibras nerviosas en lugar de recuperación funcional.

Neuropatía de fibras largas (NFL)

Este grupo de neuropatías afecta por igual fibras motoras y sensitivas. Para describirla es útil el axioma "muchos signos pocos síntomas". Las fibras largas desempeñan función motora, permiten percibir vibración (palestesia), sensación de posición (propiocepción), y termoalgesia. Este tipo de fibras, que deben conducir rápidamente impulsos desde la periferia hasta su primer relevo en el bulbo raquídeo, se caracterizan por ser mielinizadas. Son las fibras representadas en electromiografía permitiendo la detección de alteraciones subclínicas. Los pacientes pueden describir sensaciones como "caminar sobre algodón", "sentir el piso extraño" o incapacidad para ejecutar movimientos finos o para discriminar características de objetos (por ejemplo distinguir monedas).

La NFL con PSD presenta distribución en "guante y calcetín", con grados variables de concurrencia de

NFP y alteración de variedades sensitivas como apalestesia, anomalías de la propiocepción, dolor situado "profundamente", parecido a "pellizcamiento" o como un calambre. Otras manifestaciones objetivas son reflejos tendinosos deprimidos, ataxia sensorial (marcha "de pato"), hipotrofia de músculos de los pies y manos con debilidad distal de las extremidades, así como acortamiento del tendón de Aquiles que provoca pie equino.¹²

Neuropatías autonómicas

Las principales manifestaciones clínicas de disautonomía relacionada a diabetes mellitus son cardíacas, gastrointestinales y genitourinarias y pueden aparecer poco tiempo después del diagnóstico. En el interrogatorio es preciso prestar interés a síntomas tales como disminución de la tolerancia al esfuerzo, intolerancia al calor o signos como hipertensión paradójica supina o nocturna.²² Alteraciones de la microcirculación provocan manifestaciones tan sutiles como pobre desempeño para cálculo mental, y perturbación de la respuesta presora al frío, termorregulación y fuerza prensil. Estos pacientes típicamente aparentan mayor edad que la cronológica. La circulación dirigida a piel y anexos es funcionalmente anormal y clínicamente resulta en piel fría, anhidrosis y formación de fisuras.²³ Finalmente el desarrollo de disautonomías tiene importancia como factor pronóstico por el riesgo de insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio silente y muerte súbita.²⁴

PATOGÉNESIS

Si bien la hiperglucemia y la deficiencia de insulina son consideradas importantes promotores de ND, el desorden probablemente resulte de una serie compleja de interacciones metabólicas, vasculares y neurotróficas.⁵ En primer término las alteraciones metabólicas inician el daño crónico con la subsecuente pérdida axonal de fibras provistas o no de mielina. A mediano y largo plazo el resultado es la aparición de PSD. Los estudios en los que se ha intentado dilucidar la participación de éstos y otros factores, tropiezan con la dificultad de que los nervios periféricos son tejidos de organización histológica sumamente compleja (compuestos por fibras con y sin revestimiento de mielina) y por el hecho de que las fibras nerviosas están embebidas en una matriz en la que son importantes muchas otras estructuras (células de Schwann, microvasos endoneurales y perineurales, así como arteriolas epineurales). Finalmente, ha sido preci-

so tener en cuenta las conexiones medulares de vías aferentes y eferentes así como los órganos motores y sensoriales que participan de esta especie de infraestructura nerviosa (tracto gastrointestinal, vejiga, etc.).

FACTORES METABÓLICOS

En base a la evidencia disponible es posible deducir que las intervenciones terapéuticas que mejoran el control metabólico pueden modificar la historia natural de la ND.²⁴ De manera similar se ha postulado que las estrategias destinadas a corregir las alteraciones

fisiopatológicas que provocan lesión tisular en pacientes diabéticos, pueden influir en la expresión clínica de las complicaciones de la enfermedad. Existen excelentes revisiones a las cuales referirse para descripciones detalladas de todos estos mecanismos.^{25,26} A continuación enumeramos los más importantes:

- (1) Glucosilación de proteínas²⁵ y lípidos.²⁶
- (2) Incremento en la actividad de la vía de polioles²⁵ y alteración funcional de la ATPasa de Na⁺/K⁺.
- (3) Alteraciones hemodinámicas.²⁷
- (4) Estrés oxidativo.²⁹

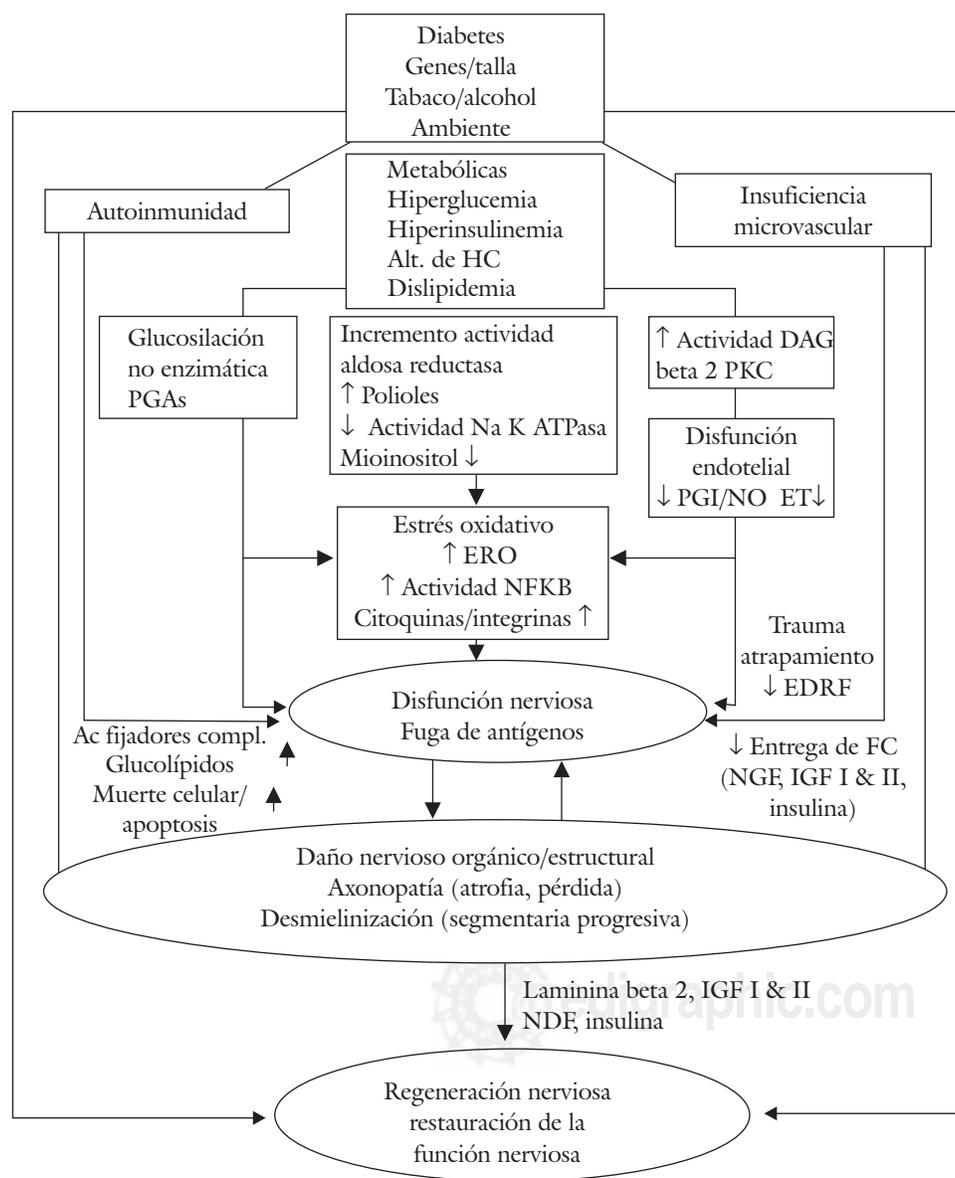


Figura 2. Esquema que resume la patogénesis de la neuropatía. PGAs: productos de glucosilación avanzada, PKC: proteinquinasa C, PGI: prostaglandina I, NO: óxido nítrico, EDRF: factor relajador derivado del endotelio; NGF: factor de crecimiento nervioso, IGF: factor de crecimiento de tipo insulínico, ERO: Especies reactivas de oxígeno, NFKB: factor nuclear K B, DAG: Diacilglicerol.

Productos de glucosilación avanzada

La formación de productos de glucosilación avanzada (PGA) es un importante promotor de la aparición de complicaciones microvasculares y entre ellas de PSD.³⁰ Este proceso no enzimático conduce a la asociación de azúcares reductores (glucosa, fructosa o galactosa) con grupos amino libres de proteínas, lípidos o ácidos nucleicos para formar -de manera reversible- productos como bases de Schiff y ketaminas o productos de Amadori, a través de la vía metabólica descrita por Wolf con la acumulación de productos de glucooxidación.²⁶ Estos productos siguen reordenamiento químico y a través de reacciones de deshidratación, fragmentación y entrecruzamiento para formar PGA irreversibles que se depositan en tejidos periféricos, incluidos los sistemas nervioso central y periférico.³¹ Muchas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y otras son producidas por fenómenos similares.³²

El proceso de glucosilación está presente también en el nervio periférico en pacientes diabéticos y en modelos animales. Precisamente, en ratas se ha observado con constituyentes como proteína básica de mielina y proteolípidos. Para explicar cómo ocurre la lesión luego de formación de PGA se ha postulado que la mielina modificada en este proceso es identificada por macrófagos "carroñeros" que se unen a receptores específicos de PGA. Este fenómeno parece provocar desmielinización segmentaria a través de digestión de proteínas de mielina. La glucosilación también afecta a otras proteínas del citoesqueleto axonal, como tubulina, neurofilamentos y actina, que una vez alteradas resultan en enlentecimiento de conducción axonal, atrofia y degeneración axonal. Otro ejemplo constituye la glucosilación de laminina, fenómeno que provoca pérdida de la capacidad de regeneración de fibras nerviosas *in vitro* y que probablemente está presente *in vivo* en pacientes diabéticos.³³

La vía de polioles y la ATPasa de Na⁺/K⁺

El resultado final de la activación de esta vía es la producción de sorbitol y fructosa, con depleción compensatoria de otros osmolitos como mio-inositol y taurina. La depleción del mio-inositol está asociada con alteraciones del potencial redox celular y obedece a perturbaciones del metabolismo fosfoinositídico, responsable a su vez de la reducción concomitante de la actividad de la ATPasa de Na⁺/K⁺ que explica en

parte las alteraciones tempranas de velocidad de conducción nerviosa.³⁴ Esto ocurre merced a la participación de un segundo mensajero, la proteinkinasa C (PKC). Ciertas isoformas de PKC han sido implicadas como mediadores de la disfunción vascular inducida por diabetes. Evidencia experimental ha señalado que el daño tisular puede ser reproducido con activadores de PKC, mientras que ciertos inhibidores enzimáticos han resultado de utilidad para atenuar los efectos de la lesión. Para explicar la actividad deficiente de la ATPasa de Na⁺/K⁺ se han postulado además mecanismos tales como perturbación de la síntesis de óxido nítrico, pseudohipoxia o deficiencia de prostaciclina.³⁵ Han sido alentadores los resultados terapéuticos obtenidos con análogos de prostaciclina o sus precursores, acetyl-L-carnitina o péptido C.

La asociación del estrés oxidativo con activación de la vía de los polioles resulta de la deficiencia de NADPH, que es utilizado en la interconversión de glucosa en sorbitol y fructosa, y por tanto no puede estar disponible para su rol como cofactor en el reciclamiento de glutatión a partir de glutatión oxidado. Algo similar ocurre en la síntesis de óxido nítrico, vía metabólica en la que concurre deficiencia de sintetasa de óxido nítrico.

Con el término "seudohipoxia" se designa al incremento de concentración de lactato respecto a piruvato (relación lactato: piruvato > 1) que es producido por la actividad de la enzima sorbitol deshidrogenasa. Esta enzima que forma parte de la vía de los polioles hace esto gracias a que altera la relación NADH: NAD.

El tratamiento con acetyl-L-carnitina mejora la actividad de la bomba de sodio y potasio,³⁶ así como el flujo sanguíneo, la velocidad de conducción nerviosa y los niveles de prostaglandinas vasoactivas. Similares conclusiones se han obtenido con el empleo de péptido C.³⁷

En conclusión, las alteraciones tempranas de la velocidad de conducción nerviosa presentes al diagnosticar la enfermedad (en un estadio en el que todavía no es posible apreciar desmielinización o degeneración nerviosa), relacionadas con disfunción de la bomba de sodio y potasio -con o sin la participación de la vía de los polioles- pueden representar por lo tanto la participación de múltiples mecanismos bioquímicos y biofísicos. En términos prácticos, parece ser que la activación de la vía de los polioles no es un mecanismo patogénico esencial para la aparición de ND. Esto es sugerido por los decepcionantes resultados obtenidos con inhibidores de aldosa reductasa cuando estos agentes han sido aplicados en ensayos clínicos.³⁸

Alteraciones hemodinámicas y estrés oxidativo

La reducción del flujo sanguíneo endoneural capaz de provocar isquemia es un mecanismo que también ha sido implicado en la patogénesis de PSD. Como demostración de esta hipótesis tales alteraciones hemodinámicas han sido identificadas en ratas, y como ocurre con la hiperglucemia, las intervenciones terapéuticas empleadas para remediar los efectos de la merma del flujo son efectivas para prevenir el enlentecimiento asociado de la velocidad de conducción nerviosa. En biopsias de tejido nervioso humano las consecuencias histopatológicas de estas alteraciones incluyen engrosamiento de la membrana basal vascular, agregación plaquetaria, hiperplasia de células endoteliales y oclusión vascular.³²

Muchas teorías han sido propuestas para relacionar la vía metabólica de los polioles con la aparición de isquemia vascular, y un área importante en la cual estos dos mecanismos convergen, es a través del estrés oxidativo. Tal como hemos explicado previamente, la acumulación de sorbitol se asocia a una variación del potencial redox intracelular, que predispone a la célula a daño por especies reactivas de oxígeno. Adicionalmente, la isquemia induce formación de especies reactivas de oxígeno, que a su vez exacerban la lesión a través de mayor estrés oxidativo.³⁵

Funcionalmente, la reducción del volumen circulante está asociada con incremento de la resistencia vascular, disminución de la PaO₂ y perturbación de características de permeabilidad vascular tales como pérdida de la barrera de carga aniónica y disminución de la selectividad de carga. Finalmente existe correlación entre las anomalías del flujo sanguíneo cutáneo y expresión clínica de PSD.⁵⁹

DIAGNÓSTICO

ESTUDIOS TRADICIONALES PARA LA DETECCIÓN DE LA ND Y SUS LIMITACIONES

El abordaje diagnóstico de la ND incluye la búsqueda de signos de deterioro sensitivo. Desafortunadamente, este aspecto del examen neurológico requiere de mucha experiencia y depende de cada examinador.³⁹

También se han utilizado métodos electrofisiológicos estandarizados para el diagnóstico y seguimiento de la ND.⁴¹ Sin embargo, debido a que existe muy poca desmielinización en etapas tempranas, los cambios máximos en la velocidad de conducción son graduales (0.5-0.7 m/s por año) y, por tanto, la instalación de

déficits inducidos por la ND puede ser difícil de distinguir. El estudio electrofisiológico de un nervio, exclusivamente mide la función de neuronas de gran diámetro, y el espectro patogénico de la ND envuelve a las neuronas de gran diámetro, los axones altamente mielinizados (A-alfa y A-beta) que conducen la información vibratoria y táctil y, a las neuronas de pequeño diámetro poco mielinizadas (A-o) y no mielinizadas (fibras C) que conducen la información del dolor y la temperatura.⁴⁰ Todas estas fibras nerviosas no van a estar uniformemente afectadas en la ND,⁴² por lo cual en un estudio electrofisiológico, en particular la velocidad de conducción por sí sola, nos proporcionará una información pobre en la disfunción temprana en algunos pacientes.⁴³ También se puede correlacionar la respuesta en la amplitud con la densidad de las fibras en algunas poblaciones, pero hay que tener en cuenta la considerable variabilidad en las mediciones de amplitud.

La evaluación morfológica directa de los nervios realizada por biopsia, también ha sido útil en el diagnóstico, evaluación y progresión de la ND, así como la medición de la densidad de la fibra nerviosa.⁴⁷ Sin embargo, la biopsia de nervio no se recomienda como un método rutinario en la evaluación de pacientes con ND, ya que se trata de un procedimiento invasivo que requiere mucha experiencia para obtener un análisis exacto. Más aún, la biopsia fascicular completa se ha visto asociada a déficit sensoriales a largo plazo y otros efectos adversos.

En resumen, los exámenes clínicos, electrofisiológicos y morfológicos son de un valor limitado para la detección temprana de la ND, en muchos pacientes. Describiremos nuevos métodos que tienen un mayor potencial para esta tarea.

ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ND (FIGURA 3)

Algunos métodos altamente sensibles se han desarrollado recientemente para evaluar los cambios estructurales y funcionales de los nervios periféricos en pacientes con diabetes.

1. Biopsia por punción en piel con tinciones inmunohistoquímicas de axones de nervios periféricos.

Este tipo de biopsia es un método sencillo, sensible y poco invasivo que ofrece una alternativa a la biopsia total de nervio para la evaluación morfológica de daño en nervios periféricos en pacientes con diabetes.^{43,44} El

avance en las técnicas de inmunohistoquímica, especialmente en el desarrollo de anticuerpos para el producto génico proteico 9,5 (PGP 9,5, un antígeno presente en todas las fibras nerviosas periféricas de todos los calibres), se puede teñir mediante biopsias por punción y así evaluar el efecto de la enfermedad en múltiples clases de axones periféricos.

Los especímenes de estas biopsias obtenidas por punción de piel, típicamente miden de 3 a 4mm de diámetro y se obtiene mediante anestesia local y una técnica estéril.⁴⁴ Posteriormente el tejido se fija en formol, se congela y se rebana en secciones de 50 microm, y se procesan para inmunohistoquímica utilizando anticuer-

pos policlonales dirigidos en contra del PGP 9,5. Esto permite observar los pequeños axones que inervan la piel, además de permitir cuantificar su densidad con una sensibilidad de hasta el 96%.⁴⁵ Holland et al.⁴³ reportaron una fuerte correlación entre la reducción intradérmica de la densidad de la fibra nerviosa y la severidad clínica en pacientes con neuropatía periférica asociada a múltiples causas, entre ellas, diabetes.

Muchos marcadores inmunohistoquímicos son relativamente específicos para los axones pequeños (mielinizados o desmielinizados), incluyendo a la sustancia P (SP) y el péptido relacionado al gen de calcitonina (PRGC). Lindberger et al. reportaron que los niveles de SP y PRGC

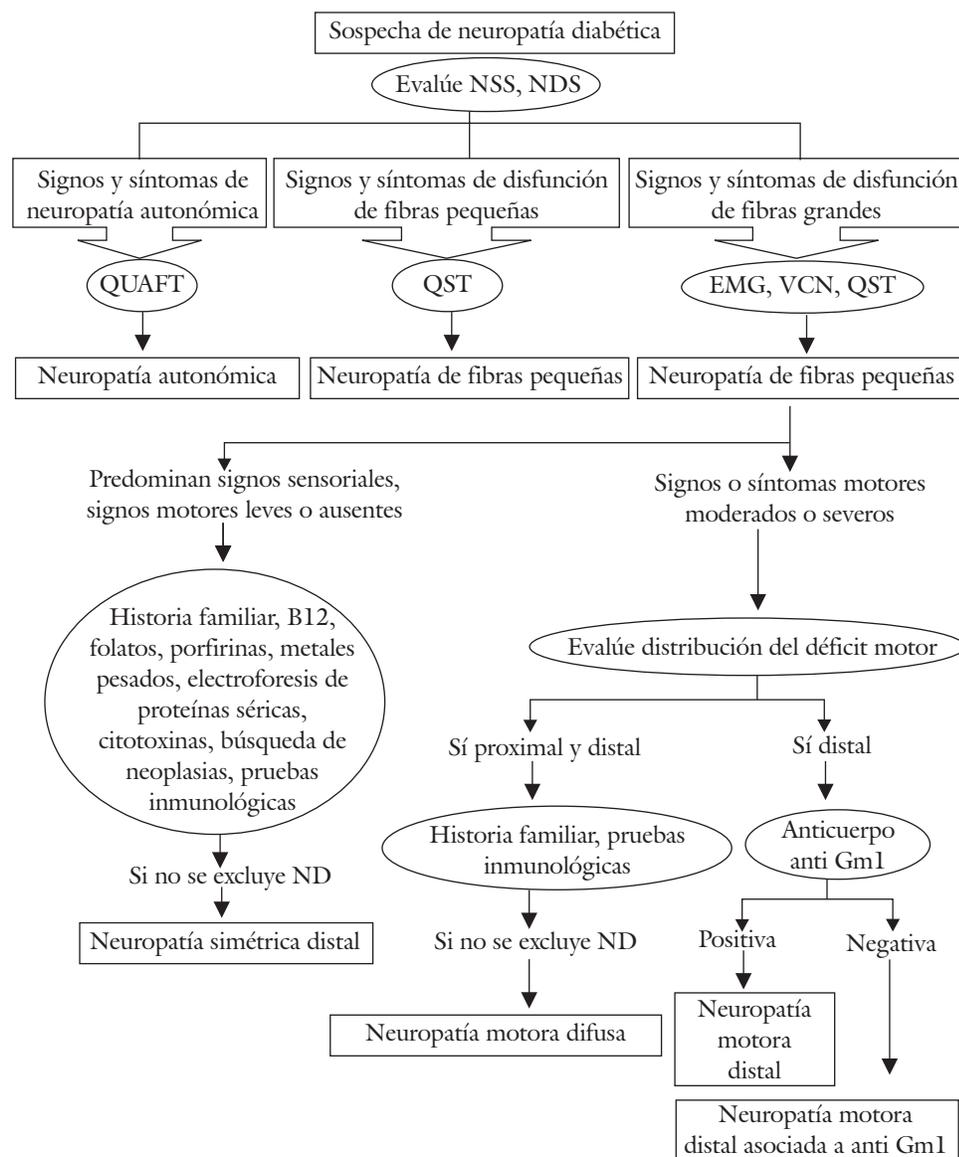


Figura 3. Abordaje diagnóstico de neuropatía diabética. QUAFT: Pruebas cuantitativas funcionales autonómicas, QST: Pruebas sensoriales cuantitativas. EMG: Electromiografía. VCN. Velocidad de conducción nerviosa.

eran reducidos en las biopsias de piel de pacientes diabéticos, previo a la evidencia clínica o electrofisiológica de ND. Levy et al.⁴⁶ posteriormente demostraron que existía una pérdida progresiva en el número y en el área inervada por fibras nerviosas positivas para PRGC en pacientes diabéticos con ND comparados con sujetos normales. El estado de estos axones es crítico en los pacientes con ND debido al dolor y la pérdida de la sensibilidad térmica. Los axones de pequeño diámetro son de la clase de neuronas sensoriales que han mostrado ser sensibles al factor de crecimiento neural tanto en estudios experimentales y clínicos.

La combinación de biopsia por punción cutánea e inmunohistoquímica con anticuerpos específicos tiene las siguientes ventajas: mínimo trauma al paciente, cuantificables, reales y con alta correlación con la clínica y la severidad de la enfermedad. Otra importante ventaja de este método, es el poder realizar múltiples biopsias, para poder evaluar la severidad de la enfermedad en diferentes poblaciones axonales y en diferentes posiciones en el territorio cutáneo, inervado por el nervio que uno quiera estudiar. El insulto clásico en la ND somática es la muerte de los axones distales. Este gradiente de patología axonal de distal a proximal puede ser evaluado mediante el examen de múltiples biopsias.

Actualmente muy pocos centros tienen experiencia directa con este método, por lo que la base de datos actualmente, es limitada. Específicamente existen pocos datos sobre la distribución normal de densidades axonales en diferentes partes de la piel y si existe o no influencia de algunos factores como la edad, sexo, peso y raza.

2. Exámenes sensoriales cuantitativos

Los exámenes sensoriales cuantitativos (ESC) facilitan el diagnóstico temprano y un estado acertado del grado de ND. En los ESC se utilizan instrumentos sensoriales estandarizados para controlar y enviar estímulos específicos a diversas intensidades, para poder determinar cuál es el mínimo estímulo energético detectable en el 50% del tiempo. Los ESC son no invasivos, requieren de unos 10 minutos por sesión y pueden ser realizados por personal no profesional después de un periodo corto de entrenamiento.

Se han desarrollado una variedad de instrumentos para realizar los ESC; como la evaluación sensorial asistida por computadora (ESAC) IV que es uno de los más efectivos. Con este instrumento, una computado-

ra realiza el algoritmo para la presentación de estímulos y califica la respuesta del paciente. La ESAC IV puede mandar estímulos vibratorios para evaluar la función de las fibras de los largos nervios periféricos, así como estímulos dolorosos y térmicos para evaluar las pequeñas fibras o los axones desmielinizados.

Otros nuevos equipos han sido desarrollados como el examinador de temperatura Physitemp NTE-2^a, que es una prueba térmica, manual, que puede enviar estímulos de hasta 40°C. El Physitemp NTE-2^a permite evaluar rápidamente mediante frío y calor de distal a proximal un gradiente que es útil en el mapeo de la disfunción sensorial. Otro equipo de ESC, recientemente desarrollado es el discriminador táctil circunferencial, que ha probado ser efectivo en la detección de la neuropatía. Es un equipo portátil, barato, de fácil manejo y excelente para la búsqueda de pacientes con neuropatía.

Los ESC proveen además de una medición paramétrica de la función sensorial que tiene como blanco a axones con diámetros de fibra específicos. Cuando se utilizan de manera apropiada, estos procedimientos son de una gran utilidad al momento de la exploración clínica neurológica. Si se encuentran anormalidades en los ESC, esto refleja patología axonal o alteraciones en la transducción sensorial. Este último efecto puede ser de particular interés, ya que estudios recientes han mostrado que las anormalidades en los niveles de neurotransmisores peptídicos distales pueden ocurrir en las fibras de nervios periféricos de pacientes diabéticos antes de que la pérdida axonal sea detectable.

Otro de los aspectos que ha tomado fuerza de los ESC, es la relación que han encontrado los investigadores entre los resultados obtenidos por estas técnicas y otros aspectos patológicos asociados a la ND. Young et al.,⁴⁷ concluyeron que la reducción en la percepción vibratoria por sí sola es un predictor significativo e independiente para el desarrollo de úlceras en los pies en pacientes con diabetes. Sosenko et al. también encontraron una relación similar pero con cambios térmicos. Davis et al. demostraron que los ESC para vibración pueden detectar neuropatía subclínica en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, confirmados posteriormente con estudios de velocidad de conducción nerviosa. Estos datos sugieren que los ESC pueden permitir un mejor abordaje educacional y la realización de programas preventivos en pacientes con alto riesgo de desarrollar pie diabético.

Los ESC también tienen algunas restricciones: primero, son una medición subjetiva, que puede estar

influenciada por la atención y motivación del paciente; estos factores pueden inducir variaciones considerables durante un estudio longitudinal. En segundo lugar las anomalías encontradas en los ESC no son específicos para neuropatía periférica, se pueden obtener resultados anormales por patología del cordón espinal (tumores) o por lesiones corticales. Además, los ESC a pesar de ser sensibles para la neuropatía periférica, no son específicos para esta condición.

3. Estudios electrofisiológicos

Los estudios electrofisiológicos para el diagnóstico y seguimiento de la ND no han cambiado de manera sustancial en las últimas 2 décadas. Sin embargo, existe un progreso considerable en la estandarización de las mediciones entre los diferentes centros y en la interpretación de los resultados. Estos estudios permiten determinar la velocidad de conducción distal, amplitudes de respuesta, latencias de asa larga y en algunos nervios la determinación del gradiente distal-proximal. Los estudios electrofisiológicos son altamente confiables y se correlacionan fuertemente con las manifestaciones clínicas en pacientes con diabetes.^{48,49}

4. Imagenología de nervios periféricos

Las técnicas de imagen parecen prometer ser de utilidad en la evaluación de nervios periféricos en pacientes con diabetes. Algunos estudios realizados en pacientes y animales de experimentación confirmaron por resonancia magnética que existe un aumento en la hidratación de los nervios en la diabetes. Eaton et al., sugirieron que la edema del endoneuro medido por resonancia magnética es el mecanismo inicial del deterioro en pacientes con ND y que posteriormente es detectado por electrofisiología, y en la exploración neurológica.

5. Mediciones compuestas (mixtas) para el diagnóstico y abordaje de la ND

El abordaje de la ND desde su diagnóstico y su progresión se puede realizar utilizando combinaciones de los estudios antes mencionados, como los ESC, electrofisiología y la presencia de signos y síntomas para dar una calificación única. El mejor sistema de calificación de la ND es el NIS (LL)+7, desarrollado por Dyck et al.^{50,51} Los parámetros combinados dan una

calificación única que se basa en el resultado de múltiples exámenes y que en conjunto expresan el grado de anormalidad en un rango percentil, pero tiene el inconveniente de que lleva mucho tiempo realizarlo. Otros centros han desarrollado otras formas de calificar a la ND, algunos de ellos llenando un simple cuestionario y tomando algunas ideas del NIS (LL)+7;⁵² también existe la calificación de Michigan para la ND que combina una exploración neurológica acuciosa con una batería de estudios de conducción. Una tercera medición compuesta fue desarrollada por Arezzo y Schaumburg en el Colegio de Medicina Albert Einstein que se enfoca en la función sensorial de forma cuantitativa tanto en axones de gran como de pequeño diámetro, respuesta simétrica y cambios en la sensación de distal a proximal. Los sistemas compuestos de calificación fueron utilizados efectivamente en el Estudio de Cohorte de Rochester sobre ND, pero deben ser utilizados con cuidado en la práctica clínica.⁵¹

TRATAMIENTO

Una vez que se ha corroborado el diagnóstico de neuropatía diabética, el tratamiento tiene dos metas fundamentales: (*Figura 4*).

- 1) Reducir los síntomas y
 - 2) Prevenir la progresión de la neuropatía.
- a) Tratamiento enfocado a los mecanismos patogénicos.
- Control de la hiperglucemia: estudios prospectivos y retrospectivos han sugerido una fuerte asociación entre la hiperglucemia con el desarrollo y severidad de la ND. Pirart⁵³ hizo un seguimiento de 4,400 pacientes diabéticos por 25 años y mostró un aumento en la prevalencia de la ND, clínicamente detectable en el 12% de los pacientes al momento del diagnóstico de DM hasta 50%, después de 25 años. La mayor prevalencia ocurrió en aquellos pacientes con el control glucémico más pobre. El grupo de estudio DCCT¹ reportó efectos estadísticamente significativos en aquellos con terapia insulínica intensiva en la prevención de la ND. Los rangos de prevalencia, tanto clínicos como electrofisiológicos fueron un 50% menores en aquellos pacien-

tes tratados intensivamente con insulina durante 5 años. En aquella etapa del estudio, sólo el 3% de los pacientes en la cohorte de prevención primaria tratados de forma intensiva con insulina mostraron signos mínimos de ND en comparación a un 10% de aquéllos tratados con el régimen convencional ($p = 0.006$). En la cohorte de prevención secundaria, el uso intensivo de insulina redujo la prevalencia clínica de ND en un 56% (7% en el grupo de insulina intensiva vs 16% en el grupo de régimen convencional, $p < 0.002$). Estos resultados del estudio DCCT, apoyan la necesidad de un estricto control glucémico, así como la necesidad de investigar el efecto de la insulina como factor de crecimiento e inmunomodulador, además de sus efectos metabólicos. En el estudio UKPDS la euglucemia se asoció a una mejoría en la vibración y percepción.⁵⁴⁻⁵⁶ En un estudio recientemente descrito por Steno⁵⁷ se reportó una reducción en el ratio de Odds para el desarrollo de ND a 0.32. Este estudio sin embargo, es progresivo e involucra a pacientes con DM tipo 2, que además utilizan drogas hipotensoras (IECA's, calcio-antagonis-

tas), hipoglucemiantes orales, aspirina, hipolipemiantes y antioxidantes; este hecho fuertemente apoya la naturaleza multifactorial de la ND y la necesidad de tratar conjuntamente las múltiples anomalías metabólicas.

- Inhibidores de la aldosa reductasa: estos reducen el flujo de glucosa a través de la vía de los polioles, inhibiendo la acumulación tisular de sorbitol y fructuosa y previniendo la reducción de los potenciales redox. En un estudio placebo controlado y doble ciego, con tolrestato en 219 pacientes con polineuropatía simétrica, definida como la presencia de por lo menos un reflejo cardiovascular patológico, fueron tratados por un año.⁵⁸ Los pacientes que recibieron tolrestato mostraron una mejoría en las pruebas de función autonómica, así como en la percepción de la vibración, mientras que los pacientes en el grupo placebo mostraron deterioro en casi todas las variables medidas ($p < 0.05$). Se ha demostrado que existe una mejoría dosis dependiente en la densidad de la fibra nerviosa, particularmente en las pequeñas fibras nerviosas desmielinizadas en un estudio realizado por

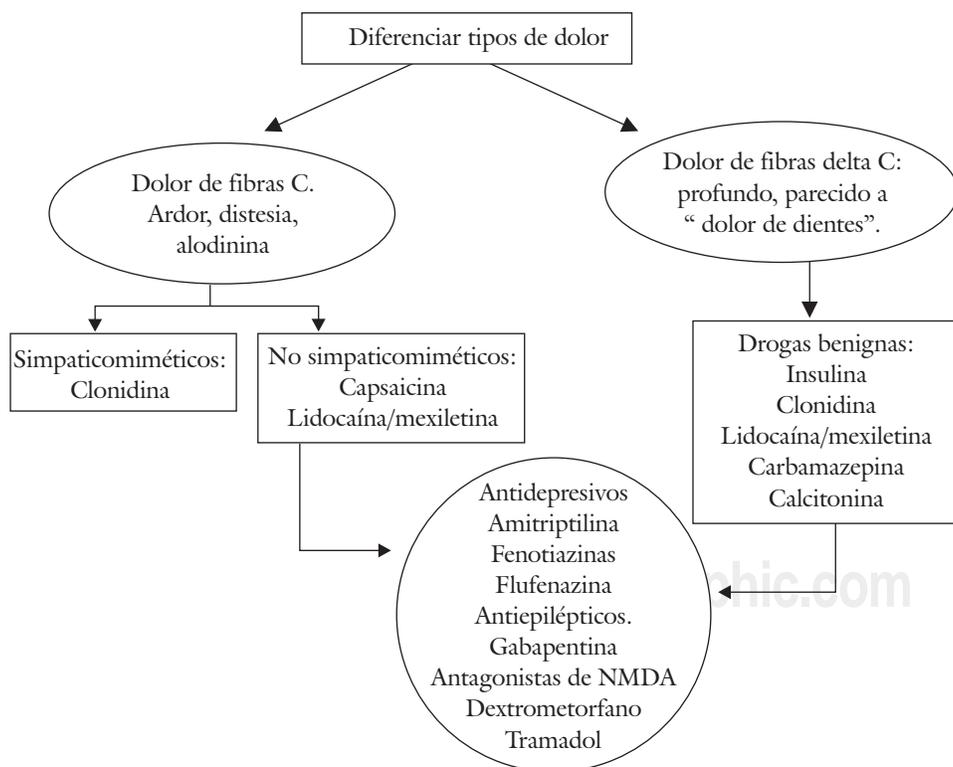


Figura 4. Abordaje terapéutico de neuropatía diabética, según tipos de dolor (y por tipos de fibras nerviosas comprometidas).

12 meses con zenarrestato.⁵⁹ Esto se acompañó con un aumento en la velocidad de conducción nerviosa, pero esta dosis no modificó la densidad de las fibras nerviosas.⁵⁹ Se ha demostrado mejoría en la FEVI con el uso de zopolrestato. También se ha observado que los inhibidores de la aldosa reductasa por si solos son insuficientes en mejorar metabólicamente a los pacientes con múltiples desórdenes bioquímicos.

- Acido alfa-lipoico: el ácido lipoico (ácido 1-2-ditiolano-3-pentanoico) un derivado del ácido octanoico, está presente en la comida y también es sintetizado en el hígado y ha demostrado ser efectivo en reducir tanto la ND somática como la autonómica.⁶⁰ En este momento en los EEUU se están llevando a cabo múltiples estudios utilizando el ácido alfa-lipoico tanto como agente antidiabético como agente en el tratamiento de la ND.
- Acido gamma-linolénico: el ácido linoleico es un ácido graso esencial, además de ser un componente importante de la membrana fosfolipídica neuronal, además de servir como sustrato de la prostaglandina E, importante para la preservación del flujo sanguíneo nervioso. En la diabetes, la conversión del ácido linoleico a ácido gamma-linolénico está alterada, y posiblemente esto contribuya a la aparición de ND. Un estudio controlado, doble ciego y placebo utilizando ácido gamma-linolénico por 1 año, demostró mejoría tanto en mediciones clínicas como en los exámenes electrofisiológicos ($p < 0.05$).
- Aminoguanidina: estudios animales donde se utilizó aminoguanidina como inhibidor en la formación de productos finales de glucosilación avanzada (PFGA), mostró mejoría en la velocidad de conducción nerviosa en ratas con ND, inducida con estreptozotocina. Estudios controlados en humanos para probar su eficacia fueron suspendidos debido a su toxicidad. Sin embargo, hay sucesores de la aminoguanidina que prometen su inclusión en el tratamiento de la ND.
- Inmunoglobulina humana intravenosa: el uso de esta última ha sido apropiada en pacientes con algunas formas de ND periférica asociada a signos de autoinmunidad antineuronal.⁶¹ El tratamiento con inmunoglobulinas es bien tolerado y se considera seguro, especialmente en lo referido a la transmisión de virus. La mayor toxicidad

reportada, han sido reacciones anafilácticas, pero la frecuencia de éstas, actualmente es mínima y confinada básicamente a pacientes con deficiencia de IgA. Los pacientes pueden cursar con cefalea severa secundaria a meningitis aséptica, misma que se resuelve espontáneamente. En algunos casos es necesario combinar el tratamiento con prednisona, azatioprina o ambas.

- Terapia neurotrópica: hay evidencia considerable en modelos animales diabéticos que la disminución en la expresión del factor de crecimiento neural (FCN) y sus receptores (trk A) reducen el transporte axonal retrógrado del FCN disminuyendo el soporte a las pequeñas neuronas desmielinizadas y sus neuropéptidos, tales como la sustancia P y el péptido relacionado al gen de calcitonina, ambos potentes vasodilatadores. El tratamiento con FCN recombinante humano restituye las concentraciones de estos neuropéptidos, a lo normal, previniendo la aparición de manifestaciones de neuropatía sensorial en animales. Desgraciadamente no se encontraron efectos benéficos en relación al grupo placebo. La razón de esta dicotomía no ha sido resuelta, pero el entusiasmo ha crecido entre los investigadores y el uso de la terapia neurotrópica vs la neuropatía diabética.

b) Tratamiento dirigido a los síntomas

- Control del dolor: el control del dolor es uno de los puntos más difíciles de lograr en los pacientes con ND. Dentro de los fármacos más utilizados tenemos los siguientes fármacos y la dosis óptima necesaria para disminuir el dolor: antidepressivos tricíclicos (1.4), dextrometorfan (1.9), carbamazepina (3.3), tramadol (3.4), gabapentina (3.7), capsaicina (5.9), inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (6.7) y (10.0) para la mexiletina.⁶² El dolor se divide según el tipo de fibra afectada y por lo tanto responden a diferentes medidas terapéuticas.
- Dolor de fibras C: el manejo de las neuropatías de pequeñas fibras consiste en:
 - A los pacientes se les debe enseñar a cuidar sus pies y a inspeccionarlos de forma diaria.
 - Deben tener un espejo en el baño para inspeccionar las plantas de los pies.

- El proveer a los pacientes con un monofilamento para autoexaminarse reduce la frecuencia de úlceras.
 - Todos los pacientes diabéticos deben utilizar calcetines acolchonados.
 - Los zapatos les deben de quedar bien, con un adecuado soporte y deben ser inspeccionados ante la posibilidad de cuerpos extraños antes de ser utilizados cada día.
 - Los pacientes tienen que hacer pruebas ante lugares calientes, y no dormir cerca de fogatas o chimeneas.
 - Se deben de utilizar cremas humectantes.
 - Después del baño deben secarse los pies perfectamente y utilizar talco entre los dedos.
 - Las uñas se deben de cortar de forma transversal, preferentemente por un quiropodista.
- Capsaicina: la capsaicina se extrae del chile, y una forma fácil de prepararla sería agregando de 1 a 3 cucharaditas de pimienta de cayena a una crema fresca, misma que se aplica en la zona en la que existe dolor. Tiene un alta selectividad para neuronas sensoriales que han sido clasificadas como fibras aferentes C no mielinizadas o fibras finas mielinizadas (A-delta). La aplicación prolongada de capsaicina acaba con la sustancia P y otros neurotransmisores almacenados que se encuentran al final de los nervios sensitivos. Esto reduce o termina con la transmisión del estímulo doloroso, desde los nervios periféricos hasta los centros a nivel cerebral. Se debe tener cuidado en no impregnar ni los ojos o los genitales, por lo que se recomienda el uso de guantes. Debido a que la capsaicina es volátil se recomienda no cubrir las áreas afectadas con tela adhesiva. Inicialmente tiene un efecto que exagera la sintomatología, con gradual desaparición de la misma en 2 a 3 semanas.
 - Clonidina: existe un elemento mediado por las fibras C simpáticas que se puede utilizar junto con la clonidina (agonista alfa-2 adrenérgico) que es la fentolamina. La clonidina se puede aplicar de forma tópica, pero de esta forma la posología se hace más complicada. Si falla la clonidina, se puede utilizar un anestésico local que garantice la disminución del dolor (mexiletina).
 - Dolor de las fibras A-delta: el dolor de este tipo de fibras es más profundo y frecuentemente no responde a las medidas mencionadas anteriormente. Se han utilizado múltiples agentes asociados con el dolor en este tipo de fibras con diferentes grados de éxito.
 - Insulina: la infusión continua de insulina, sin que se utilice para disminuir la glucosa sérica, puede ser útil en este tipo de pacientes. La respuesta se valora con reducción del dolor, y suele ocurrir después de 48h y en ese momento se puede discontinuar la infusión de insulina. Si esta medida falla existen otros medicamentos que pueden ayudar a que el dolor disminuya.
 - Bloqueo nervioso: la lidocaína administrada en infusión ha sido útil en dolor refractario por 3 a 21 días. Esta forma terapéutica se puede utilizar en casi todos los tipos de neuropatía. Si se tiene éxito con esta terapia, se puede continuar con mexiletina oral. Su sitio de acción es a nivel del dolor causado por hiperexcitabilidad de las terminaciones nerviosas libres superficiales.⁶³
 - Tramadol y dextrometorfano: el tramadol es un analgésico que actúa a nivel central y se utiliza para tratar dolor moderado o severo, y se ha demostrado que puede aliviar el dolor en pacientes con ND.⁶⁴ El dextrometorfán actúa bloqueando al receptor excitatorio glutaminérgico del N-metil-D-aspartato (NMDA).⁶⁵
 - Antidepresivos: algunos estudios clínicos se han enfocado en interrumpir la transmisión del dolor utilizando antidepresivos, mismos que inhiben el recambio de norepinefrina o serotonina. Esta acción central acentúa los efectos de los neurotransmisores activando sistemas inhibidores del dolor endógenos en el cerebro que modulan la transmisión del dolor por la médula espinal.⁶⁶ Un problema pueden ser los efectos adversos como boca seca y disautonomías. La utilización de nortriptilina en lugar de amitriptilina puede reducir estos efectos anticolinérgicos.
 - Carbamazepina: múltiples estudios doble ciego y placebo controlados han demostrado que la carbamazepina puede ser útil en el manejo del dolor en pacientes con ND.¹² Sus efectos tóxicos pueden limitar su uso en algunos pacientes, pero puede ser útil en pacientes con dolor urente o punzante.
 - Fenitoína: la difenilhidantoína se ha utilizado desde hace tiempo en el tratamiento del dolor causado por neuropatías. Algunos estudios do-

ble ciego cruzados no han demostrado la eficacia de la fenitoína en pacientes con ND en comparación con el grupo placebo.⁶⁷ Además sus efectos adversos disminuyen su uso en pacientes diabéticos, como es el caso de su habilidad para suprimir la secreción de insulina, misma que ha resultado en precipitación de estado hiperosmolar y cetoacidosis diabética.

- Gabapentina: la gabapentina es un anticonvulsivo muy eficaz del cual su mecanismo de acción no está bien estudiado. Adicionalmente posee un efecto analgésico en la neuropatía dolorosa. En un estudio multicéntrico en los EUA,⁶⁸ la monoterapia con gabapentina fue eficaz en el manejo del dolor y en la interferencia en el sueño asociada a ND periférica. También se observaron efectos positivos en el estilo y calidad de vida.
 - Estimulación nerviosa transcutánea (electroterapia): la electroterapia ocasionalmente puede ser útil y es una de las terapias más benignas contra la neuropatía dolorosa. Los electrodos se deben colocar en áreas estratégicas para identificar las áreas sensitivas y así obtener el mayor alivio del dolor.
 - Analgésicos: rara vez los analgésicos son útiles en el tratamiento de la neuropatía dolorosa, ya que más bien son utilizados por corto tiempo y en algunos síndromes autolimitados como en la parálisis dolorosa del III NC que ocurre en los diabéticos. El uso de narcóticos contra el dolor crónico no es muy popular debido al riesgo de adicción.
 - Calcitonina: en un estudio de diez pacientes de casos y controles con ND dolorosa tratados con 100U de calcitonina al día, el 39% de los pacientes refirieron un alivio casi total de la sintomatología. Esta mejoría se observó sólo después de 2 semanas de tratamiento.⁶⁹
- c) Tratamiento de las neuropatías de fibras largas: los pacientes con neuropatía de fibras largas por lo general son incoordinados y atáxicos, por lo que tienen mayor incidencia de caídas en relación a pacientes sanos. Se han descrito las siguientes recomendaciones para este tipo de pacientes:
- Entrenamiento de la marcha y la fuerza.
 - Manejo del dolor (explicado anteriormente).
 - Uso de zapatos apropiados para las deformidades (ortopédicos).
 - Estiramiento tendinoso en caso de acortamiento del tendón de Aquiles.
 - Uso de bifosfonatos en caso de osteopenia.
 - Reconstrucción quirúrgicas, férulas y yesos en caso de requerirse.
- d) Manejo de la neuropatía autonómica:
- Prevención y reversibilidad de la neuropatía autonómica: ha quedado ya muy claro y establecido que un control glucémico estricto a largo plazo,⁷⁰ buen control de lípidos, hipertensión y el uso de antioxidantes e inhibidores de la ECA reducen el riesgo de neuropatía autonómica.⁵⁷ También se ha observado que la mortalidad en pacientes con infarto agudo al miocardio está en función de la variabilidad entre latido y latido. Esto se puede reducir en un 33% con un tratamiento a corto plazo con insulina.⁷¹ El trasplante exitoso de páncreas también ha reportado una mejoría en la respuesta y reconocimiento de los síntomas causados por la hipoglucemia de la epinefrina en pacientes con diabetes crónica y con neuropatía autonómica establecida. Se ha observado que existe un componente metabólico reversible en pacientes con neuropatía autonómica cardíaca temprana.⁷²
 - Hipotensión postural: el síndrome de hipotensión postural es un mareo y síncope relacionados con la posición. Los pacientes que cursan con DM 2 y además con hipotensión ortostática son hipovolémicos y tienen insuficiencia simpático-adrenal; estos dos factores contribuyen a la patogénesis de la hipotensión ortostática.⁷³ La hipotensión postural en los pacientes con neuropatía autonómica diabética puede representar un problema de difícil manejo. El aumentar la presión arterial en la bipedestación debe balancearse previniendo la hipertensión en la posición supina.
 - Retorno venoso: en medida de lo posible se debe favorecer el retorno venoso de la periferia utilizando medias de cuerpo completo. La sola compresión de los miembros pélvicos es menos efectiva, y esto refleja la capacidad del abdomen sobre las piernas. A los pacientes se les debe instruir en colocárselas mientras están acostados y no retirarlas hasta que estén en posición supina.
 - Terapia farmacológica: algunos pacientes con

hipotensión ortostática pueden beneficiarse utilizando 9-alfa-fluorohidrocortisona; pero desgraciadamente la sintomatología no mejora hasta que desarrollan edema, además de que existe el riesgo de desarrollar falla cardíaca congestiva e hipertensión. Si la fluorohidrocortisona no funciona, se pueden utilizar agonistas y antagonistas adrenérgicos. La metoclopramida puede ser útil en pacientes con exceso de dopamina o con sensibilidad aumentada al estímulo dopaminérgico. Los pacientes con exceso de receptores alfa-2 adrenérgicos pueden responder al tratamiento con yohimbina. En aquellos pacientes con aumento de los receptores beta-adrenérgicos puede ser de utilidad el propanolol. Una deficiencia de los receptores alfa-2 adrenérgicos puede ser tratada con un agonista alfa 2 como la clonidina, que en este caso, paradójicamente incrementa la presión arterial; se debe iniciar con dosis pequeñas e incrementarla gradualmente. Si las medidas anteriores fallaran, la midodrina, un agonista alfa-1-adrenérgico en combinación con dihidroergotamina y cafeína pueden ser de ayuda. En algunos pacientes existe una hipotensión ortostática refractaria que puede responder al uso de octeótrido administrado subcutáneamente por las mañanas.

- **Gastropatía:** los desórdenes motores gastrointestinales son frecuentes y variados en los pacientes con DM tipo 2⁷⁴ y existe una pobre correlación entre los síntomas y la evidencia objetiva de un defecto funcional u orgánico. El primer paso en el manejo de la gastroparesia diabética consiste en múltiples y escasas comidas. Además se debe disminuir la ingestión de grasas ya que retardan el vaciamiento gástrico. Se debe mantener un buen control glucémico.⁷⁵ Se ha utilizado metoclopramida, cisaprida y domperidona, obteniéndose mejores resultados con la primera. La eritromicina administrada en suspensión vía oral o en forma de supositorio también puede ser de utilidad, ya que actúa sobre el receptor de motilina, acortando el tiempo de vaciamiento gástrico.⁷⁶ Si estos fármacos fallan y persiste la gastroparesia puede ser necesario realizar una yeyunostomía.
- **Enteropatía:** la enteropatía ya sea que involucre el intestino delgado o el colon puede producir constipación crónica o diarrea explosiva, y el manejo de estas complicaciones puede resultar difícil.

- **Antibióticos:** la estasis intestinal promueve sobrecrecimiento bacteriano y éste precipitar la diarrea. El tratamiento contra esto básicamente consiste en antibióticos de amplio espectro, como tetraciclinas o trimetoprim con sulfametoxazol. El metronidazol ha demostrado ser el más efectivo y se debe continuar durante por lo menos 3 semanas.
- **Colestiramina:** la retención de ácidos biliares puede ocurrir, y son altamente irritativos para la mucosa intestinal, por lo que se recomienda quelar estas sales biliares con colestiramina, 4g tres veces al día para mejorar los síntomas.
- **Difenoxilato con atropina:** puede ser útil en el control de la diarrea, pero el megacolon tóxico puede ocurrir por lo que debe utilizarse con mucho cuidado.
- **Dieta:** los pacientes con pobre digestión, se ven beneficiados con una dieta libre de gluten. Hay que tener cuidado con ciertas fibras en pacientes neuropáticos, ya que existe la posibilidad de formación de bezoares debido a la extasia intestinal que presentan los pacientes con gastroparesia o constipación.
- **Cistopatía:** los pacientes con vejiga neurogénica deben de ser instruidos a palparse la vejiga en busca de globo vesical, y si no pueden miccionar, realizar la maniobra de Credé para permitir el flujo de orina. Se pueden utilizar parasimpaticomiméticos del tipo del betanecol, pero no siempre se logra un vaciamiento total de la vejiga. También se puede lograr una relajación del esfínter con el uso de alfa-1 bloqueadores como el doxazosin.¹² Por último se puede recomendar el autosoñeo, siendo el riesgo de infección relativamente bajo.
- **Disfunción sexual:** la disfunción eréctil (DE) ocurre en el 50-75% de los hombres diabéticos, y ocurre más tempranamente que en la población general. La incidencia de DE en hombres diabéticos de entre 20 y 29 años es del 9% y llega al 95% a la edad de 70 años. Inclusive la DE puede ser el síntoma debutante de la diabetes. En más del 50% de los pacientes la DE se presenta a los 10 años del diagnóstico de diabetes y puede preceder a otras complicaciones. La etiología de la DE en pacientes diabéticos es multifactorial: neuropatía, enfermedad vascu-

lar, control glucémico, nutrición, desórdenes endocrinos, factores psicógenos o hasta secundaria a medicamentos utilizados contra la misma diabetes y sus complicaciones. Se están empezando a presentar opciones terapéuticas contra este desorden.

- Sialorrea: la sialorrea es más común de lo que se pensaba, y se maneja de manera muy efectiva con la aplicación tópica de glicopirrolato, que disminuye tanto su frecuencia como su severidad.⁷⁷

VISIÓN A FUTURO

Existen nuevas áreas que se están explorando con el objetivo de aumentar el flujo sanguíneo a través del *vasa nervorum* como los análogos de prostaciclina (beraprost), bloqueando a los tromboxanos A2 y drogas que restauran la actividad de la Na/KATPasa como el cilostazol (que es un potente inhibidor de la fosfodiesterasa) y el ácido alfa-lipoico. Estos fármacos, por desgracia, no han alcanzado su uso en la clínica.

REFERENCIAS

1. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
2. Jude E, Boulton AJM. End stage complications of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev* 1999;7:395-410.
3. Sima AAK, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1999;42:773-788.
4. Vinik A, Park T, Stansberry K, Pittenger G. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000;43:957-973.
5. Ward JD. Improving the prognosis in type 2 diabetes: diabetic neuropathy is in trouble. *Diabetes Care* 1999;22:B84-88.
6. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetes* 1989;38:1456-61.
7. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM et al. and the Eurodiab IDDM study Group: prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors. The Eurodiab IDDM complications study. *Diabetologia* 1996;39:1377-84.
8. Said G. Diabetic neuropathy: an update. *J Neurology* 1996;243:431-440.
9. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997;46(Suppl. 2):S54-57.
10. Greene DA, Sima A, Pfeifer MA et al. Diabetic neuropathy. *Ann Rev Med* 1990;41:303-17.
11. Ellenberg M. Diabetic truncal mononeuropathy: a new clinical syndrome. *Diabetes Care* 1978;1:10-13.
12. Vinik AI, Holland MT, LeBeau JM, Liuzzi FJ et al. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 1992;15:1926-1975.
13. Zochodne DW. Diabetic neuropathies: Features and mechanisms. *Brain Pathol* 1999;9:369-391.
14. Llewelyn JG, Thomas PK, King RH. Epineurial microvasculitis in proximal diabetic neuropathy. *J Neurol* 1998;245:159-165.
15. Steck AJ, Kappos L. Gangliosides and autoimmune neuropathies: classification and clinical aspects of autoimmune neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(Suppl):26-28.
16. Bird SJ, Brown SJ. The clinical spectrum of diabetic neuropathy. *Semin Neurol* 1996;16:115-22.
17. Tesfaye S, Malik R, Harris N et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 1996;39:329-335.
18. Van Heel DA, Levitt NS, Winter TA. Diabetic neuropathic cachexia: the importance of positive recognition and early nutritional support. *Int J Clin Pract* 1998;52:591-592.
19. Holland NR, Crawford TO, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol* 1998;44:47-59.
20. Said G, Bigo A, Ameri A et al. Uncommon early-onset neuropathy in diabetic patients. *J Neurol* 1998;245:61-68.
21. Zola BE, Vinik AI. Effects of autonomic neuropathy associated with diabetes mellitus on cardiovascular function. *Coron Artery Dis* 1992;3:33-41.
22. Stansberry KB, Shapiro SA, Hill MA, McNitt PM, Meyer MD, Vinik AI. Impaired peripheral vasomotion in diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:715-721.
23. Haak ES, Usadel KH, Kohleisen M, Yilmaz A, Kusterer K, Haak T. The effect of alpha-lipoic acid on the neurovascular reflex in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy. *Microvasc Res* 1999;58:28-34.
24. Vinik A. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. *Am J Med* 1999;107:17S-26S.
25. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44:129-146.
26. Bucala R. Lipid and lipoprotein modification by AGE's role in atherosclerosis. *Exp Physiol* 1997;82:327-337.
27. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001;44:1957-1972.
28. Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RW. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19:1243-1248.
29. Greene DA, Stevens MJ, Obrosova I, Feldman LF. Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *European Journal of Pharmacology* 1999;375:217-223.
30. Brownlee M. Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetes complications. *Diabetes* 1994;43:836-841.
31. Cameron NE, Eaton SFM, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001;44:1973-1983.
32. Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Clinical Neuroscience* 1997;4:365-70.
33. Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: A review. *J Neuropath Exp Neurol* 1996;55:1181-1193.
34. Oates PJ, Mylari BL. Aldose reductase inhibitors: Therapeutic implications for diabetic complications. *Expert Opin Investig Drugs* 1999;8:2095-2119.
35. Sima AAF, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update. *Diabetologia* 1999;42:773-788.
36. Cotter MA, Cameron NE, Keegan A, Dines KC. Effects of acetyl- and propionyl-carnitine on peripheral nerve function and vascular supply in experimental diabetes. *Metabolism* 1995;44:1209-1214.
37. Sima AAF, Srinivas PR, Kommaraju S, Venna S, Wahren J, Grunberger G. Enhancement of insulin receptor activity by C-peptide. *Diabetologia* 1998;41[Suppl 1]:A177.
38. Sima AAF, Brill VN et al. Regeneration and repair of myelinated fibers in the sural nerve biopsies from patients with diabetic

- neuropathy treated with an aldose reductase inhibitor. *N Engl J Med* 1988;319:548-555.
39. Celiker R, Basgoze O, Bayraktar M. Early detection of neurological involvement in diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996;36:29-35.
 40. Vinik AI, Suwanwalaikorn S, Stansberry KB et al. Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1995;18:574-584.
 41. Hyllienmark L, Brismar T, Ludvigsson J. Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM. *Diabetologia* 1995;38:685-692.
 42. Ziegler D, Mayer P, Wiefels K, Gries FA. Assessment of small and large fiber function in long-term type I (insulin-dependent) diabetic patients with and without painful neuropathy. *Pain* 1988;34:1-10.
 43. Holland NR, Stocks A, Hauer P et al. Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology* 1997;48:708-711.
 44. McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology* 1995;45:1848-1855.
 45. Holland NR, Crawford TO, Hauer P et al. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol* 1998;44:47-59.
 46. Levy DM, Terenghi G, Gu X-H et al. Immunohistochemical measurements of nerves and neuropeptides in diabetic skin: relationship to tests of neurological function. *Diabetologia* 1992;35:889-897.
 47. Young MJ, Veves A, Breddy JL, Boulton AJM. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. *Diabetes Care* 1994;17:557-560.
 48. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992;42:1164-1170.
 49. Albers JW, Brown MB, Sima AAF, Greene DA. The tolrestat study group for the early diabetes intervention trial. Nerve conduction measures in mild diabetic neuropathy in the early diabetes intervention trial: the effects of age, sex, type of diabetes duration, and anthropometric factors. *Neurology* 1996;46:85-91.
 50. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 1997;49:229-239.
 51. Dyck PJ, Melton LJ III, O'Brien PC, Service FJ. Approaches to improve epidemiological studies of diabetic neuropathy: insights from the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Diabetes* 1997;46(suppl 2):S5-S8.
 52. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997;46(suppl 2):S54-S57.
 53. Pirart J. (1977) Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Metab* 3:245-256.
 54. UK prospective diabetes study (UKPDS) Group (1998). Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-865.
 55. UK prospective diabetes study (UKPDS) Group (1998). Effect of intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 352:837-853.
 56. UK prospective diabetes study (UKPDS) Group (1998). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317:703-713.
 57. Gaede P, Bedel P, Prving HH, Pedersen O. (1999) Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomized study. *Lancet* 353:617-622.
 58. Boulton AJN, Levy S, Comstock J. (1990) A multicentre trial of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 33:431-37.
 59. Greene DA, Arezzo JC, Brown MB. (1999) Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. Zenarestat Study Group. *Neurology* 53:580-591.
 60. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. (1997) Effects of treatment with the antioxidant alpha lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. *Diabetes Care* 20:369-373.
 61. Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC. (1995) Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 52:1053-1061.
 62. Sindrup SH, Jensen TS. (1999) Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism to drug action. *Pain* 83:384-400.
 63. Jarvis B, Couckell AJ. (1998) Mexiletine. A review of its therapeutic use in painful diabetic neuropathy. *Drugs* 56:691-707.
 64. Haraty Y, Gooch C, Swenson M et al. (1998) Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 50:1842-1846.
 65. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. (1997) High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 48:1212-1218.
 66. Max M, Lynch S, Muir J. (1992) Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 326:1250-1256.
 67. Gorson KC, Schott C, German R, Ropper AH, Rand WM. (1999) Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double-blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:251-252.
 68. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al. (1998) Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 280:1831-1836.
 69. Zickleniewski W. (1990) Calcitonin nasal spray for painful diabetic neuropathy. *Lancet* 336. 449.
 70. DCCT research Group (1995). The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 122:561-568.
 71. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. (1999) Glycometabolic state at admission. Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: Long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation* 99:2626-2632.
 72. Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia J, Aronson D. (1999) Effects of glycemic control on heart rate variability in type I diabetic patients with cardiac diabetic autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 84: 687-691.
 73. Laederach-Hofmann K, Weidmann P, Ferrari P. (1999) Hypovolemia contributes to the pathogenesis of orthostatic hypotension in patients with diabetes mellitus *Am J Med* 106:50-58.
 74. Annese V, Bassotti G, Caruso N et al. (1999) Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms, and neuropathy noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus *J Clin Gastroenterol* 29:171-177.
 75. Stacher G, Schermtthner G, Francesconi M et al. (1999) Cisapride versus Placebo for 8 weeks on glycemic control and gastric emptying in insulin-dependent diabetes: a double-blind cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2357-2362.
 76. Erbas T, Varoglu E, Erbas B, Tastekin G, Akalin K. (1993) Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 16:1511-1514.
 77. Shaw JE, Abbott CA, Tindle K, Hollis S, Boulton AJ. (1997) A randomized controlled trial of topical glycopyrrolate, the first specific treatment for diabetic gustatory sweating. *Diabetologia* 40:299-301.